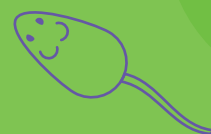
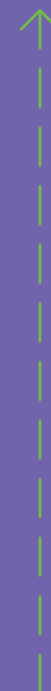
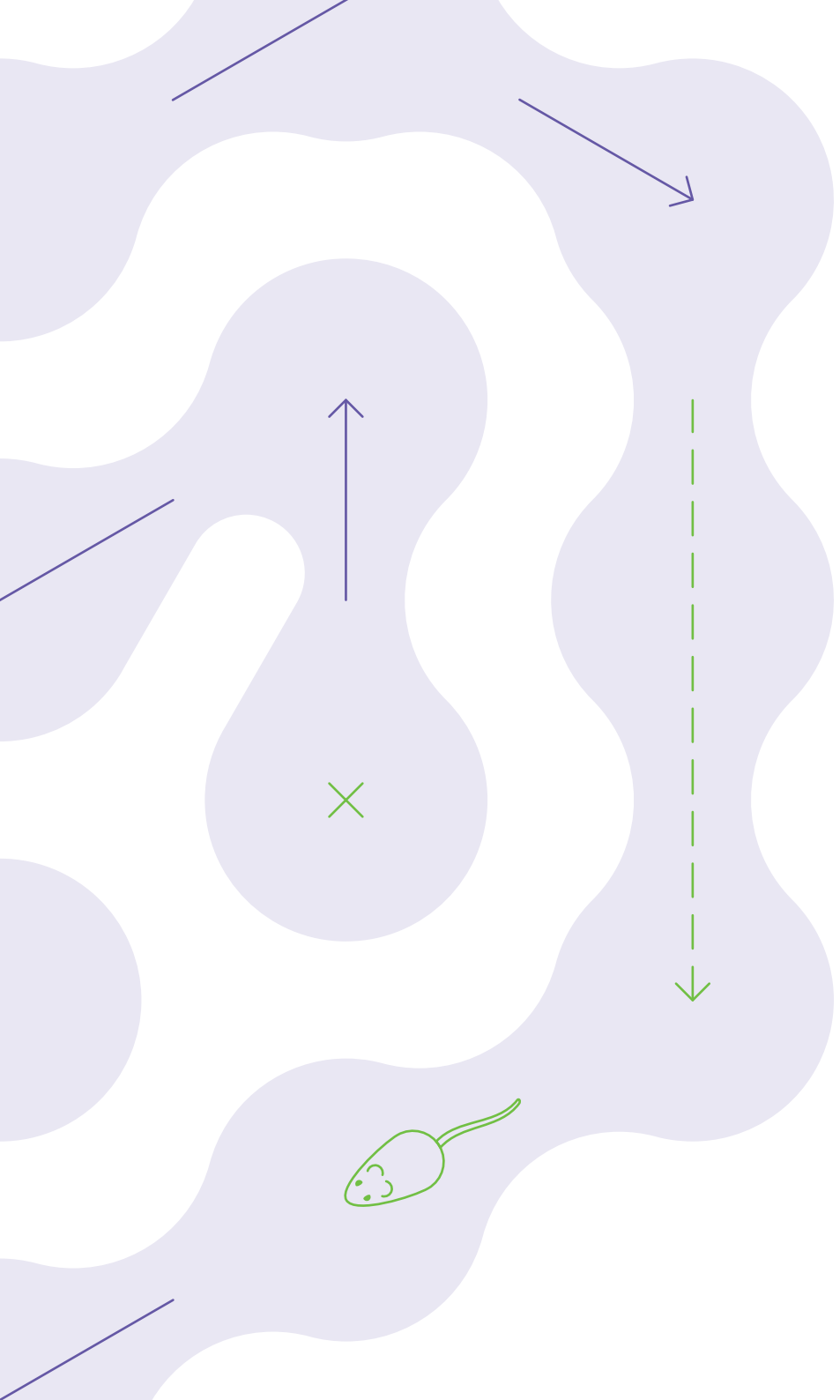


PRŮVODCE PO KLINICKÝCH IBD STUDIÍCH



PRŮVODCE PO KLINICKÝCH IBD STUDIÍCH





OBSAH

1)	Úvod do medicíny založené na důkazech (doc. MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D.)	08
2)	Neintervenční studie (doc. MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D.)	12
3)	Intervenční studie – nelékové (doc. MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D.)	14
4)	Intervenční studie – lékové (MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D.)	16
5)	Jak probíhá klinický výzkum (MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D.)	19
6)	Mýty o klinických výzkumech (Mgr. Lucie Laščíková)	21
7)	Příběh z pohledu lékaře ve výzkumu (MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D.)	24
8)	Příběh z pohledu pacienta (Mgr. Lukáš Vacek)	26

MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D.

Dana Ďuricová ukončila studium na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze v roce 2006. Po absolvování studia na lékařské fakultě nastoupila jako sekundární lékař na IV. Interní kliniku Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, kde působila do konce roku 2009. Od roku 2010 dosud pracuje jako gastroenterolog v Klinickém a výzkumném centru pro střevní záněty, ISCARE a. s. v Praze. V roce 2012 úspěšně ukončila doktorandské studium v oboru Fyziologie a patofyziologie člověka a v roce 2015 získala atestaci z Gastroenterologie a hepatologie. V průběhu let 2007–2009 absolvovala opakované vědecké stáže v Herlev Hospital, University of Copenhagen v Dánsku a v roce 2017 pětíměsíční epidemiologickou stáž v Epimad registry, Lille University Hospital ve Francii. Je autorem nebo spoluautorem více než 30 publikací v českých a zahraničních odborných časopisech. Je členem České gastroenterologické společnosti a ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation).



doc. MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D.

Ondřej Hradský po absolvování studia na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze v roce 2005 nastoupil do programu MD PhD na Pediatrické klinice Fakultní nemocnice v Motole a 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. V roce 2010 zakončil specializační vzdělávání v oboru Dětské lékařství, v roce 2011 obhájil titul Ph.D. a v roce 2012 zakončil specializační vzdělávání v oboru Dětská gastroenterologie a hepatologie. V roce 2017 obhájil habilitační práci na téma Rizikové faktory vzniku a průběhu zánětlivých střevních onemocnění u dětí. Je autorem nebo spoluautorem více než 40 publikací v českých a zahraničních odborných časopisech. Je členem společnosti ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), širší Pracovní skupiny pro zánětlivá střevní onemocnění při ESPGHAN (Porto interest group) a členem výboru České pracovní skupiny dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy.



Mgr. Lucie Laštíková

Lucie Laštíková vystudovala Archeologii a žurnalistiku na Univerzitě Palackého v Olomouci a také Pravěkou a raně středověkou archeologii na Univerzitě Karlově v Praze. Dlouhodobě se zajímá o medicínská témata, patientskou advokacii a zdravotnické systémy v Evropě i ve světě. Je členkou Mezinárodní imunologické rady v Bostonu, USA a ve spolupráci s vídeňskou organizací ECCO a globálním týmem chirurgů tvoří doporučení pro léčbu IBD pacientů. Je také ambasadorkou klinických výzkumů pro CEE region a vedla skupinu mladých patientských advokátů EFCCA Youth Group v Bruselu.



1)

ÚVOD DO MEDICÍNY ZALOŽENÉ NA DŮKAZECH

Medicína po dlouhá léta spoléhala na zkušenosti starších lékařů. Ti si své znalosti přinesli od svých předchůdců a podle osobních zkušeností je někteří o něco rozšířili o vlastní praxi. Jednou to bylo správným směrem, jindy to byl spíše krok zpět.

doc. MUDr. Ondřej
Hradský, Ph.D.

Později se lékaři snažili zkušenosti sepisovat a tím shromažďovali více případů poněkud systematictěji. To byl první krok ve směru medicíny založené na důkazech.

Medicína založená na důkazech (anglicky evidence-based medicine, EBM) je v podstatě uplatnění „vědecké metody v medicíně“. Jedná se o koncept medicíny, podle nějž se řídí medicínské postupy tak, aby odpovídaly důkazům. Důkazem je nejčastěji výsledek studie. Každý typ informace nese také různou sílu důkazu. To nejnázorněji ukazuje vyobrazená pyramida (obr. 1).

Ne všechny informace jsou získány ve studiích. Mezi takové patří například názor odborníků. Dalším zdrojem informací jsou popisy jednoho či řady případů. Pokud při studii jen sledujeme, co se s pacienty děje, je míra důkazu nižší, než když se nová metoda či nový lék pacientům podává.

Dovolím si jednotlivé typy prací/důkazů stručně popsat a názorně ukázat na **smyšleném příkladu**. Představme si, že jsme lékaři a snažíme se na základě EBM rozhodnout, zda je rozumné pacientům s Crohnovou chorobou podávat mesalazin k počátečnímu uklidnění zánětu (navození remise).

Sepsaný **názor odborníků** zasazený do souvislostí je v „pyramidě“ EBM nejnižší. V našem příkladu, by to byla nezaznamenaná zkušenost z praxe, že si to někteří pacienti chválí. Je to vyjádření názoru na základě zkušeností. **Kazuistika**, tedy popis jednoho případu, či **popis několika případů** může napovědět, jakým směrem by bylo třeba pátrat. V našem případě by to byl, v lékařském časopise vydaný, popis případu, kdy se pacient po tomto léku, krátce po zahájení, zlepšil. Ještě lépe podpoří tuto myšlenku na změnu postupu pozorování, kde jsou případy pacientů zpětně zhodnoceny. Tomu říkáme retrospektivní studie (častým takovým typem je **studie případů a kontrol**) a je to jedna ze studií tzv. observačních, tedy pozorovacích, kdy nijak do postupů nezasahujeme. Ve zmíněném příkladu by bylo třeba sesbírat data například z jedné nemocnice všech případů s Crohnovou chorobou, ať už byli či nebyli tímto lékem léčeni. Bylo by třeba vypsát, jak se jim v určité chvíli od podávání léku dařilo, jaké měli výsledky endoskopií apod. Protože jsme předem nic takového neplánovali a jen hledáme v dokumentaci, mohou některé zásadní informace chybět. Pokud dopředu víme, že nás něco takového bude zajímat, můžeme se dopředu se skupinou pacientů, kterým bychom stejně tento lék dávali, domluvit, že u nich budeme provádět

OBRÁZEK 1:
PYRAMIDA TYPŮ STUDIÍ



Poznámka: Ty s největší silou jsou nejvýše a bývá jich nejméně.

některá vyšetření, která bychom jinak běžně nemuseli nutně provést (např. odběr zkumavky krve navíc). Tento typ studie se například používá při monitorování nežádoucích účinků. Studii, kde je dopředu určena skupina pacientů a ti jsou pak delší dobu sledováni, nazýváme **kohortové studie**. Všechny tyto studie však mají zásadní nevýhodu, nedokážou dobře porovnat, zda uplatnění nějakého postupu či podávání nějakého léku skutečně vede k lepším výsledkům. Popisují jen to, že některé věci spolu souvisejí, ale nedokážou odpovědět na otázku, co je příčinou. K tomu je třeba opravdu provést pokus – experiment. Pokud v sobě studie obsahuje „pokus“ pak se jedná o tzv. **intervenční studii**. Z tohoto typu studií je nejdůležitější tzv. **kontrolovaná randomizovaná studie** (RCT). Slovo kontrolovaná je tam proto, že k těm léčeným tam musí být zařazeni také „kontrolní“

pacienti, u kterých bude postup odlišný. Randomizovaná je proto, že se náhodně vybírá, kdo bude pod kontrolou a kdo bude zkoušet nový postup/lék. To však zdaleka, jak si ukážeme později, nejsou všechna pravidla, která je třeba dodržet. V našem příkladu by bylo třeba oslovit pacienty s Crohnovou chorobou, kteří mají aktivní onemocnění, a vylosovat, kteří pacienti dostanou, a kteří nedostanou mesalazin. Aby byl výzkum věrohodný, je třeba, aby ti, kteří nedostanou lék, dostali místo něj něco, o čem si budou myslet, že to lék je. Tomu říkáme placebo a v dalších částech se o tomto fenoménu zmíníme podrobněji. Nyní zpět k naší studii. Po určité době léčby, v předem určené chvíli, by bylo potřeba porovnat, zda skupina pacientů s mesalazinem měla statisticky (nenáhodně) nižší aktivitu onemocnění než ti, kteří se „léčili“ placebem. Několik takovýchto studií u pacientů s Crohnovou chorobou bylo provedeno. V tomto designu např. dánská studie z roku 1987 a tato studie neprokázala efekt masalazinu u ileální formy Crohnovy choroby [1].

Historická poznámka: Jednou z vůbec prvních takových studií byla práce anglického lékaře, Jamese Linda. V té době pracoval jako chirurg u námořnictva. Na lodi HMS Salisbury rozdělil pacienty s kurdějemi na 6 párů a každému páru pak podával některou z „medicín“, které v té době měli zastání. Poslednímu páru podal citrusy. Tento jediný pár se uzdravil. Svoje pozorování sepsal pod názvem **Treatise of the Scurvy** a roku 1753 v Edinburghu vydal.

Pokud je již vydáno větší množství těchto intervenčních studií, je vhodné nějakým způsobem tyto studie shrnout. Takovým typům vědeckých článků se říká přehled literatury. Pokud je prováděn podle pravidel, a tak, aby nebylo nic vynecháno, pak ho nazýváme **systematickým přehled literatury**. Pokud lze provést také nějaký matematický výpočet společný pro tyto studie jedná se o **systematický přehled literatury s metaanalýzou**. Jsou-li do takového souhrnu zahrnuty kvalitní práce, jedná se dle pravidel EBM o nejvyšší míru důkazu.



V našem příkladu s mesalazinem bylo provedeno několik systematických přehledů s metaanalýzou. Systematický přehled z roku 2011 uzavírá, že mesalazin v navození klidového stádia u Crohnovy choroby nemá žádný nebo jen velmi omezený vliv [2].

Protože ne všichni lékaři mohou studovat všechny odborné publikace, je výhodné, když jsou postupy u konkrétního onemocnění někde, někým moudrým, sepsány. Pokud je v dané problematice dostatek důkazů, lze vytvořit tzv. **doporučený postup založený na důkazech**. Tyto postupy většinou sepisují členové odborných společností. Evropská odborná společnost pro IBD (ECCO, European Crohn’s and Colitis Organisation, <https://www.ecco-ibd.eu>) také pravidelně aktualizuje jednotlivé doporučené postupy. Našeho příkladu se týká doporučení pro Crohnovu chorobu z roku 2019. Autoři nedoporučují mesalazin v navození klidového stádia Crohnovy choroby používat [3].

Je také třeba zdůraznit, že pro každý typ otázky, kterou si lékař klade, je optimální odpověď v jiném typu studie, tabulka 1.

Mezi intervenční studie, kromě popsané kontrolované randomizované studie, řadíme také studii s designem „Cross-over“. Při tomto typu studie napřed jedna náhodně vybraná skupina pacientů dostává lék a potom placebo. Druhá skupina dostává placebo a lék v opačném pořadí. K observačním studiím patří kromě zmíněných (studie kohortové a studie případů a kontrol) také průřezová studie, kde se zjišťuje nějaký jev v jednom okamžiku (např. všem pacientům s IBD

v jednom centru odebereme vitamin D a zjistíme, kteří pacienti ho mají nízký) a dále ekologické studie, které se zaměřují na údaje ne o jednotlivém pacientovi, ale o charakteristice např. celého státu (např. porovnání výskytu COVID-19 v jednotlivých zemích).

TABULKA 1:
VOLBA TYPU STUDIE DLE OTÁZKY,
KTEROU CHCEME ZODPOVĚDĚT

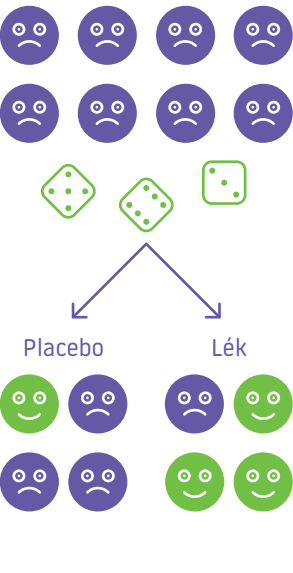
Otázka	Vhodný design pro důkaz
Výskyt onemocnění	Dotazníková a kohortová studie
Léčba	RCT
Vyhledávání onemocnění	RCT
Diagnostická přesnost	RCT, průřezová studie
Prognóza	RCT, kohortová studie
Rizika léčby	RCT, kohortová studie a studie případů a kontrol
Původ onemocnění	Kohortová studie a studie případů a kontrol

OBRÁZEK 2:
TYPY INTERVENČNÍCH A OBSERVAČNÍCH
STUDIÍ A JEJICH PRINCIP

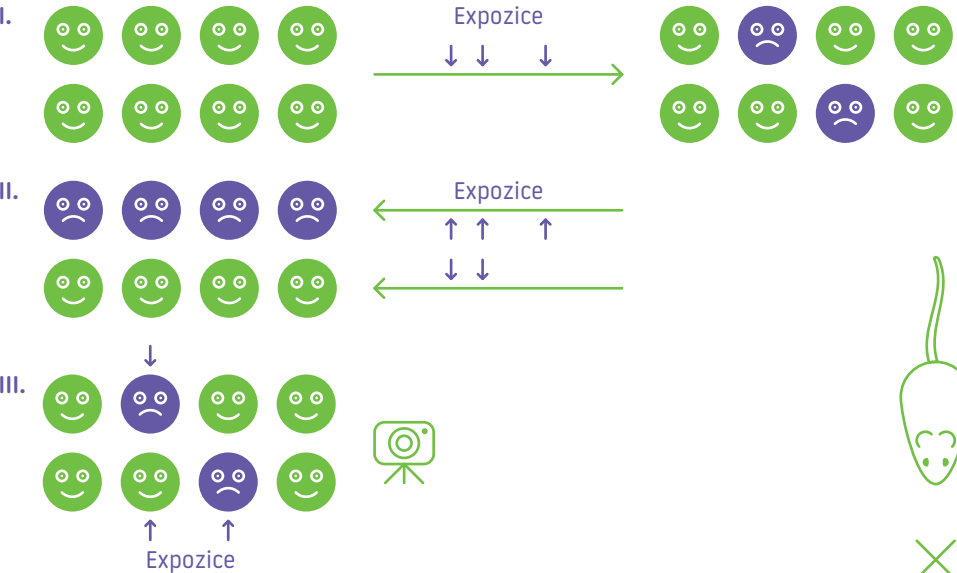
Typy studií

Intervenční/Experimentální	Observační
RCT	Kohortové studie
Cross-over	Studie případů a kontrol
	Průřezové studie
	Ekologické studie

Princip intervenční studie



Princip observačních studií: I. retrospektivní; II. kohortová studie; III. průřezová studie



2)

NEINTERVENČNÍ STUDIE

V ideálním světě medicíny založené na důkazech bychom pro každé rozhodnutí měli větší množství intervenčních studií a na jejich podkladě bychom se poté rozhodovali. Tak to zcela jistě není a velmi pravděpodobně ani nikdy nebude. Mnoho studií nelze provést s „pokusem“ především proto, že by to nebylo vůči pacientům etické. Toto se stává především v situacích, kdy jsme na základě předchozích informací dostatečně přesvědčeni, že je něco pro pacienty vhodné a nemůžeme jim místo toho dát něco jiného, jen abychom si to ještě lépe ověřili.

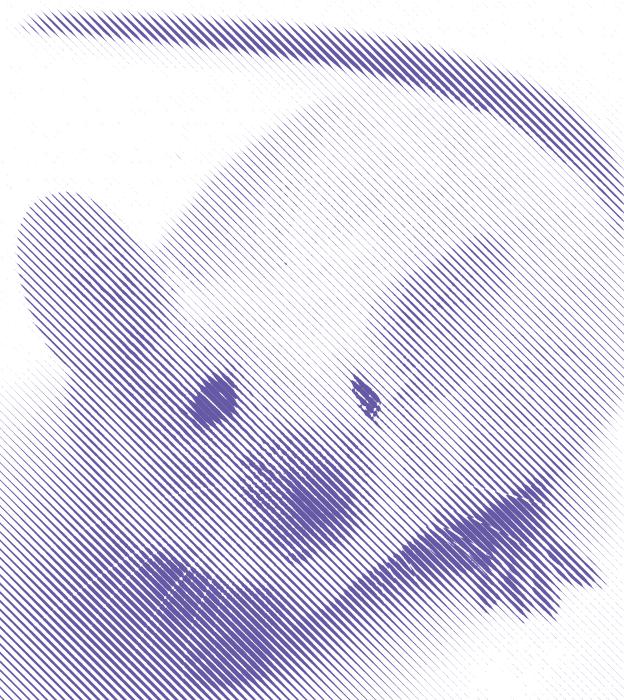
doc. MUDr. Ondřej
Hradský, Ph.D.

Představme si, že bychom chtěli zjistit, zda se kojení může spolupodílet na vzniku zánětlivých střevních onemocnění. Nejlépe bychom tuto otázku odpovíděli intervenční studií: náhodně bychom rozdělili matky na ty, které by své děti kojily a nekojily, a pak bychom děti sledovali (desítky let), zda se u nich vyvinou či nevyvinou zánětlivá střevní onemocnění (IBD). I přesto, že by byla účast v takové studii dobrovolná, vzhledem k některým předpokládaným výhodám kojení by bylo ne-etické (lidsky nesprávné) někoho vystavit riziku, že by o výhodu kojení přišel. Lze tedy jen vybrat ty děti, které kojeny byly a ty, které kojeny z jiných příčin nebyly, a tyto děti potom sledovat. Nicméně toto řešení sebou samozřejmě nese velké riziko, že děti kojené jsou jiné než ty nekoje-

né, a to může být důvodem, že se u nich spíše IBD nevyvine. Jedním z vysvětlení by mohlo být, že děti s nějakou mírnou poruchou imunitního systému mají častěji potíže již po narození a tyto děti pak častěji nebudou kojeny. Nelze tak rozhodnout, zda mají častěji IBD protože nebyly kojeny nebo kvůli poruše imunitního systému. Dovolím si nyní krátkou poznámku. Tyto studie skutečně uspořádány byly a bylo jich poměrně velké množství. Jejich závěry však byly, jak už to u tohoto typu studií bývá, rozporuplné. Systematický přehled s metaanalýzou uzavírá, že by kojení mohlo mít ochranný vliv, ale definitivní závěr zatím udělat vzhledem k nízké kvalitě studií nelze [4].

Pokud chceme vědět, proč onemocnění vzniká, jak je časté nebo jaké jsou nežádoucí účinky některých postupů, odpověď nejčastěji hledáme v observačních (neintervenčních) studiích.

Při zjišťování původu vzniku IBD se postupně ukázalo, že část rizika je ve faktorech, které jsou dědičné a část rizika ve faktorech zevního prostředí (tím je míněno v podstatě vše mimo genetiky). Tyto genetické faktory byly zkoumány právě v observačních studiích. Získané poznatky pak vedly k lepšímu porozumění vzniku IBD (některým imunologickým pochodům) [5] a díky tomu bylo umožněno zacílit vývoj léků správným směrem (vč. některých preparátů biologické léčby) [6].



3)

INTERVENČNÍ
STUDIE – NELÉKOVÉ

Velká část postupů v medicíně se netýká přímo podávání nějakého léku. Mohou se týkat různých postupů nebo třeba léčebné strategie či chirurgického výkonu. Např. při sledování pacientů s IBD jsou používány některé laboratorní parametry. Mezi nimi si svou ústřední roli postupně získalo vyšetření látky – kalprotektinu ve stolici. Z počátku bylo třeba přijít na to, že takový protein vůbec existuje [7]. Někdo musel přijít na to, že se dá nalézt v rozumné koncentraci ve stolici [8], a že je zvýšený u střevních zánětů [9]. Poté bylo potřeba najít hranice, co považovat za známku zánětu a co za zhojení sliznice [10].

doc. MUDr. Ondřej
Hradský, Ph.D.

A pak přichází na řadu zodpovědět zásadní otázku: budou se mít pacienti lépe, když se do rozhodování o dalším postupu přidá hodnota kalprotektinu? Odpověď na tuto otázku lze hledat ve studii CALM [11]. V této studii byli pacienti náhodně rozděleni na dvě skupiny – skupina, kde byla léčba řízena podle klinických obtíží a skupiny, kde bylo navíc použito ke sledování kalprotektinu a C-reaktivního proteinu (CRP). Po 48 týdnech pak byli pacienti v těchto dvou skupinách porovnání. Pacienti, u kterých byl pravidelně sledován kalprotektin ze stolice měli lepší endoskopický nálezn (zdravější střeva). Jednalo se o intervenční studii, ale hlavním zájmem nebylo léčení, ale různý postup.

Důležitou součástí aktuálních postupů u pacientů na biologické léčbě je sledování hladin léčiva a eventuálně vznik protilátek proti tomuto léku. V observačních studiích bylo jas-

ně ukázáno, že aktivita onemocnění je svázána s hladinou léku a jeho protilátkami [12]. Bylo však třeba zodpovědět, zda pravidelná kontrola hladin je lepší, než odběr hladin, až když se s pacientem něco děje. Tuto otázku se pokusili zodpovědět hned tři RCT (TAXIT, TAILORIX a PAILLOT) [13–15]. Všechny tři studie rozdělily pacienty na ty, u kterých se použila pravidelná kontrola hladin a protilátek léku a skupinu, u které se nabírala hladina jen, když to bylo z klinického hlediska potřeba. Dvě z nich byly provedeny s biologickým lékem infliximabem jedna s adalimumabem. Pouze jedna z těchto tří studií, studie PAILLOT [14], prokázala, že je výhodné nabírat hladiny pravidelně, aniž by se s pacientem něco dělo. Tyto tři studie se však lišily v mnoha předem daných pravidlech, a tak vysvětlení, proč byl jejich výsledek různý, nemůžeme jednoznačně určit.

LITERATURA

- [1] Rasmussen, S.N., et al., 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. Scand J Gastroenterol, 1987. 22(7): p. 877-83.
- [2] Ford, A.C., et al., Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol, 2011. 106(4): p. 617-29.
- [3] Torres, J., et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis, 2020. 14(1): p. 4-22.
- [4] Barclay, A.R., et al., Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr, 2009. 155(3): p. 421-6.
- [5] Duerr, R.H., et al., A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science, 2006. 314(5804): p. 1461-3.
- [6] Sandborn, W.J., et al., Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med, 2012. 367(16): p. 1519-28.
- [7] Dale, I., et al., Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. Immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin. Am J Clin Pathol, 1985. 84(1): p. 24-34.
- [8] Roseth, A.G., et al., Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. Scand J Gastroenterol, 1992. 27(9): p. 793-8.
- [9] Roseth, A.G., et al., Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. Digestion, 1997. 58(2): p. 176-80.
- [10] Rokkas, T., P. Portincasa, and I.E. Koutroubakis, Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. J Gastrointest Liver Dis, 2018. 27(3): p. 299-306.
- [11] Colombel, J.F., et al., Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet, 2017. 390(10114): p. 2779-2789.
- [12] Vande Casteele, N., et al., The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. Gut, 2015. 64(10): p. 1539-45.
- [13] Vande Casteele, N., et al., Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 2015. 148(7): p. 1320-9 e3.
- [14] Assa, A., et al., Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. Gastroenterology, 2019. 157(4): p. 985-996 e2.
- [15] D'Haens, G., et al., Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. Gastroenterology, 2018. 154(5): p. 1343-1351 e1.



4

INTERVENČNÍ STUDIE – LÉKOVÉ

Vývoj nových léků je složitý, ekonomicky nákladný a dlouhodobý proces, který může od zahájení klinického testování až do registrace (schválení) léku pro použití v běžné klinické praxi pro léčbu pacientů trvat i několik let (cca 10 let). Odhaduje se, že méně než 1 promile z objevených potenciálně nadějných látek projde úspěšně celým testovacím procesem a je registrováno pro léčbu určitého onemocnění. Celý vývoj léků můžeme zjednodušeně rozdělit na 2 části – preklinickou a klinickou. Preklinická část zahrnuje vývoj a testování léků v laboratorních podmínkách a na zvířatech, kdy se sleduje hlavně mechanismus účinků léků a jejich bezpečnost. Na tuto fázi v případě úspěšných výsledků navazuje část klinická, kdy se již lék zkoumá u lidí.

MUDr. Dana
Žuricová, Ph.D.

KLINICKÉ HODNOCENÍ LÉKŮ (KLINICKÉ STUDIE)

Cílem klinického výzkumu je určit chování léku v organismu člověka, prokázat jeho účinnost a bezpečnost. Samotné klinické hodnocení léků se obvykle skládá ze čtyř fází.

I. fáze

V I. fázi klinického hodnocení je nový lék podáván zdravým dobrovolníkům, velikost testované populace zahrnuje obvykle 20 až 100 lidí. Zkoumá se především bezpečnost

a snášenlivost léku, dále farmakokinetika léku („cesta“ léku v organismu) a jeho působení v organismu. V této fázi se také ověřuje vztah mezi dávkou a účinkem a hledá se maximální tolerovaná dávka.

II. fáze

Pokud lék vyhoví v I. fázi testování, pokračuje do II. fáze, kde je již zkoušen na pacientech s konkrétním onemocněním. Velikost studijní populace činí obvykle desítky až stovky pacientů. V tomto kroku se nadále monitoruje bezpečnost léku, ale současně se již zkoumá vliv léku na dané onemocnění a upřesňuje se jeho dávkování. Pokud se v této fázi

neprokáže účinnost léku na dané onemocnění nebo se vyskytnou nové závažné nežádoucí účinky, klinické zkoušení zpravidla dále nepokračuje.

III. fáze

Tato fáze je nejrozsáhlejší částí klinického testování a zahrnuje stovky až tisíce pacientů. Je zaměřena na definitivní potvrzení účinnosti zkoumaného léku v léčbě daného onemocnění. I nadále se v tomto kroku monitoruje bezpečnost léku a sleduje výskyt nových nežádoucích účinků. Pokud se v této fázi lék osvědčí, je následně podaná registrace pro použití v běžné klinické praxi.

Jako studie fáze „III.b“ se označují studie, ve kterých se již registrovaný lék zkouší v nových situacích (například v prevenci recidivy Crohnovy nemoci po střevní operaci), nových léčebných schématech (vyšší dávkování, kombinace s jinými léky) nebo užívání léku u specifických skupin pacientů jakými jsou například děti.

IV. fáze

Klinické studie představují do určité míry umělé prostředí, které se liší od léčby pacientů v reálné klinické praxi.

A) Je to dané jednak výběrem pacientů, kteří musí splňovat určitá vstupní kritéria. Ze studií jsou například vylučováni nemocní pokročilejšího věku, s některými závažnými přidruženými nemocemi (například pacienti s onkologickým onemocněním v anamnéze) nebo těhotné a kojící ženy. V běžném životě však tyto nemocní tvoří nemalou část pacientů a údaje o bezpečnosti a účinnosti získané ze studie nelze vždy automaticky vztáhnout i na tyto „netestované“ osoby.

B) nový lék je v klinických studiích podáván omezenému počtu pacientů a obvykle jen po relativně krátkou dobu (například 1 rok). Proto například některé nežádoucí příznaky, které se vyskytují velmi vzácně nebo až po delší době podávání, nemusí být v průběhu testování léku odhaleny. To je smyslem IV. fáze klinického hodnocení léků, kdy se monitoruje hlavně bezpečnost a eventuálně výskyt nežádoucích účinků již při použití léku v podmínkách běžné klinické praxe. Vzácně se v této fázi může stát, že se objeví nové nežádoucí účinky, které vedou buď k úplnému stažení léku, nebo k omezení jeho použití například jen pro některou skupinu pacientů.





ZÁKLADNÍ POJMY VYSKYTUJÍCÍ SE V KLINICKÝCH STUDIÍCH

Randomizace

Aby bylo možné jednoznačně posoudit účinnost zkoumaného léku, bývá tento lék ve studiích srovnáván se standardní léčbou nebo s placebem (neaktivní látkou). K zajištění rovnoměrného rozložení pacientů v léčebných skupinách s ohledem na jejich demografické vlastnosti a charakteristiky nemoci (aktivita, tíže, dosavadní léčba, ...), které by mohly mít vliv na účinnost léčby, se používá tzv. randomizace. Ta spočívá v náhodném rozdělení pacientů do jednotlivých léčebných skupin, tak aby si byly co nejvíce podobné (například aby měli pacienti stejnou aktivitu onemocnění), a tím se snížilo eventuální riziko zkreslení výsledků.

Placebo

Placebo je přípravek bez účinné látky, který má ale stejnou formu jako účinný lék (stejný způsob aplikace, stejný vzhled, stejná chuť, ...). Pacienti užívající v klinických studiích placebo představují kontrolní vzorek k posouzení účinnosti zkoumaného léku. K placebo je samozřejmě u většiny pacientů podávána běžná léčba. I pacienti užívající placebo můžou v klinických studiích vykazovat známky zlepšení onemocnění (tzv. placebový efekt). Tento jev se zčásti vysvětluje pozitivním psychologickým vlivem domnělé léčby na pacienta. Pokud zkoumaný lék v klinickém hodnocení neprokáže lepší výsledek než placebo, považuje se za neúčinný.

Zaslepení

Zaslepení znamená, že pacienti a často ani lékaři provádějící studii neví, do jaké léčebné skupiny byl pacient zařazen. Tímto způsobem se minimalizuje subjektivní vliv na hodnocení efektu léčby ze strany pacienta i lékaře (například podvědomá tendence uvádět lepší hodnocení v případě užívání účinné látky) a zajišťuje se tak objektivita výsledků studie.

5)

JAK PROBÍHÁ KLINICKÝ VÝZKUM

Jednotlivé klinické studie mohou mít různá, některé i celkem komplikovaná provedení – tzv. design studie. I přesto všechny studie sdílí stejný základní princip, který je velmi zjednodušeně možno rozdělit do 3 fází:

MUDr. Dana
Řuricová, Ph.D.



Screening

Po podpisu informovaného souhlasu pacienta s účastí ve studii (podrobněji viz níže), probíhá krátké období (cca 4 týdnů) – tzv. screening, kdy se posuzuje vhodnost pacienta pro samotnou studii. Každá studie má předem definovaná určitá vstupní a vylučovací kritéria, která musí každý pacient zařazený do studie splňovat. V tomto období pacient obvykle podstupuje řadu vyšetření, která hodnotí stav a aktivitu onemocnění a vylučují případné komplikace. Pokud pacient ve screeningu vyhoví, postupuje do další fáze studie.

Období léčby

Tato fáze studie může být různě dlouhá, od několika týdnů až po několik let (často 1 rok). Pacienti v průběhu této fáze absolvují v předem stanovených intervalech tzv. studijní návštěvy, kdy je provedena aplikace léčby nebo jsou léky vydávány k aplikaci domů. Současně se hodnotí účinnost léčby a monitorují a zaznamenávají případné nežádoucí účinky.

Fáze sledování

Po ukončení léčby ve studii mohou být pacienti ještě po různě dlouhou dobu (obvykle několik týdnů) sledováni prostřednictvím osobních návštěv nebo telefonicky. Tato fáze studie slouží hlavně k monitoraci bezpečnosti léčby a eventuálnímu výskytu nežádoucích účinků po ukončení léčby.

SCHVÁLENÍ A REGULACE KLINICKÉHO HODNOCENÍ LÉKŮ

Klinické hodnocení léčiv na lidech je velmi přísně regulovaný proces, který probíhá podle předem definovaného postupu, tzv. protokolu. Každé klinické hodnocení léků, které se provádí v České republice, musí předem projít schvalovacím procesem Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a etickou komisí. Hodnotí se hlavně vědecká opodstatněnost studie, poměr přínosu a rizika pro pacienta vyplývající

z předkládané studie, způsob a adekvátnost provedení studie k získání potřebných údajů. V průběhu studie pak pokračují další kontroly (audity), které zadává regulační orgán (např. SÚKL nebo Evropská léková agentura) nebo farmaceutická firma, která daný lék testuje.

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Před zařazením do studie musí každý pacient podepsat tzv. informovaný souhlas. Jedná se o dokument, který podrobně popisuje průběh studie, „povinnosti“ zařazeného pacienta a možná rizika nebo nežádoucí účinky vyplývající ze studie. Podpisem informovaného souhlasu pacient stvrzuje, že byl informován o všech aspektech klinického hodnocení, že se mohl na všechno zeptat, a že do studie vstupuje dobrovolně. Důležité je vědět, že pacient má právo kdykoliv v průběhu studie svůj souhlas s účastí odvolat.

PŘÍNOS KLINICKÝCH STUDIÍ PRO PACIENTY

Hlavní přínos klinických studií pro pacienta spočívá v možnosti získat nový typ léčby, který není dostupný v klinické praxi. Například u pacientů s idiopatickými střevními záněty (IBD), kteří trpí chronickým nevléčitelným zánětlivým onemocněním trávicí trubice, se v klinické praxi bohužel nezřídka setkáváme s nemocnými, u kterých již selhala veškerá dostupná medikamentózní léčba, ať již z důvodu neúčinnosti nebo výskytu nežádoucích účinků či intolerance ze strany pacienta. Léčba novým lékem s novým mechanismem účinku v rámci klinické studie tak pro tyto pacienty představuje způsob získání nové, potenciálně účinné léčby. Dalším benefitem účasti ve studii je pravidelné a těsnější monitorování pacienta a průběhu jeho nemoci.

REFERENCE

1. Tomáš Cikrt. Příběhy léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha, 2012.
2. Webová stránka Státního ústavu pro kontrolu léčiv: <http://www.olecich.cz/encyklopedie/obecne-o-klinickych-studiich>



MÝTY O KLINICKÝCH VÝZKUMECH

V naší společnosti stále koluje několik mýtů a pověr, které vrhají na klinické výzkumy negativní světlo. V následujících řádcích se podíváme na pětici nejznámějších nepravd a nepřesností, které jste možná slyšeli.

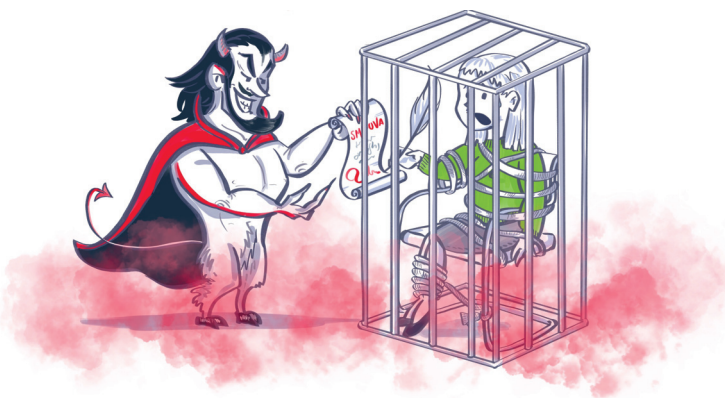
Mgr. Lucie Laščíková



JSTE LABORATORNÍ KRYSA

Každému klinickému výzkumu předchází předklinická fáze, při které se zjišťuje, zdali je dané léčivo bezpečné. Tato fáze se provádí na zvířatech. Do první fáze klinického výzkumu se tak dostane lék již otestovaný, který lidem není nebezpečný. Celý průběh klinického výzkumu sleduje několik oficiálních orgánů a komisí. Životu nebezpečné léčivo by do fáze testování na lidech neprošlo.



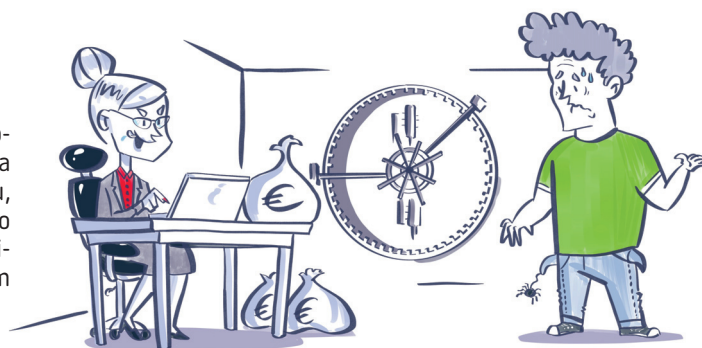


KDYŽ SE UPIŠETE TAK UŽ NEMŮŽETE VYCOUVAT

Z každého klinického výzkumu můžete i v jeho průběhu vystoupit, a to i přesto, že jste podepsali informovaný souhlas. Vstup do výzkumu i jeho ukončení je zcela dobrovolné.

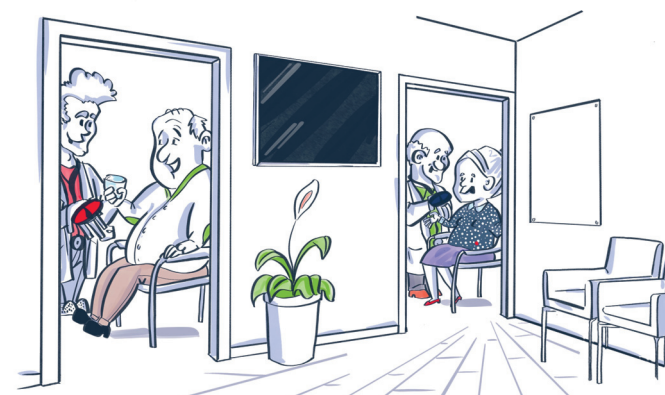
KLINICKÝ VÝZKUM SI MUSÍTE ZAPLATIT

Klinické výzkumy nejsou jen pro bohaté. Právě naopak. Pokud se účastníte klinického výzkumu, máte často nárok na kompenzaci – například v podobě příspěvku na dopravu, či získáte zdravotní péči zdarma. Hlavním kritériem pro vstup do klinického výzkumu je vaše vhodnost jako kandidáta daného klinického výzkumu, založená na zdravotním stavu a dalších faktorech. Finance nejsou důležité.



KLINICKÉ VÝZKUMY JSOU POSLEDNÍ ŠANCÍ, ÚČASTNÍ SE JICH JEN UMÍRAJÍCÍ PACIENTI

Klinickými výzkumy musí projít všechna léčiva, která vstupují na trh. Není proto pravda, že klinické výzkumy jsou jen pro terminálně nemocné pacienty. I obyčejný lék na bolest hlavy musel projít klinickým výzkumem, než se objevil ve vaší lékárně.



K jednotlivým mýtům jsme připravili i krátké instruktážní video, které si můžete pustit na Youtube našeho spolku: <https://youtu.be/052RYVHfbSA>

V KAŽDÉM VÝZKUMU SE POUŽÍVÁ PLACEBO

Klinické studie jsou založené na několika principech. Placebo se používá pro lepší prokazatelnost výsledků, nemusí tomu ale tak být vždy. Záleží na typu studie, které se účastníte. V případě, že pacient přece jenom dostane placebo, jedná se o látku, která nemá žádné účinky a není tudíž člověku nijak nebezpečná.

V případě, že máte pochybnosti o vstupu nebo pokračování v klinickém výzkumu, zeptejte se svého ošetřujícího lékaře. Všechny klinické výzkumy schválené a probíhající v České republice naleznete na stránkách Státního stavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.





PŘÍBĚH Z POHLEDU LÉKAŘE VE VÝZKUMU

Jak již bylo zmíněno v předchozích kapitolách, klinický výzkum je velmi důležitým procesem získávání nových poznatků a údajů k zajištění správné léčby a sledování pacientů, a tak zlepšování celkové kvality péče o pacienty. Jednou z forem tohoto výzkumu, která je mezi veřejností asi nejvíce známa, jsou pak studie s novými léky. Při léčbě pacientů s IBD se stále častěji setkáváme s nemocnými, u kterých selhala veškerá běžně dostupná léčba. To představuje velmi složitou a svízelnou situaci jak pro pacienty, tak i pro ošetřující lékaře. Testování léků v rámci klinických studií nabízí možnost jak poskytnout těmto nemocným nový potenciálně účinný způsob léčby. Jeden takovýto příklad, za mnoho dalších, uvádím v následujícím „příběhu“.

MUDr. Dana
Řuricová, Ph.D.

Naše pacientka je mladá 31 letá žena, u které byla diagnostikována ulcerózní kolitida již v dětském věku – ve 13. letech. Trpěla krvavými průjmy a bolestmi břicha. V prvních 4 letech své nemoci byla léčena protizánětlivě působícími preparáty mesalazinu v tabletové i lokální formě (čípky, klysmata), imunosupresivy (thiopuriny) a v případě potřeby systémovými kortikosteroidy. Nicméně, v průběhu času vyvinula kortikodependenci („závislost“ na kortikosteroidech), kdy v krátké době po jejich vysazení došlo vždy k aktivizaci nemoci a nutnosti opakované léčby těmito léky. Z tohoto důvodu zahájila biologickou léčbu preparátem infliximab. Tato léčba byla efektivní, pacientka dosáhla klidové fáze nemoci a podařilo se jí zcela vysadit kortikosteroidy. Nic-

méně po třech letech se její stav začal postupně horšit a i přes intenzifikaci biologické léčby došlo ke ztrátě jejího efektu. Navíc se u pacientky začaly objevovat infekční komplikace jako nežádoucí projevy léčby. Infliximab byl proto ukončen a z důvodu aktivity nemoci a obtížím pacientky bylo nutné opět zahájit léčbu systémovými kortikosteroidy, při kterých došlo k úpravě stavu. Nicméně při snížení dávky pod určitou hodnotu došlo k opakovanému zhoršení střevních obtíží a nutnosti navýšení dávky. V té době byla u pacientky pro léčbu ulcerózní kolitidy již vyčerpána veškerá dostupná medikamentózní léčba a zvažovalo se proto operační řešení. Jako možné alternativní řešení se nabízela léčba v rámci randomizované kontrolované stu-

die s novým preparátem s odlišným mechanismem účinku, než byla předchozí terapie. Pacientka se nakonec rozhodla pro účast ve studii a po splnění všech vstupních kritérií a procedur byla zařazena do léčebné placebem kontrolované fáze. Léčba v rámci klinické studie byla efektivní, došlo k navození remise střevního onemocnění a podařilo se jí zcela vysadit systémové kortikosteroidy. Po roce léčby byla kontrolovaná fáze léčby ukončena a pacientka byla převedena do otevřené prodloužené fáze studie, kde již všichni pacienti dostávali nový testovaný lék. Výsledky klinické studie nakonec prokázaly účinnost a bezpečnost této nové léčby a lék byl posléze registrován pro léčbu pacientů s ulcerózní kolitidou v běžné klinické praxi. Jednalo se o dnes již mnohými pacienty známý „nový“ typ biologické léčby – vedolizumab.



8)

PŘÍBĚH Z POHLEDU
PACIENTA

Dovolte mi sdílet s vámi moje zkušenosti z mé léčby Crohnovy choroby. S touto nemocí jsem byl diagnostikován už před dlouhou dobou – ještě před sametovou revolucí, kdy tato nemoc byla relativně vzácná, a pokud byste o ní mluvili s přáteli nebo známými, nikdo by nevěděl o co se jedná (na rozdíl od dnešní doby).

Mgr. Lukáš Vacek

Jako dítě člověk svoji léčbu moc neřeší, měl jsem prášky a dietu, a jako (relativně) poslušné dítě jsem se obou držel, s časem klesající účinnost léčby jsem pocítil až při nástupu do prvního zaměstnání. Celodenní pracovní rytmus má samozřejmě větší vliv na organismus než relativně pohodové studium, což se v mém případě bohužel projevilo poměrně rychle.

S postupem času tedy docházelo ke zhoršení mého zdravotního stavu. Aktivní fáze nemoci byly častější a delší, došlo na chirurgické zákroky a běžně se mi stávalo že z celého roku jsem několik týdnů až měsíc strávil po nemocnicích. Ke zlepšení došlo až když jsem se dostal k v té době nové biologické léčbě. Přístup k tomuto novému druhu léčby se mi dostalo v rámci klinických studií, od té doby už jich mám pár za sebou, mám tedy zkušenosti, o které se s vámi rád podělím.

Co tedy účast na klinickém výzkumu zahrnuje a s čím byste měli počítat? Všichni známe scény ze seriálů, kdy je experimentální lék nabízen pacientům s vážným typem rakoviny jako poslední možnost záchrany. Ve skutečném životě je situace mnohem prozaičtější, účast na klinické studii nového

léku je poměrně běžná záležitost pro mnoho chorob, nabízející pacientům další možnosti léčby. Zvláště vhodná je u Crohnovy choroby, kde po určité době může dojít ke snížení efektivity léčby, což byl ze začátku i můj problém.

Pokud tedy přemýšlíte o účasti na klinické studii, je dobré brát v úvahu výhody i nevýhody tohoto postupu. Hlavní výhodou pro vás jako pacienta je samozřejmě možnost zlepšení vašeho zdravotního stavu a s tím spojená kvalita života. Jako vše v našem životě ale tento výsledek není zaručený a je možné, že zrovna vám nakonec nový lék nepomůže tak, jak jste čekali. V tomto případě samozřejmě můžete kdykoliv změnit vaši léčbu, účast na jakékoliv klinické studii je samozřejmě výhradně dobrovolná.

Je důležité si uvědomit, že klinické studie všech léků mají definované vstupní podmínky, podle kterých se vybírají pacienti (určitý stav nemoci, věk pacienta, aj.), je tedy možné, že jen některá bude vhodná právě pro vás. Toto má zaručit co nejlepší postup studie, jak farmaceutické firmy, tak lékaři, kteří tyto studie provádí, mají zájem o jasnou demonstraci vlivu daného léku, nejlépe samozřejmě tak, že dojde k viditelnému zlepšení zdravotního stavu pacientů.



Proto není v zájmu žádného z účastníků se stran jakýmkoliv způsobem zkreslovat výsledky těchto studií. Z vašeho hlediska jako pacienta to znamená, že se musíte připravit na zvýšené kontroly vašeho zdravotního stavu během studie. Váš doktor bude pečlivě sledovat nejen aktivitu vaší nemoci, ale jakékoliv další vedlejší účinky, ať už pozitivní nebo negativní.

Pro mě to samozřejmě znamenalo vyšší frekvenci kontrol, spolu s detailnějšími vyšetřeními (ultrazvuk, koloskopie a další) a pravidelnými odběry krve.

Během vaší nové léčby je nutné počítat s možnými negativními vedlejšími účinky, i s tím, že se mohou projevit až po nějaké době léčby. Před vstupem do klinické studie vás bude váš lékař detailně informovat o možných dopadech, od těch nejvíce pravděpodobných, až po ty velice vzácné. Vaše zdravotní historie zde samozřejmě bude hrát roli, pokud jde o mě, já měl vždy štěstí, že se u mě negativní vedlejší účinky podstatně neprojevily.

Pozitivní vedlejší účinky jsou samozřejmě také možné, může se stát, že podávaný lék může mít vliv nejen na cílenou chorobu, ale i na jiné choroby. Je tedy nutné sledovat váš celkový zdravotní stav, nejen indikátory aktivity Crohnovy choroby.

Zde se dostáváme k velice důležitému bodu léčby obecně, ale zvláště léčby v klinické studii. Tímto bodem je komunikace s vaším ošetřujícím lékařem. Ta je samozřejmě důležitá vždy, ale nabývá na zvláštní důležitosti zvláště při účasti na klinické studii. Musíte být schopni s vaším lékařem otevřeně probírat všechny aspekty vaší léčby, jaký má tato léčba na vás dopad, a to jak po fyzické, tak i psychické stránce (obě jsou ostatně nerozlučně propojené).

Jak jsme si řekli výše, možnost výskytu negativních vedlejších účinků je třeba nepodceňovat, a jakékoliv (i lehké) potíže hned probrat se svým lékařem. To mu pak umožní rychle zareagovat a podle potřeby upravit vaši léčbu. Výskyt vedlejších účinků neznamena ukončení léčby, takže je před vaším lékařem neskrývejte, často se dají zvládat doplňkovou léčbou.

Na závěr bych vám hlavně chtěl říct jedno – rozhodně se vstupu do klinické studie nebojte. Já osobně jsem za to vděčný, a rád svojí účastí přispěji k vývoji nových léků. Až budete znovu někdy v ordinaci vašeho gastroenterologa, podívejte se na ostatní pacienty, kteří tam čekají s vámi – vaše účast na klinické studii pomáhá nejen vám, ale i jim.

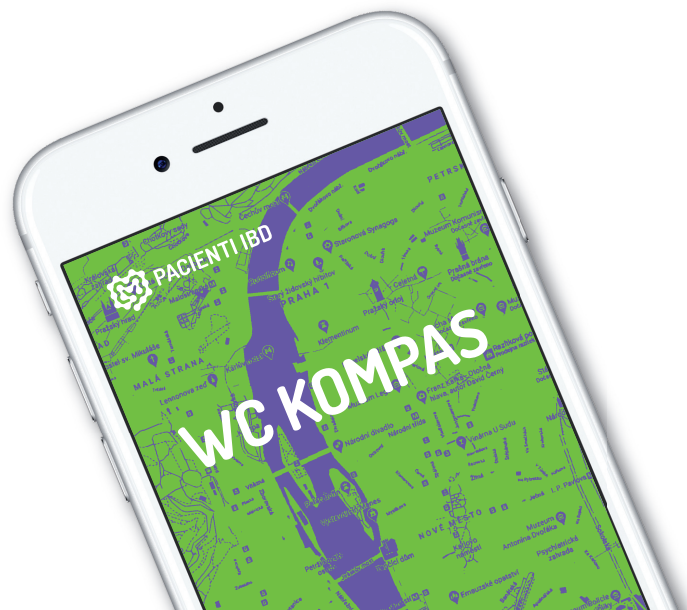


Jsme organizace Pacienti IBD z. s. Od roku 2008 pomáháme, sdružujeme a edukujeme pacienty s idiopatickými střevními záněty (Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou).

Vydáváme odborné publikace a brožury, pořádáme vzdělávací semináře, neformální setkání a konference. Zdarma nabízíme odborné online poradny; právní, výživovou a gastroenterologickou.

WC KOMPAS

Naše online mapa veřejných toalet umožňuje všem uživatelům nalézt nejbližší dostupné WC na základě jejich geografické polohy. K vytvoření online mapy s více než 13 tisíci toalet nás přivedly praktické zkušenosti pacientů s chronickými střevními obtížemi. Ani ve velkých městech totiž



nelze rychle a důstojně vyřešit základní lidské potřeby. Nízkou kvalitu a nedostatečný počet čistých toalet si většina lidí uvědomí až v případě, kdy je nutně potřebují. Navštivte webové stránky www.wckompas.cz. Zdarma si můžete stáhnout aplikaci pro chytré telefony.

WC KARTA

Trpíte idiopatickým střevním onemocněním? Byl vám diagnostikován dráždivý tračník? Jste stomik, celiak nebo pacient s postižením střev po operaci? Právě pro vás je určena WC karta. Její předložení vám pomůže s rychlejším zpřístupněním veřejných i neveřejných toalet. V případě akutní zdravotní komplikace se ji nebojte použít! Karta obsahuje dvojjazyčné česko-anglické vysvětlení o tom, že jste neinfekční pacient s akutní potřebou návštěvy toalety. Karta neobsahuje žádné citlivé osobní údaje. Využít ji můžete u našich partnerů, kteří se dobrovolně zavázali kartu akceptovat. Pravidla používání a získání karty naleznete na www.wckarta.cz.

IBD POD KONTROLOU

IBD Pod Kontrolou je název nové mobilní aplikace, kterou pro pacienty s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou vyvinula organizace Pacienti IBD a společnost Takeda. Nemocným pomůže s lepší organizací času a dodržováním léčebných postupů. Aplikace je dostupná pro uživatele s operačními systémy iOS i Android. Stáhnout si ji mohou bezplatně.





PACIENTI IBD



PRŮVODCE PO KLINICKÝCH IBD STUDIÍCH

Pacienti IBD z. s.

MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D.
doc. MUDr. Ondřej Hradský, Ph.D.

Grafická úprava MgA. Martin Procházka, *creature.cz*

V publikaci byly využity obrázky od *www.60seconds.cz*

Praha 2021

ISBN 978-80-907566-6-3

www.crohn.cz



PACIENTI IBD