

IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY II

NOVÉ TRENDY
A MEZIOBOROVÉ SOUVISLOSTI



Milan Lukáš a kolektiv

Děkujeme za finanční podporu vydání knihy
Nadačnímu fondu IBD-COMFORT



IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY II

NOVÉ TRENDY
A MEZIOBOROVÉ SOUVISLOSTI

Milan Lukáš a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., a kolektiv
IDIOPATICKÉ STŘEVNÍ ZÁNĚTY II
Nové trendy a mezioborové souvislosti

Editor:

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF

Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění, Klinické centrum ISCARE a.s. a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Kompletní seznam autorů je uveden na stranách V–VI.

Recenzenti:

doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.

Gastroenterologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

MUDr. Marian Kaščák, PhD.

Fakulta zdravotnictví, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne

Obrázky překreslil a upravil Jiří Hlaváček. Ostatní obrázky jsou z archivu autorů, pokud není uvedeno jinak.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2021

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2021

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8246. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Jindřiška Bláhová

Sazba a zlom Antonín Plicka

Počet stran 312

1. vydání, Praha 2021

Výtiskl TNM PRINT s.r.o., Chlumeck nad Cidlinou

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4536-2 (pdf)

ISBN 978-80-271-3203-4 (print)

Editor

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF

Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění, Klinické centrum ISCARE a.s.
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Autoři

doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Psychiatrická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Michaela Brichová

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Karin Černá

Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění, Klinické centrum ISCARE a.s.
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

MUDr. Dana Ďuricová, Ph.D.

Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění, Klinické centrum ISCARE a.s.
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D.

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Bc. Martin Horák, Ph.D.

Radiodiagnostické oddělení Nemocnice Na Homolce

doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D.

Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

MUDr. Martin Kolář

Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění, Klinické centrum ISCARE a.s.
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF

Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění, Klinické centrum ISCARE a.s.
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

MUDr. Naděžda Machková

Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění, Klinické centrum ISCARE a.s.
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

MUDr. Michal Šenkyřík

Interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice Brno

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.

Klinika revmatologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Revmatologický ústav

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění, Klinické centrum ISCARE a.s.

a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Subkatedra nefrologie Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Katedra interních oborů Lékařské fakulty Ostravské univerzity a Interní klinika Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Martin Vašátko

Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění, Klinické centrum ISCARE a.s.

a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

MUDr. Ivana Vítková

Ústav patologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Recenzenti

doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D.

Gastroenterologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

MUDr. Marian Kaščák, PhD.

Fakulta zdravotnictva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne

Obsah

Předmluva	XIII
-----------------	------

I. ČÁST VÁDEMÉKUM

1 Historie idiopatických střevních zánětů a její slavné osobnosti (Milan Lukáš)	3
1.1 Preindustriální fáze vývoje lidstva	3
1.2 Konec devatenáctého až první polovina dvacátého století	4
1.3 Český pohled na historii idiopatických střevních zánětů	5
1.3.1 Historie medikamentózní léčby idiopatických střevních zánětů	9
1.4 Idiopatické střevní záněty v českém písemnictví v letech 1990–2020	9
2 Klinický výzkum (Martin Kolář)	13
2.1 Historie	13
2.2 Úvod do problematiky	14
2.2.1 Příklady provedených klinických studií	14
2.3 Design a protokol studie	15
2.4 Kontrolní skupina	16
2.5 Randomizace	16
2.6 Registry a observační studie versus klinické intervenční studie	17
2.7 Zaslepení (blinding)	17
2.8 Typy studií	17
2.8.1 Klasifikace klinických studií	18
2.8.2 Studie explanatorní a pragmatické	18
2.8.3 Síla důkazu	18
2.9 Velikost studie	19
2.9.1 Chyba I. a II. typu	19

2.9.2 Příliš malé studie	20
2.9.3 Příklad výpočtu velikosti souboru	21
2.10 Data monitoring	21

3 Zobrazovací metody: výpočetní tomografie a magnetická rezonance (Martin Horák)

25

3.1 Výpočetní tomografie	25
3.1.1 Kontrastní látky pro CT vyšetření	26
3.1.2 Typy CT vyšetření	28
3.1.3 Přípravy k vyšetření a jejich průběh	29
3.1.4 Nálezy u pacientů s idiopatickými střevními záněty	31
3.1.5 Dávky záření	33
3.1.6 Výhody a nevýhody výpočetní tomografie	36
3.2 Magnetická rezonance	36
3.2.1 Princip magnetické rezonance	37
3.2.2 Kontrastní látky	39
3.2.3 Metodika pro vyšetřování pacientů s kovovými implantáty na magnetické rezonanci	40
3.2.4 Typy vyšetření a jejich indikace	42
3.2.5 Přípravy a průběh vyšetření	43
3.2.6 Nálezy u pacientů s idiopatickými střevními záněty	44
3.2.7 Výhody a nevýhody magnetické rezonance	48

4 Histopatologie (Ivana Vítková)

53

4.1 ECCO konsenzus histopatologie idiopatických střevních zánětů	53
4.2 Ulcerózní kolitida	54
4.2.1 Makroskopické diagnostické znaky ulcerózní kolitidy	54
4.2.2 Mikroskopické diagnostické znaky ulcerózní kolitidy	54

4.2.3 Postižení tenkého střeva a appendixu	57	6.1.8 Primární a sekundární postižení duodena Crohnovou nemocí	89
4.2.4 Dysplazie a kolorektální karcinom	57	6.1.9 Syndrom běžné imunodeficiency	89
4.2.5 Ovlivnění histologických změn léčbou	59	6.2 Diferenciální diagnostika Crohnovy nemoci na jejunu a proximálním ileu	90
4.3 Crohnova nemoc	60	6.2.1 Enteropatie indukovaná nesteroidními antirevmatiky (NSA enteropatie)	90
4.3.1 Makroskopické diagnostické znaky Crohnovy nemoci	61	6.2.2 Gluten-senzitivní enteropatie a její formy	90
4.3.2 Mikroskopické diagnostické znaky Crohnovy nemoci	62	6.2.3 Meckelův divertikl a divertikulóza tenkého střeva	91
4.3.3 Crohnova nemoc jícnu, žaludku a duodena	64	6.2.4 Whippleova choroba (intestinální lipodystrofie)	92
4.3.4 Crohnova nemoc tlustého střeva	65	6.2.5 Endometrióza	92
4.4 Idiopatické střevní záněty dětí a dorostu	65	6.2.6 Nádory tenkého střeva	92
4.5 Histopatologické hodnocení aktivity zánětu	66	6.3 Diferenciální diagnostika ileokolitid	92
4.5.1 Histopatologické skórovací indexy pro ulcerózní kolitidu	66	6.3.1 Infekce komplikující nebo napodobující průběh idiopatických střevních zánětů	93
4.5.2 Histopatologické skórovací indexy pro Crohnovu nemoc	66	6.3.2 Enterokolitidy indukované protinádorovou terapií ICIs	96
4.6 Chronický střevní zánět bez definitivní diagnózy	67	6.3.3 Diverzní proktitida a proktokolitida	96
4.6.1 Indeterminovaná kolitida	67	6.3.4 Ischemická kolitida	96
4.6.2 Neklasifikovatelný zánět	67	6.3.5 Akutní přechodná kolitida	98
4.7 Non-IBD kolitidy	67	6.3.6 Neutropenická kolitida	99
4.7.1 Diverzní proktokolitida	67	6.3.7 Kolitida při divertikulární nemoci	99
4.7.2 Postradiační kolitida	68	6.3.8 Postradiační proktitida	99
4.7.3 Kolitida po biologické léčbě nádorů	68	6.3.9 Eozinofilní gastroenteritida	99
4.7.4 Akutní „self-limited colitis“	69	6.3.10 Nodulární lymfoidní proktitida a proktokolitida	100
4.7.5 Mikroskopická kolitida	69	6.3.11 Behçetova nemoc	100
4.7.6 Segmentární kolitida asociovaná s divertikulózou (SCAD)	70	6.4 Diferenciální diagnostika anorektální formy Crohnovy nemoci	100
5 Biomarkery v diagnostice, terapii a monitorování aktivity (Karin Černá)	73	6.4.1 Sexuálně přenesené infekce	100
5.1 Systémové markery	73	6.4.2 Nádory análního kanálu	102
5.2 Fekální markery	77	6.4.3 Hydradenitis suppurativa	102
5.3 Genetické, epigenetické a omické markery	79	6.5 Mikroskopické kolitidy	102
5.4 Farmakologické markery	81	6.5.1 Kolagenní kolitida	102
5.5 Nové biomarkery	83	6.5.2 Lymfocytární a smíšený tvar mikroskopické kolitidy	103
5.6 Panelové biomarkery	85	6.6 Neurčitelná kolitida – indeterminate colitis	103
6 Diferenciální diagnostika (Milan Lukáš)	87	6.7 Neklasifikovatelná kolitida	103
6.1 Diferenciální diagnostika Crohnovy nemoci v proximální lokalizaci	87		
6.1.1 Refluxní ezofagitida	88		
6.1.2 Infekční ezofagitida	88		
6.1.3 Kožní nemoci	88		
6.1.4 Kaustické a iatrogenní postižení jícnu ...	88		
6.1.5 Acidopeptické choroby	88		
6.1.6 Autoimunitně zprostředkované choroby	89		
6.1.7 Nádorová onemocnění žaludku	89		
		II. ČÁST SPECIÁLNÍ SITUACE	
		7 Ulcerózní proktitida a refrakterní proktitida (Milan Lukáš)	109
		7.1 Definice	109
		7.2 Diferenciální diagnóza	109

7.2.1 Adherence k léčbě	109	9.3.5 Endoskopická léčba	136
7.2.2 Neadekvátně vedená perorální léčba	110	9.3.6 Chirurgická léčba	136
7.2.3 Koincidující choroby	110	9.4 Prognóza Crohnovy nemoci v horní části GIT ...	137
7.2.4 Choroby napodobující ulcerózní proktitidu	110	10 Idiopatické střevní záněty u seniorů <i>(Naděžda Machková)</i>	141
7.3 Medikamentózní terapie ulcerózní proktitidy	110	10.1 Epidemiologie	141
7.3.1 Lokální formy léčby využívané u proktitidy	112	10.2 Diagnóza a diferenciální diagnostika	141
7.3.2 První linie léčby	112	10.2.1 Diagnostický algoritmus	141
7.3.3 Druhá linie léčby	112	10.2.2 Markery zánětlivé aktivity	143
7.3.4 Záchranná terapie refrakterní ulcerózní proktitidy	113	10.3 Charakteristika a průběh onemocnění	143
7.3.5 Chirurgická léčba	113	10.4 Léčba idiopatických střevních zánětů u seniorů	144
7.4 Klinické zkušenosti	114	10.4.1 Obecné principy	144
8 Fibrostenozující forma Crohnovy nemoci <i>(Milan Lukáš)</i>	117	10.4.2 Medikamentózní léčba	144
8.1 Historie	117	10.4.3 Chirurgická léčba	147
8.2 Crohnova nemoc na tenkém střevě	118	10.5 Speciální opatření a doporučení	148
8.2.1 Prediktory pro vznik fibrostenozující formy nemoci	118	10.5.1 Tromboembolické komplikace, profylaxe a antiagregační terapie	148
8.3 Fibrostenozující Crohnova nemoc – komplikace, nebo zvláštní forma nemoci?	119	10.5.2 Vakcinace	148
8.4 Patogeneze vzniku střevní fibrózy a stenóz	119	10.5.3 Screening kolorektálního karcinomu	148
8.5 Diagnostika fibrostenozující formy	120	11 Idiopatické střevní záněty a obezita <i>(Vladimír Teplan)</i>	153
8.6 Léčba	121	11.1 Obezita jako rizikový faktor	153
8.6.1 Terapeutický cíl	123	11.1.1 Vliv obezity na průběh idiopatických střevních zánětů	154
8.6.2 Medikamentózní léčba	123	11.1.2 Měření viscerální tukové tkáně	154
8.6.3 Endoskopická terapie	124	11.1.3 Úbytek svalové hmoty při idiopatických střevních zánětech	154
8.6.4 Chirurgická terapie	125	11.1.4 Obezita a chronický zánět	155
9 Crohnova nemoc v proximální lokalizaci <i>(Dana Ďuricová)</i>	129	11.1.5 Mezenterická bílá tuková tkáň u pacientů s Crohnovou nemocí	155
9.1 Crohnova nemoc dutiny ústní	129	11.2 Dietní režim a střevní mikrobiota	156
9.1.1 Epidemiologie	129	11.2.1 Příjem stravy a střevní mikrobiota s imunomodulujícím účinkem	156
9.1.2 Specifické projevy	129	11.2.2 Mikrobiota u pacientů s idiopatickými střevními záněty	157
9.1.3 Nespecifické projevy	130	11.3 Obezita a biologická léčba	157
9.1.4 Medikamentózní léčba	130	11.4 Velké intraabdominální operační výkony u obézních pacientů	158
9.2 Crohnova nemoc jícnu	130	11.5 Léčebné možnosti obezity u pacientů s idiopatickými střevními záněty	158
9.2.1 Epidemiologie	130	12 Pooperační sledování a léčba pacientů s Crohnovou nemocí <i>(Martin Vašátko,</i> <i>Milan Lukáš)</i>	163
9.2.2 Klinický obraz a průběh onemocnění	131	12.1 Definice relapsu a rekurence u Crohnovy nemoci	163
9.2.3 Diagnostika	131	12.2 Klinická a endoskopická rekurence	163
9.2.4 Medikamentózní léčba	132		
9.2.5 Endoskopická léčba	132		
9.2.6 Chirurgická léčba	132		
9.3 Crohnova nemoc žaludku a duodena	132		
9.3.1 Epidemiologie	132		
9.3.2 Klinický obraz	133		
9.3.3 Diagnostika	133		
9.3.4 Medikamentózní léčba	135		

12.3 Rizikové faktory pooperační rekurence	164
12.3.1 Kouření cigaret	164
12.3.2 Předcházející biologická léčba	165
12.3.3 Fenotyp, délka trvání choroby a indikace k operaci	165
12.3.4 Histologický nález v resekátu	166
12.4 Nástroje pooperačního sledování a strategie léčby	166
12.4.1 Aktivní versus pasivní přístup	166
12.4.2 Klinická symptomatologie	166
12.4.3 Endoskopický nález	166
12.4.4 Ultrasonografie střev	168
12.4.5 Fekální kalprotektin	168
12.4.6 Další metody monitorace	169
12.5 Možnosti profylaktické léčby	169
12.5.1 Antimikrobiální léčba	169
12.5.2 Mesalazin (kyselina 5-aminosalicylová, 5-ASA)	169
12.5.3 Glukokortikoidy	169
12.5.4 Thiopurinová imunosupresiva	170
12.5.5 Anti-TNF preparáty	170
12.5.6 Nová biologika	171
12.6 Doporučení pooperačního sledování a profylaktické léčby	171
13 Zkušenosti s biologickou léčbou v Klinickém centru ISCARE (Milan Lukáš, Dana Ďuricová)	177
13.1 Metodika hodnocení výsledků léčby	178
13.2 Infliximab	179
13.2.1 Léčebný efekt	179
13.2.2 Perzistence na léčbě	179
13.2.3 Nežádoucí účinky	183
13.2.4 Kolokvium z klinické praxe	183
13.3 Adalimumab	184
13.3.1 Léčebný efekt	184
13.3.2 Perzistence na léčbě	184
13.3.3 Nežádoucí účinky	188
13.3.4 Kolokvium z klinické praxe	188
13.4 Vedolizumab	189
13.4.1 Léčebný efekt	189
13.4.2 Perzistence na léčbě vedolizumabem	189
13.4.3 Nežádoucí účinky	192
13.4.4 Kolokvium z klinické praxe	192
13.5 Ustekinumab	193
13.5.1 Léčebný efekt	193
13.5.2 Perzistence na léčbě	195
13.5.3 Nežádoucí účinky	197
13.5.4 Kolokvium z klinické praxe	197

13.6 Doprovodná léčba glukokortikoidy a imunosupresivy	198
13.6.1 Crohnova nemoc	198
13.6.2 Ulcerózní kolitida	198
13.7 Zkušenosti s biologickou léčbou v reálné klinické praxi ve světě	199

III. ČÁST MEZIOBOROVÉ SOUVISLOSTI

14 Psychopatologie jako součást klinického obrazu idiopatických střevních zánětů (Martin Anders)	205
14.1 Vzájemné vazby mozku a trávicího ústrojí	206
14.2 Extenzivní bilaterální vazby mozek–střeva	207
14.2.1 Takzvaná osa mozek–střeva–mikrobiota	207
14.2.2 Nenasycené mastné kyseliny	210
14.3 Detekce nejčastějších doprovodných duševních poruch	210
14.3.1 Komorbidní depresivní porucha	210
14.3.2 Komorbidní úzkostná porucha	211
14.3.3 Komorbidní kognitivní deficit	212
14.4 Terapeutické ovlivnění	213
14.4.1 Farmakologická léčba	213
14.4.2 Psychoterapie a psychologicky založené způsoby léčby	214
14.4.3 Ovlivnění mikrobioty jako cíl léčby	214
15 Onemocnění pohybového aparátu (Ladislav Šenolt)	219
15.1 Specifické revmatologické projevy	219
15.1.1 Periferní spondyloartritida	220
15.1.2 Axiální spondyloartritida	221
15.1.3 Klinický obraz	223
15.1.4 Laboratorní vyšetření	224
15.1.5 Zobrazovací metody	225
15.2 Nespecifické revmatologické projevy a diferenciální diagnostika	228
15.2.1 Degenerativní onemocnění	228
15.3 Kdy odeslat pacienta k revmatologickému vyšetření?	231
15.3.1 Algoritmus pro referenci pacientů s podezřením na axiální spondyloartritidu	231
15.3.2 Algoritmus pro referenci pacientů s podezřením na periferní spondyloartritidu	232

15.4 Léčba spondyloartritid u pacientů s idiopatickým střevním zánětem	233	Úvod	249
15.4.1 Léčba nespecifických bolestí pohybového aparátu	233	17.1 Selhání střeva a střevní insuficience, patofyziologická, funkční a klinická klasifikace	249
15.4.2 Léčba periferních projevů spondyloartritidy	233	17.1.1 Patofyziologická klasifikace	250
15.4.3 Léčba axiální spondyloartritidy	235	17.1.2 Funkční klasifikace	250
15.5 Hodnocení aktivity spondyloartritidy	235	17.1.3 Klinické dělení	252
15.6 Vztah mezi střevní sliznicí a kloubním zánětem	237	17.2 Syndrom krátkého střeva	252
16 Oční manifestace a komplikace léčby <i>(Michaela Brichová, Jarmila Heissigerová)</i>	243	17.2.1 Definice	253
16.1 Oční formy extraintestinálních manifestací	244	17.2.2 Význam ztráty resorpční plochy střeva	253
16.1.1 Syndrom suchého oka	244	17.2.3 Klinický obraz	254
16.1.2 Episkleritida	244	17.2.4 Adaptace střeva	254
16.1.3 Skleritida	244	17.2.5 Léčba	255
16.1.4 Přední uveitida (zánět duhovky)	244	17.2.6 Komplikace	259
16.1.5 Zadní uveitidy a panuveitidy (zánět choroidey, sítnice, sítinových cév) a další vzácné oční projevy IBD	245	17.2.7 Syndrom krátkého střeva u pacientů s Crohnovou nemocí	260
16.2 Oční komplikace léčby idiopatických střevních zánětů	246	Souhrn	263
17 Syndrom krátkého střeva u pacientů s Crohnovou nemocí, střevní insuficience a selhání střeva (Pavel Kohout, Michal Šenkyřík)	249	Summary	269
		Medailonky	275
		Seznam zkratk	281
		Věcný rejstřík	285
		Jmenný rejstřík	293

Dedikace

Knihu Idiopatické střevní záněty II. Nové trendy a mezioborové souvislosti věnuji památce všech našich nemocných, kteří neměli to štěstí a prohráli krutý souboj s těmito nemocemi. Jejich utrpení a ztráta života však nebyly marné, přinesly totiž nezměrné odhodlání, nové znalosti a pokoru všem zdravotníkům, kteří se o pacienty s idiopatickými střevními záněty starají.

Poděkování

Děkuji všem spolupracovníkům a přátelům, kteří se na přípravě monografie podíleli a přispěli svou invencí a nezištnou pomocí k její realizaci. Jmenovitě bych chtěl vyjádřit vděčnost za laskavou a milou spolupráci ze strany nakladatelství Grada Publishing, zvláště Jindřišce Bláhové a šéfredaktorce MUDr. Michaely Lízlerové. Při přípravě rukopisu mi velmi pomohla Mgr. Lea Jiráčková a Bc. Jana Horutová. Za námět a obrázek na obálce knihy vděčím paní Haně Zíka. Poděkování patří rovněž MUDr. Martinu Lukášovi, který vybral a poskytl endoskopickou obrazovou dokumentaci z našeho klinického archivu.

Milan Lukáš

Předmluva

Kniha Idiopatické střevní záněty II. Nové trendy a mezioborové souvislosti je v pořadí třetí monografií, která v krátkém sledu od roku 2019 vznikla v Klinickém a výzkumném centru pro idiopatické střevní záněty ISCARE a.s. v Praze. Pro vydání několika monografií bylo hned několik důvodů. Používání nových zobrazovacích metod, široké využívání biologické léčby, terapeutické monitorování hladiny léčiv, pečlivé monitorování pacientů a úzká mezioborová spolupráce při řešení komplikovaných pacientů se v posledních několika letech ukázaly být jako nezbytné v běžné klinické praxi. Úzké zaměření našeho gastroenterologického pracoviště v Klinickém centru ISCARE a.s. na Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu a vytvoření relativně velkého týmu lékařů a zdravotních sester, kteří se starají o několik tisíc nemocných postižených těmito střevními chorobami, umožnilo během patnáctileté existence tohoto pracoviště získat zkušenosti, které bychom v koncentrované podobě chtěli předat eventuálním zájemcům o tento podbor klinické gastroenterologie, terénním gastroenterologům, internistům, chirurgům a nutricionistům. Mimořádná doba způsobená pandemií covidu-19, která do značné míry paralyzovala běžný klinický a akademický život, paradoxně poskytla prostor věnovat se mnohem více této tvůrčí a literární činnosti. Nezanebatelným důvodem pro napsání druhého dílu Nových trendů a mezioborových souvislostí bylo to, že řada prakticky důležitých a aktuálních témat nebyla v předcházejících dvou monografiích vůbec zmíněna. Proto hned od počátku roku 2021 jsem se spolupracovníky začal připravovat druhý díl, v němž, jak pevně doufám, je probrána většina chybějících témat. Jaký bude celkový výsledek, musí ale posoudit každý čtenář sám. I když jsem se snažil vytvořit monografii co nejvíce homogenní a koncipovanou v „jednom duchu“, nelze přehlédnout určité rozdíly mezi jednotlivými kapitolami. Odlišnos-

ti jsou nejen v přístupu a ve zpracování jednotlivých témat, ale také v rozsahu textu a pochopitelně také ve stylistické úpravě. Příčinou není jen početný kolektiv autorů, čítající celkem patnáct spolupracovníků, ale také jejich rozdílný věk a zaměření. Někteří z nich se koncentrovali na klinickou a praktickou přínosnost textu, jiní jej pojali širěji, s určitými přesahy do základního výzkumu. Na konci každé kapitoly je vytvořen souhrn nejdůležitějších faktů, který je akcentován v několika, zpravidla deseti bodech.

Celý obsah knihy jsem ideově rozdělil do tří částí: na obecnou, speciální a mezioborovou. V první, obecné části je celkem šest kapitol. Kapitola první (M. Lukáš) se zabývá historií poznání idiopatických střevních zánětů (IBD) doma a v zahraničí a zmiňuje osobnosti, které zanechaly nesmazatelnou stopu v diagnostice a léčbě IBD a zásadně přispěly k pokrokům v této oblasti. Důraz je dán na vzdálenější historii, kdežto nedávná „anamnéza“ zkoumání IBD, a to především v domácích podmínkách, je zmíněna pouze okrajově. Druhá kapitola je z pera mladého výzkumníka M. Koláře z Klinického centra ISCARE a.s. a věnuje se problematice klinického výzkumu, jenž je v posledních několika desetiletích u IBD velmi rozvinutý. Předpokládám, že zařazení této kapitoly do klinické monografie by mohlo pomoci gastroenterologům lépe porozumět probíhající klinickým studiím, především lékovým, a mohlo by také přispět k snadnější a možná správnější interpretaci publikovaných výsledků. Třetí kapitola, jejímž autorem je zkušený radiolog M. Horák z Nemocnice Na Homolce v Praze, se věnuje zobrazovacím vyšetřením CT a MR, které u IBD prakticky zcela nahradily klasické rentgenové metody. Kapitola je poměrně obsáhlá z toho důvodu, že jsme chtěli podat celkový přehled o principech těchto zobrazovacích vyšetření, způsobech jejich provádění, výhodách a omezeních

pro diagnostiku a sledování nemocných s IBD. Protože každý gastroenterolog hojně tato vyšetření využívá, je text nejen rozsáhlý co do počtu stran, ale také obsahuje bohatou obrazovou dokumentaci, usnadňující neradiologovi lepší srozumitelnost textu. Čtvrtou kapitolu sepsala patoložka I. Vítková z Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, se kterou mám tu čest již téměř třicet let intenzivně spolupracovat. Obsah kapitoly je zaměřen především na histologické vyšetřování biopsických vzorků s ohledem na stanovení diagnózy a provedení diferenciální diagnostiky IBD. Velkým přínosem je také bohatá obrazová dokumentace. V kapitole páté čtenář nalezne podrobné informace o využívání laboratorních parametrů v klinické praxi. Autorka této stati, imunoložka K. Černá z Klinického centra ISCARE a.s., má v této oblasti velké a dlouholeté zkušenosti, které jsou také z textu zřetelně patrné.

Na závěr obecné části je zařazena kapitola o diferenciální diagnostice IBD. Myslím si, že každý, kdo se s IBD setkal, dobře ví, že diferenciální diagnostika a odlišení od jiných patologií tenkého a tlustého střeva jsou v některých případech značně obtížné a široké. Jedná se o text poměrně obsáhlý, a to i přes autorovu snahu (M. Lukáš) o určité zjednodušení, které by komplikovanou situaci více zpřehlednilo.

Pomyslná druhá část monografie, kterou by s určitou nadsázkou bylo možno označit jako část speciální, je složena ze sedmi kapitol. První dvě z nich (kapitola 7 a 8, M. Lukáš) jsou cíleny na dvě specifické formy IBD, které jsou zdrojem častých terapeutických neshody. Jedná se o tzv. refrakterní ulcerózní proktitidu a fibrostenozující formu Crohnovy nemoci postihující predilekčně proximální tenké střevo. Především u druhé zmíněné formy IBD je medikamentózní terapie málo efektivní a hlavní terapie je zaměřena na mechanické zprůchodnění střevní obstrukce, chirurgicky, eventuálně endoskopicky. V další kapitole této části (kapitola 9) gastroenteroložka D. Ďuricová z Klinického centra ISCARE a.s. shrnuje současné znalosti o Crohnově nemoci v proximálních lokalizacích, za něž se považuje postižení trávicího traktu orálně od terminálního ilea, včetně dutiny ústní. V kapitole 10 se gastroenteroložka N. Machková z Klinického centra ISCARE a.s. pokusila shrnout poznatky o průběhu IBD u nemocných ve vyšším věku. Z hlediska klinické praxe se jedná o velmi důležité informace, protože podíl nemocných s IBD starších 60 let představuje 25–30 % všech pacientů s IBD a v budoucnosti se bude nepochybně ještě dále zvyšovat. Další speciální kapitolu (kapitola 11) připravil nefrolog a obezitolog V. Teplan z Klinického centra ISCARE a.s., který podává komplexní přehled o vlivu obezity na projevy a léčebné výsledky u ne-

mocných s IBD. Ještě před třiceti lety spojení IBD a obezity bylo jen obtížně představitelné, ale vlivem vyšší účinnosti léčby střevních zánětů a také změn v životním stylu obyvatelstva včetně západní vysokoenergetické diety se podíl pacientů trpících nevyléčitelnou zánětlivou chorobou trávicího ústrojí a nadváhou nebo obezitou významně zvyšuje. V předposlední kapitole této části (kapitola 12), která byla napsána gastroenterology (M. Vašátko, M. Lukáš) z Klinického centra ISCARE a.s., jsou shrnuty současné přístupy k pooperačnímu sledování nemocných s Crohnovou nemocí a také možnosti profylaktické terapie. V poslední kapitole této části (kapitola 13, M. Lukáš, D. Ďuricová) jsou uvedeny zkušenosti s biologickou léčbou pacientů s Crohnovou nemocí a ulcerózní kolitidou v Klinickém centru ISCARE a.s. na velkém souboru několika stovek pacientů. Data byla získána z celostátního registru CReDIT ve spolupráci s Ústavem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně.

Ve třetí části monografie, kterou je možno označit jako multioborová, jsou zařazeny čtyři kapitoly. První z nich (kapitola 14), z pera psychiatra M. Anderse ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, je věnována duševním poruchám a jejich vlivu na výsledky léčby pacientů s IBD. Jedná se o nové téma, které dosud nebylo v takovém rozsahu a hloubce v českém odborném písemnictví zpracováno. Stať o poruchách pohybového aparátu (kapitola 15) napsal revmatolog L. Šenolt z Revmatologického ústavu v Praze, jenž zevrubně a pro klinickou praxi užitečně nastínil základní přístupy k nemocným se střevními záněty, kteří mají kloubní obtíže. Vzájemná propojenost a častý výskyt zánětlivých nemocí pohybového aparátu a IBD poskytují mnoho podnětů, aby tato kapitola byla rozpracována do větších detailů. Kapitulu o očních projevech a komplikacích (kapitola 16) vytvořily autorky ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze J. Heissingerová a M. Brichová. Kapitola poskytuje čtenáři sice kratší, zato velmi jasný přehled o těchto specifických, nikoliv však výjimečných projevech střevních zánětů. Poslední kapitola, zpracovaná gastroenterology a nutricionisty P. Kohoutem a M. Šenkyříkem z Thomayerovy nemocnice v Praze a Interní gastroenterologické kliniky v Brně-Bohunicích, umožňuje nahlédnout do problematiky syndromu krátkého střeva a střevní insuficience u nemocných s Crohnovou nemocí a také moderních možností léčby těchto velmi závažných stavů.

Jménem kolektivu autorů bych chtěl poděkovat a vyjádřit vděk oběma recenzentům prim. MUDr. M. Kaščíkovi, PhD., a doc. MUDr. M. Bortlíkovi, PhD., za nevšedně precizně odvedenou práci, řadu důležitých rad a doporučení. Jsem přesvědčen, že díky zmíněným

recenzentům dostal obsah monografie vyšší kvalitu a má větší šanci čtenáře zaujmout a snad i poučit.

Kniha vychází v nakladatelství Grada Publishing a svou velikostí a grafikou včetně obálky se významně neodlišuje od prvního dílu. Na obálce prvního dílu Nových trendů a mezioborových souvislostí byl znázorněn mariánský sloup, který byl po 102 letech od svého zbourání obnoven a našel právě v době vydání prvního dílu knihy (červen 2020) opět své místo na Staroměstském náměstí v Praze. Na obálku druhého dílu Nových trendů a mezioborových souvislostí jsem se rozhodl umístit také sloup, resp. sousoší, které by bylo obsahu této knihy alespoň trochu blízké. Vybrali jsme sousoší, jež se nachází na Palackého náměstí v Praze a které autor tohoto monumentu sochař Josef Mařatka nazval Praha svým vítězným synům. Sousoší zobrazuje celkem sedm vojáků – legionářů (jeden italský, dva ruští a čtyři francouzští se ženou uprostřed, která je symbolem hlavního města Prahy). Legionáři jsou oblečení v uniformách různých armád s detailní výstrojí a výzbrojí, která byla tehdy užívána. Uprostřed sousoší legionářů je umístěn 16 m vysoký obelisk z mrákotínské žuly, který byl původně určen pro Pražský hrad, ale při přípravě se zlomil a prezident Masaryk jej pak daroval k využití pro stavbu tohoto díla. Pomník byl slavnostně odhalen k patnáctiletému výročí založení Československa dne 28. 10. 1932 za účasti T. G. Masaryka a E. Beneše. Jednalo se o největší dílo sochaře Josefa Mařatky (1874–1937), žáka A. Rodena a otce zakladatele české gastroenterologie Zdeňka Mařatky. Osud však byl vůči monumentu krajně nepříznivý. Již v roce 1940, kdy nacistické orgány rozhodly o jeho stržení, zmizel na dlouhých 58 let z povrchu zemského, nikoliv však ze srdce Pražanů, a především sochařova syna profesora Zdeňka Mařatky. Po skončení druhé světové války totiž neměla vládnoucí komunistická strana

žádný zájem připomínat význam legionářského odboje při vzniku státní samostatnosti. A tak až po sametové revoluci a definitivním krachu komunistického experimentu v našich zemích mohl profesor Mařatka na základě zachovalých plánů sousoší získaných z dědictví po svém otci nechat vytvořit jeho kopii. Pomník byl za účasti prezidenta Václava Havla slavnostně odhalen dne 28. října 1998 k 80. výročí založení Československa. Paradoxem je, že v době znovuoživení „sloupu“ již Československo pět let neexistovalo a zvěčnění legionářů, kteří se na mezinárodním poli zasloužili o uznání svrchovanosti nového státu Čechů a Slováků a také přispěli k rozpadu staleté podunajské monarchie, se stali němými svědky integrace Česka do jiných nadnárodních struktur (NATO) a jiného společenství evropských národů – Evropské unie, která starou monarchii do určité míry nahradila. I když okolnosti vzniku obou slavných „sloupů“ jsou diametrálně odlišné, přesto důvody k jejich postavení a znovuoživení byly téměř totožné. Jednalo se o oslavu lidské statečnosti, lásky k městu, vlasti a národu a také hrdosti na naši historii. Za to patří profesoru Mařatkovi, nestorovi české gastroenterologie, veliký dík.

Všem, kteří budou mít zájem a najdou čas otevřít monografii Idiopatické střevní záněty II. Nové trendy a mezioborové souvislosti přeji, aby je kniha potěšila a našli v ní také inspiraci pro svoji klinickou práci. Byla by to největší odměna pro všechny autory, recenzenty a redaktory za jejich čas a úsilí, které přípravě monografie věnovali.

Za kolektiv autorů

Milan Lukáš
V Praze, 25. září 2021

I. ČÁST

VÁDEMÉKUM

Historie idiopatických střevních zánětů a její slavné osobnosti

Milan Lukáš

Historie Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy je dlouhá bezmála sto let. Na počátku poznání těchto nemocí stáli lékaři v západní části světa, především ve Velké Británii a ve Spojených státech amerických, kteří udávali až do osmdesátých let minulého století jednoznačný trend ve výzkumu a také v léčbě. Proč právě v těchto oblastech světa byl zájem o studium idiopatických střevních zánětů (IBD – inflammatory bowel disease) odstartován nejdříve? Nasnadě je odpověď, že právě zde dosáhl vývoj medicíny, nových technik a inovativních léčebných postupů největšího stupně, a to hned od skončení první světové války ve dvacátých letech dvacátého století. Druhým a důležitějším argumentem pro zvýšený zájem o studium těchto zánětů je prostý fakt, že v těchto regionech vykazovaly tyto nemoci od dvacátých let dvacátého století dramatický nárůst incidence, a lékaři se s nimi proto setkávali mnohem častěji, než tomu bylo v jiných částech světa a na evropském kontinentě. Tento fenomén těsné vazby incidence idiopatických střevních zánětů se stupněm industrializace společnosti je patrně rozhodujícím etiologickým faktorem při jejich vzniku. V roce 1971 Omran postuloval obecnou teorii epidemiologických změn (epidemiologic transition theory), která vymezuje tři epidemiologické periody (1).

1.1 Preindustriální fáze vývoje lidstva

V první fázi (emergence of IBD) se objevují ojedinělé sporadické případy určité nemoci (IBD), které jsou zaznamenány zpravidla v podobě pitevnických protokolů jako neobvyklé případy, jež se podle klinického průběhu a projevů nebo makroskopickým sekčním nálezem nápadně odlišovaly od ostatních pacientů s podobnou

symptomatologií, které byli lékaři zvyklí vídat. V časové ose jde o „preindustriální“ fázi vývoje lidstva, kde počet nemocných a jejich přežívání byly dány nízkým stupněm poznání a minimální odbornou péčí. Celková populace byla relativně malá a byla pravidelně decimována morovými pandemiemi a hladomorem. V případě IBD hovoříme o 17. a 18. století. Pomyslným bodem zlomu můžeme označit rok 1764, kdy byl objeven parní stroj Jamesem Watem, jenž svým vynálezem odstartoval průmyslovou revoluci. Ta byla již na konci osmnáctého století plně rozvinutá právě v Británii a poté také ve Spojených státech amerických. Mocnosti evropského kontinentu, a především habsburská monarchie, jejíž integrální součástí bylo České království, se ještě koncem 18. a v první polovině 19. století orientovaly na zemědělství a většímu rozvoji průmyslu bránila již dávno přežitá středověká a feudální omezení, jako bylo nevolnictví (zrušeno 1781) a robota (zrušena 1848). Jedním z prvních pozorování ve světové literatuře vůbec, které bychom dnes mohli interpretovat jako popis případu mladého muže s ulcerózní kolitidou komplikovanou primární sklerozující cholangitidou, sledoval a popsal v letech 1761–1774 sir William Johnson (2).

V roce 1769 G. G. Morgagni charakterizoval první případ segmentálního postižení tenkého a tlustého střeva.

Matthew Baillie (1761–1823) v roce 1793 publikoval Patologickou anatomii nejdůležitějších částí lidského těla a popis některých střevních nálezů velmi připomínají současné morfologické změny u IBD (3). Charles Darwin (1809–1882) pravděpodobně také trpěl chronickým střevním zánětem, který bychom v současné době mohli rovněž klasifikovat jako Crohnovu nemoc s mimostřevními projevy. Od návratu z pětileté cesty kolem světa v roce 1836 trpěl bolestmi břicha, průjmý, opakovaně měl vředy v ústech a měl projevy periferní neuropatie. Mělo se za to, že onemocněl Chagasovou

chorobou (trypanisomiázou) při pobytu v Jižní Americe. V roce 1859 vydal své monumentální dílo O původu druhů založeném na přirozené selekci, které definitivně změnilo celou evoluční biologii. A právě ve stejném roce (1859) jiný Brit S. Willks publikoval popis případu nemocné, která zemřela na krvavé průjmy a prostraci a pitevní nález byl tehdy neobvyklý, ale dnes slučitelný s diagnózou těžké Crohnovy nemoci. Protože manžel zemřelé byl lékař, který ji léčil, byl obviněn, že zavinil její smrt otravou arzenem. Tento případ se dočkal velké mediální publicity. Soudní spor byl nakonec uzavřen jako vředový zánět tlustého střeva s transmurálními vředy na celém tlustém střevě a na terminální ileu neznámého původu. Díky této kontroverzní a potenciální kriminální události byl uchován detailní popis průběhu nemoci a také pitevní nález u postižené ženy až do dnešních dnů (4). William Hale-White v roce 1888 zavedl termín ulcerózní kolitida do lékařské terminologie. Název byl určen pro chronický zánět tlustého střeva, jehož klinické příznaky byly podobné dysenterii, nicméně makroskopický nález na sliznici tlustého střeva byl od dysenterie odlišný (5).

1.2 Konec devatenáctého až první polovina dvacátého století

Ve druhé fázi epidemiologických změn (acceleration in incidence) dochází v případech IBD k prudkému zvýšení incidence onemocnění, ačkoli prevalence v celkové populaci zůstává relativně velmi nízká. Protože industrializace byla nejpokročilejší na Britských ostrovech, právě zde se lékaři setkávali častěji s pacienty, kteří měli nezvyklý průběh střevního zánětu, chronického charakteru a který se odlišoval od všech infekčních nemocí trávicího traktu, jež znali. Původce amébové kolitidy *Entamoeba histolytica* byl identifikován Loschem v roce 1875, původce tyfu *Salmonella typhi* byl zjištěn Eberthem v roce 1880 a izolován Gaffkym v roce 1884 a *Shigella dysenteriae* Shigou v roce 1897. Navíc v roce 1882 Koch objevil příčinu tuberkulózy, která velmi často postihovala také trávicí trakt. Tyto nové objevy pomohly identifikovat a odlišit novou skupinu nemocných, protože žádný z uvedených patogenů u těchto chronických střevních zánětů nebylo možné prokázat. V roce 1909 uspořádala Britská královská lékařská společnost v Londýně sympozium o ulcerózní kolitidě. Ze sedmi londýnských nemocnic bylo referováno celkem 317 případů zánětu tlustého střeva, které byly přijaty k hospitalizaci pro těžký průběh za dvacet let mezi roky 1888–1907. Odpovídá to tomu, že 2–3 nemocní byli

během jednoho roku přijímáni do každé z těchto londýnských nemocnic. Výsledky léčby nebyly nikterak optimistické, z celkového počtu 317 nemocných 45 % (141 pacientů) zemřelo na perforaci střeva nebo vykrvácení (6). Kennedy T. Dalziel popsal v roce 1913 chronický zánět na terminálním ileu celkem u 13 pacientů, které léčil od roku 1901. Tito nemocní vyvinuli mnohočetné stenózy na tenkém střevě, sekční nebo resekční nález svědčil pro chronickou intersticiální ileitidu. Makroskopický nález velmi připomínal Jonesovu enteritidu, která se vyskytuje u skotu a je vyvolána *Mycobacterium paratuberculosis* (7). V roce 1925 popsal Coffen v Portlandu případ nemocného, jenž se v letech 1915 až 1924 podrobil celkem třem střevním resekčním pro recidivující intestinální obstrukci na podkladě exulcerovaných stenóz na ileu. Opět jde o nález velmi podobný tomu, který nalézáme u Crohnovy nemoci (8). V letech 1922–1937 zaznamenali Pemberton a Brown celkem 39 mladých pacientů, kteří trpěli recidivujícími ileózními stavy, horečkami a jejichž stav si vyžádal opakované střevní resekce. Zánětlivé změny byly lokalizovány na oblast ileocekální, opět věrně připomínají dnešní Crohnovu nemoc (9). V roce 1938 Bargen referoval do té doby největší sestavu nemocných s ulcerózní kolitidou zahrnující celkem 871 pacientů, z nichž 268 mělo závažné komplikace. Nápadná byla kumulace tromboembolických komplikací postihujících venózní i arteriální řečiště, která vedla k označení takové formy nemoci jako „thromboulcerative colitis“ (10). Moschowitz a Wilnesky v roce 1923 popsali čtyři případy nemocných, u kterých se prokázaly nespecifické (nekaseifikující) granulomy v resekátech střev. Jednalo se o mladé nemocné, kteří byli přijati pro obraz akutní apendicitidy a měli velký zánětlivý infiltrát přecházející na vzestupný tračník.

Gastroenterologové z nemocnice Mount Sinai v New Yorku G. D. Oppenheimer a L. Ginzburg našli od roku 1920 celkem 12 takových pacientů, kteří byli operováni v této nemocnici. Všechny tyto pacienty operoval chirurg A. A. Berg. Nálezy u operovaných byly velmi podobné tím, že v rozsahu 2–3 stop na terminálním ileu byl stenozující a ulcerózní zánět. V roce 1930 zaznamenal jiný gastroenterolog z této nemocnice B. B. Crohn další dva takové pacienty, jeden z nich byl 16letý chlapec, jehož sestra se pro podobné projevy ileitidy musela podrobit operaci o několik let později. Na doporučení přednosty ústavu patologie P. Klemperera byly obě sestavy nemocných, zahrnující dva pacienty zjištěné Crohmem a 12 pacientů sledovaných Oppenheimerem a Ginzburgem, spojeny v jeden soubor zahrnující 14 nemocných a byla sepsána publikace, která byla prezentována v prestižním časopise JAMA (obr. 1.1). Berg,

jenž všechny pacienty operoval, však účast v autorském týmu odmítl a pořadí autorů bylo sestaveno abecedně, nikoliv podle podílu práce na publikaci. Proto byl B. B. Crohn uveden na prvním místě, v případě, že by chirurg Berg svolil s účastí v autorském kolektivu, byl by na prvním místě on a nová klinická jednotka by se možná jmenovala po něm – jako Bergova nemoc (11). V roce 1952 britský chirurg Wells popsal segmentární kolitidu jako variantu Crohnovy nemoci odlišnou od ulcerózní kolitidy. Trvalo téměř deset let, než americká gastroenterologická veřejnost akceptovala změnu názvu z „regionální enteritidy“ a „segmentární kolitidy“ na Crohnovu nemoc (obr. 1.2). Je zajímavé, že v tehdy tak dynamicky se rozvíjející zemi, jakými USA v padesátých letech byly, a jež byla hegemonem v ekonomice, vědě i v kultuře a neuvěřitelně předstihovala všechny ostatní země, hrála soutěživost, ješitnost a rivalita tak velkou roli (12). K popularizaci idiopatických střevních zánětů v USA v padesátých a šedesátých letech minulého století také nemalou měrou přispěli prezidenti USA, kteří těmito chorobami také trpěli (obr. 1.3).

Podle Omrana dochází ve třetí epidemiologické fázi vývoje (compounding prevalence) ke zvýšení prevalence v populaci kvůli snížené mortalitě, a to i přesto, že se mírně snižuje incidence obou nemocí. Předpokládá se, že počet nemocných s IBD v roce 2030 celosvětově dosáhne počtu 10 milionů a bude ve vyspělých zemích zaujímat 1 % populace (13).

1.3 Český pohled na historii idiopatických střevních zánětů

Od osmdesátých let minulého století se idiopatické střevní záněty dostaly do středobodu zájmu gastroenterologů a výzkumných pracovníků. Do té doby relativně vzácná onemocnění s vleklým průběhem, s nutností opakovaných chirurgických intervencí, omezenou odpovědí na medikamentózní léčbu a celkově nejistou prognózou byla spíše na okraji zájmu odborné veřejnosti. Diagnostika a léčba probíhaly bez jednoznačných a všeobecně akceptovaných doporučení a také bez důkazů o jejich přínosu, efektivitě a bezpečnosti. V tomto segmentu gastroenterologie byl až do konce minulého století velký prostor pro improvizaci a vlastní terapeutické postupy, podle zkušeností a možností jednotlivých pracovišť. Hlavními léky byly kortikoidy se systémovým efektem a sulfasalazin. Ještě v polovině osmdesátých let bylo zavedení léčby azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem spojeno s velkým problémem, který byl řešen konziliem několika odborníků. Naproti



Obr. 1.1 Tři objevitelé regionální enteritidy, která pak dostala jméno pouze podle jednoho z nich

Vlevo Gordon D. Oppenheimer (1900–1974), uprostřed Burrill B. Crohn (1884–1983), vpravo Leon Ginzburg (1898–1988)



Obr. 1.2 Objevitel regionální enteritidy, později označené jako Crohnovy nemoci

Burrill Bernard Crohn (1884–1983)



Obr. 1.3 Slavní pacienti, kteří dostali do odborné i laické veřejnosti povědomost o existenci Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy

Vlevo Harry S. Truman (1884–1972), 33. prezident USA (1945–1953), trpěl Crohnovou nemocí.

Vpravo John F. Kennedy (1917–1963), 35. prezident USA (1961–1963), trpěl ulcerózní kolitidou.

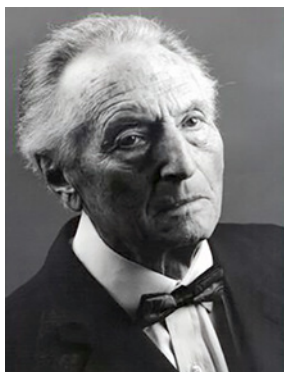
tomu několikaletá léčba vysokými dávkami kortikoidů byla považována za „zlatý standard“ terapie.

Ve světě v té době již existovaly zájmové skupiny, které se problematikou IBD systematicky zabývaly. V šedesátých a sedmdesátých letech měla rozhodující vliv na evropském kontinentě britská gastroenterologická škola reprezentovaná především pracovišti z Oxfordu (S. Truelove a D. Jewell), Birminghamu (R. Allan a R. Keighley) a z Londýna (A. Parks a S. Morson). V osmdesátých letech převzali pomyslnou štafetu gastroenterologové z Francie (R. Modigliani), Belgie (P. Rutgeerts), Německa (E. Stange, W. Kruis, J. Schölmerich) a z Holandska (G. Tytgat), kteří se stali na dlouhou dobu evropskými lídry. Na počátku osmdesátých let vznikly také dvě významné organizace, které jsou spojeny se jménem Roberta Modiglianiho, francouzského gastroenterologa, který pracoval v nemocnici sv. Antonína v Paříži. Tento muž se stal zakladatelem francouzské skupiny GETAID, která v současnosti zahrnuje více než 30 pracovišť z Francie, Belgie a Švýcarska, které se problematikou IBD intenzivně zabývají. Výsledky studií, které tato výzkumná skupina uskutečnila, se staly zásadními pro klinickou praxi na celém světě. Na počátku osmdesátých let minulého století vznikla organizace IOIBD, a to díky vlivu R. Modiglianiho a S. Truelova v Evropě a J. Kirsnera, D. Presenta a B. Korelitz ve Spojených státech. Tato skupina čítající jen několik expertů se změnila v menší, ale velmi aktivní sílu, jejíž stanoviska využívají regulační orgány v Evropě (EMA) nebo Severní Americe (FDA). Od počátku milénia se v Evropě začala konstituovat skupina gastroenterologů (G. D'Haens, R. Caprilli, M. Gassul, W. Reinisch a M. Lémann), kteří realizovali postupně silící potřebu vzniku jediné a zastřešující společnosti, jež by zahrnovala všechny národní zájmové skupiny, které v té době rychle vznikaly po celé Evropě. V říjnu 2001 byla ve Vídni konstituována společnost, která dostala název ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) a jejímž prvním předsedou se stal R. Caprilli z Říma. V této době bylo ve svazku ECCO spojeno několik výzkumných skupin celkem ze sedmi států. Česká republika byla přijata do společenství ECCO v roce 2002 a je možné ji počítat za jednu ze zakládajících zemí. Význam České republiky při založení ECCO lze dokumentovat také tím, že již v roce 2003 se uskutečnil první Evropský IBD postgraduální kurz pro mladé gastroenterology právě u nás v Praze. Během následujících patnácti let se z organizace ECCO stala obří společnost, která má rozhodující vliv na úroveň diagnostiky a léčby idiopatických střevních zánětů nejen v Evropě, ale také na ostatních kontinentech. Nejvýznamnějším přínosem ECCO je však unifikace diagnostiky a léčebných postupů u střev-

ních zánětů v podobě ECCO Guidelines. Otcem této myšlenky, který ji posléze jako první prosadil a realizoval, byl E. Stange ze Stuttgartu. Historickým paradoxem je, že oba v historii nejvýznamnější členové ECCO, kteří měli zásadní podíl na její existenci (G. D'Haens) a zasadili se o praktický přínos této organizace pro klinickou praxi (E. Stange), se nikdy oficiálními představiteli této společnosti nestali.

Od roku 2006 pořádá ECCO jednorově tzv. ECCO kongresy, které navštěvuje stále více účastníků, což dokládá také statistika z konference v Kodani 2019, kde celkový počet účastníků přesáhl číslo 7500. Farmaceutický průmysl sehrál významnou a dost možná rozhodující roli při stimulaci zájmu gastroenterologů o střevní záněty a také stojí za velkým úspěchem společnosti ECCO. Od konce šedesátých let byla jednou z mála firem v Evropě, která se systematicky problematikou střevních zánětů zabývala, menší rodinná farmaceutická společnost Dr. Falk ze SRN. Po objevu mesalazinu koncem sedmdesátých let minulého století se právě tato firma stala dominantní v prodeji mesalazinu ve střední a později i ve východní Evropě. V devadesátých letech po zborcení železné opony a s možností volného trhu a cestování se díky osvětlenému majiteli této firmy Herbertu Falkovi stala tzv. Falk symposia hlavním zdrojem znalostí o nových léčebných postupech pro české gastroenterology. Díky této firmě se mohli čeští lékaři účastnit, a to ve velkých počtech, jejich symposií a seznámit se s úrovní diagnostiky a léčby těchto nemocí na západ od našich hranic.

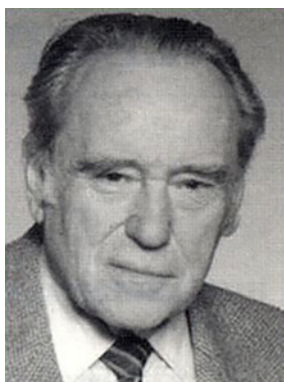
Na domácí půdě byli od počátku jednoznačnými a respektovanými autoritami Z. Mařatka (1914–2010) ([obr. 1.4](#)) a jeho žáci: J. Šetka (1925–2009) ([obr. 1.5](#)), J. Bitter (1923–2006) ([obr. 1.6](#)) a J. Nedbal (1930–1986) ([obr. 1.7](#)). Z. Mařatka se zasloužil o první seznámení lékařské veřejnosti se střevními záněty a jeho legendární monografie z roku 1948 Colitis ulcerosa ([obr. 1.8, 1.9](#)) se na desítky let stala základní spisem o této problematice u nás. Mařatka také přispěl z celosvětového hlediska k hlubšímu poznání Crohnovy nemoci, když v šedesátých letech publikoval s J. Kudrmanem (1928) jedno z prvních sdělení ve světě vůbec o výskytu tzv. segmentární kolitidy, kterou odlišil od ulcerózní kolitidy. Unikátní je také jeho „dvojsložková teorie“ vzniku ulcerózní kolitidy, kterou koncipoval již koncem čtyřicátých let minulého století a kterou až do konce svého dlouhého života stále propracovával. I když jeho teorie nebyla ve větším rozsahu akceptována v zahraničí, má více než racionální základ a patří do zlaté pokladnice české gastroenterologické školy. V osmdesátých a devadesátých letech dvacátého století byla vedle několika pražských pracovišť velmi aktivní hradecká gastroenterologická



Obr. 1.4 Prof. MUDr. Zdeněk Mařatka, DrSc.
(1914–2010)



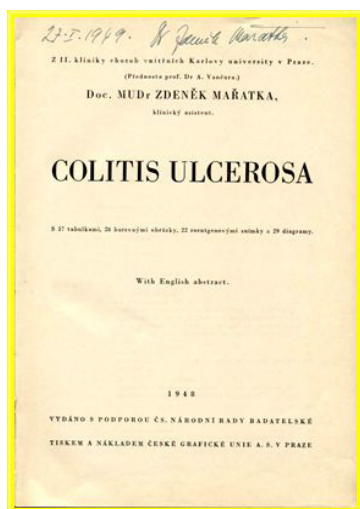
Obr. 1.5 Doc. MUDr. Jaroslav Šetka, CSc.
(1925–2009)



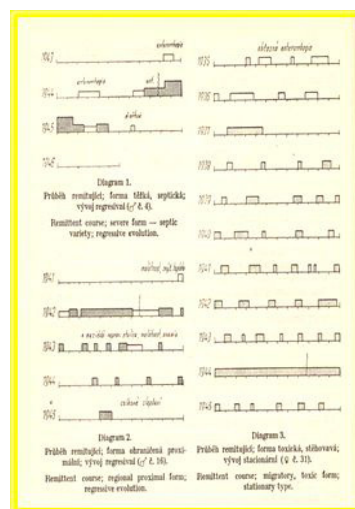
Obr. 1.6 Doc. MUDr. Jaroslav Bitter, CSc.
(1923–2006)



Obr. 1.7 Doc. MUDr. Jan Nedbal, CSc.
(1930–1986)



Obr. 1.8 První odborná monografie v českém písemnictví, která byla věnována idiopatickým střevním zánětům, byla napsána a publikována v roce 1948 profesorem Mařatkou



Obr. 1.9 Mařatkovo schematické znázornění odlišných průběhů ulcerózní kolitidy v jeho legendární monografii Colitis ulcerosa

Tab. 1.1 Od počátku třicátých do počátku padesátých let dvacátého století byla základem léčby dieta, podávání anticholinergik a později sulfonamidů a glukokortikoidů. Přehled léčby a představy o etiopatogenezi od 30. do 60. let jsou uvedeny v tabulce. Upraveno podle Kirsnera (14). Děkujeme za finanční podporu vydání knihy Nadačnímu fondu IBD-COMFORT.

Roky	Koncept	Léčba
1880–1900	toxemie (UC), neoplazma (CD)	
1920	infekce	KMNO ₄ , Dakinův roztok
	intestinální <i>Diplostreptococcus</i>	autologní vakcína
1930	bacilární dysenterie	antidyenterické sérum
	koliformy	vakcína proti <i>E. coli</i>
	<i>E. histolytica</i>	antiamebika
	psychogenní (UC)	psychoterapie, psychoanalýza
	potravinová alergie	eliminační diety
	nutriční deficity	vitaminy
1940	<i>S. necrophorus</i>	rektální oxygenoterapie
	<i>Lymphogranuloma venereum</i>	sulfonamidy
	defekty intestinální ochrany	extrakt z prasečího žaludku extrakt z prasečího tenkého střeva
	abnormality pojivové tkáně (UC)	sulfasalazin
	abnormální fekální flóra	fekální nálevy od zdravých dárců
1950	cholinergní hyperaktivita	anticholinergika
	abnormální bazální membrány	
	imunitní mechanismy	ACTH, steroidy
	genetika	
	psychogenní (CD)	
	lysozymy, pankreatické enzymy (UC)	
	také (Crohnova nemoc)	
	abdominální trauma	
	lymfangitida	
	vaskulární ischemie	
	abnormální střevní motilita	„coherin“
1960	imunitní mechanismy	steroidy
	ztráta imunitní ochrany (časné ukončení kojení)	delší kojení
	genetické vlivy	
	znečištěné ovzduší	
	bakterie (mykobakterie)	

ACTH – adrenokortikotropní hormon, CD – Crohnova nemoc, UC – ulcerózní kolitida

škola B. Fixy (1929–2014) a J. Bureše (1954), která přinesla řadu nových poznatků s ohledem na etiopatogenezi IBD (např. kouření, vliv infekce *Mycobacterium paratuberculosis*). Na Moravě má léčba IBD dlouholetou tradici, a to od sedmdesátých let minulého století,

na brněnské interní klinice v osobnostech K. Martínka (1936–2012), H. Simonové (1943) a později V. Zbořila (1955). V roce 1996 byla založena Pracovní skupina pro IBD (M. Lukáš, 1959, P. Dítě, 1942), která v následujících letech obhájila oprávněnost své existence

a postupně získala rozhodující vliv na odborné aspekty v diagnostice a léčbě střevních zánětů u nás. Za čtvrtstoletí působnosti vytvořila řadu doporučení a pracovních postupů, edukačních přednášek a postgraduálních kurzů pro lékaře a zdravotní sestry.

Až do poloviny devadesátých let proběhlo jen několik velkých multicentrických studií, např. National Cooperative Crohn's Disease Study v Severní Americe a European Cooperative Crohn's Disease Study, a neexistoval ani jeden shrnující pohled na diagnostiku a léčbu. Od počátku milénia se opak stal pravdou, IBD představují hlavní cíl pro výzkum nových terapeutických postupů a léčiv. Zájem farmaceutického průmyslu je jedním z hlavních důvodů, že vývoj v terapeutické oblasti je tak impozantní. Nákladná terapie přináší pro pacienty větší efektivitu a bezpečnost než starší nebiologická, „konvenční“ léčba a je také pro farmaceutický průmysl zajímavá pro vysokou nákladovost a nutnost dlouhodobé aplikace. Léčba IBD však není zaměřena jen na inovativní, ekonomicky nákladnou léčbu, ale také využívá nové konvenční léky a progresivní postupy v terapeutické endoskopii a enterální výživě.

1.3.1 Historie medikamentózní léčby idiopatických střevních zánětů

Až do konce čtyřicátých let dvacátého století byly základem léčby přísná dieta, podávání krevních převodů, výplachy střeva látkami s antibakteriálním a adstringentním (manganistan draselný, nissulfazol, azochloramid) účinkem nebo injekční podávání polyvalentního antidysenterického séra. Objev sulfasalazinu (salicyl-azosulfapyridinu) N. Schwartzovou (1890–1986) v roce 1940 a jeho zavedení do klinické praxe v roce 1949 znamenaly v terapii ulcerózní kolitidy první a zásadní terapeutický milník. Dobrá efektivita sulfasalazinu byla omezena na lehčí průběhy nemoci, avšak celková mortalita u těžké formy UC nebyla tímto lékem významněji ovlivněna (15). Na počátku padesátých let byla mortalita na těžkou formu ulcerózní kolitidy kolem 35 %. Zásadní zlom v tomto ohledu přineslo zavedení glukokortikoidů do terapeutického armamentária. S. C. Truelove (1913–2002) a L. J. Wittse (1898–1982) v roce 1955 prokázali signifikantní pozitivní vliv intravenózně podávaného kortizonu v porovnání s placebem (16). V roce 1977 A. K. Azad Khan (nar. 1942) potvrdil, že vlastní účinnou látkou v molekule sulfasalazinu, která je odpovědná za protizánětlivý vliv ve střevě, má 5-aminosalicylová kyselina (mesalazin) (17). Později se ukázalo, že sulfapyridin je příčinou většiny proje-

vů intolerance nebo toxicity sulfasalazinu. Od počátku osmdesátých let se D. H. Presentovi (1934–2016), následovníkovi B. B. Crohna v Mount Sinai Hospital v New Yorku, podařilo prosadit do udržovací terapie Crohnovy nemoci imunosupresivně působící 6-merkaptopurin, který byl již od padesátých let využíván v terapii některých hemoblastóz a v transplantologii (18). Od počátku devadesátých let se tato léčba široce využívá nejen u dospělých, ale také u dětských pacientů u obou chorob. Vývoj léčby se ustálil na tom, že v Severní Americe se využívá mnohem častěji 6-merkaptopurin, kdežto v Evropě azathioprin. Biologická léčba (infliximab), na jejímž vývoji se podílel slovenský imunolog J. Vilček (1933), byla poprvé aplikována u Crohnovy nemoci v roce 1993 a od roku 1998 v USA a o rok později v Evropě byla zavedena do klinické praxe (19). Velká nákladovost léčby monoklonálními protilátkami byla důvodem omezené dostupnosti této terapie. V roce 2013 byly do léčby zavedeny biosimilární monoklonální protilátky, které vedly k významnému snížení nákladů a mnohonásobně zvýšily dostupnost této terapie, umožnily podávání včasné biologické léčby a také její intenzifikaci podle aktuálního stavu pacienta a odpovědi na terapii.

1.4 Idiopatické střevní záněty v českém písemnictví v letech 1990–2020

- Mařatka Z. Aktuality v gastroenterologii. Praha: AZ servis, 1994:295 s.
- Lukáš K. Idiopatické střevní záněty: diagnostika a léčba pro praxi. 1. vydání. Praha: Triton, 1997:175 s.
- Lukáš K. Ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc: stručný průvodce pro pacienty. 1. vydání. Praha: Triton, 1999:14 s.
- Lukáš M, et al. Idiopatické střevní záněty: nejistoty, současné znalosti a klinický přístup. 1. vydání. Praha: Galén, 1998:363 s.
- Mařatka Z. Gastroenterologie. 1. vydání. Praha: Karolinum, 1999:490 s.
- Lukáš K. Idiopatické střevní záněty. 2. vydání. Praha: Triton, 1999:186 s.
- Zbořil V, et al. Kortikosteroidy v léčbě nespecifických střevních zánětů. 1. vydání. Praha: Galén, 2001:90 s.
- Lukáš K. Idiopatické střevní záněty: minimum pro praxi. 1. vydání. Praha: Triton, 2001:84 s.
- Zbořil V, a kol. Imunosupresiva v léčbě idiopatických střevních zánětů. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2007:126 s.

- Zbořil V, a kol. Biologická terapie v léčbě idiopatických střevních zánětů. 1. vydání. Praha: Mladá fronta, 2012:167 s.
- Lukáš M. Biologická léčba idiopatických střevních zánětů. In: Pavelka K, Arenberger P, Lukáš M, et al. (eds). Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, dermatologii a gastroenterologii. Praha: Grada Publishing, 2014.
- Lukáš M, Kolář M, Bortlík M. Biosimilární léčiva v léčbě idiopatických střevních zánětů. In: Tesař V (ed.). Biosimilars. Praha: Mladá fronta, 2017:105–122.
- Lukáš M. Klinický význam monitorování farmakokinetiky biologických léčiv u nemocných s idiopatickými střevními záněty. In: Špičák J. (ed.). Novinky v gastroenterologii. Praha: Grada Publishing, 2017.
- Zbořil V, a kol. Idiopatické střevní záněty. 1. vydání. Praha: Mladá fronta, 2018:575 s.
- Lukáš M, et al. Pokroky v diagnostice a léčbě idiopatických střevních zánětů. Praha: Galén, 2019:261.
- Lukáš M, et al. Idiopatické střevní záněty. Nové trendy a mezioborové souvislosti. Grada Publishing, 2020:128.

KLÍČOVÉ BODY

1. Historie Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy z pohledu samostatných klinických jednotek je téměř stoletá.
2. Britské ostrovy a Spojené státy americké byly první země s vyšším výskytem obou nemocí, to se také odrazilo v podílu na výzkumu a klinických zkušenostech s těmito nemocemi.
3. Výskyt IBD je v těsném vztahu s industrializací, urbanizací a westernizací životního stylu. V zemích ekonomicky rozvinutých se incidence již dále nezvyšuje, stoupá však prevalence s ohledem na prodlužování průměrného života lidí. Předpokládá se, že v roce 2030 bude IBD trpět 1 % vyspělé západní populace.
4. Označení regionální enteritidy nebo segmentární kolitidy jako Crohnovy nemoci pochází od britského chirurga Wellse. V desetiletém odstupu toto označení také akceptovali ve Spojených státech.
5. Dominantní postavení v české historii má Zdeněk Mařatka, který se zasloužil nejen o seznámení domácí odborné veřejnosti s těmito chorobami, ale přinesl také originální poznatky o IBD, a to i z celosvětového pohledu.
6. Dvojsložková teorie vzniku ulcerózní kolitidy, kterou Mařatka postuloval již koncem čtyřicátých let minulého století, je stále aktuální.
7. Na Mařatkův odkaz navázali jeho žáci, především J. Bitter, J. Šetka a J. Nedbal, kteří vychovali další generace gastroenterologů se zájmem o IBD. Z chirurgů prosluli J. Novák, B. Niederle, F. Antoš a V. Balaš.
8. V průběhu osmdesátých a devadesátých let minulého století byla pro české lékaře nejdůležitější aktivita společnosti Falk, která organizovala pravidelná sympozia s vynikající odbornou úrovní. Po založení společnosti ECCO význam těchto sympozií ustoupil do pozadí.
9. Založení společnosti ECCO v roce 2001 mělo zásadní význam pro zlepšení péče o pacienty s IBD a také vedlo ke sjednocení do té doby rozdrobené terminologie.
10. Pracovní skupina pro IBD ČR byla založena v roce 1996 (M. Lukáš, P. Dítě) a stala se významnou platformou pro tvorbu národních odborných doporučení a také pro edukaci lékařů a zdravotních sester.

Literatura

1. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*. 1971;49:509–538.
2. Burch W, Gump DW, Krawitt L. Historical case report of Sir William Johnson – the Mohawk baronet. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1023–5.
3. Baillie M. The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body. Printed for J. Johnson and G. Nicol, London, 1793.
4. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *Lond Med Gazette*. 1859;2:264–5.
5. Hale-White W. On simple ulcerative colitis and other rare intestinal ulcers. *Guys Hosp Rep*. 1888;45:131.
6. Cammeron HC, Rippman CH. Statistics of ulcerative colitis from London hospitals. *Proc R Soc Med*. 1909;2:10.
7. Dalziel TK. Chronic interstitial enteritis. *BMJ*. 1913;2:1068–70.
8. Coffen TH. Nonspecific granuloma of the intestine causing intestinal obstruction. *JAMA*. 1925;35:1303–4.
9. Pemberton J, Brown PW. Regional ileitis. *Ann Surg*. 1937;105:855–70.
10. Bargen JA, Jackman RJ, Kerr JG. Studies on the life histories of patients with chronic ulcerative colitis (thrombo ulcerative colitis) with some suggestions for treatment. *Ann Intern Med*. 1938;12:339–52.
11. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA*. 1932;99:1323–9.
12. Wells C. Ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl*. 1952;11:105–120.
13. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiologic stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*. Pub Date: 2020-10-08. doi: 10.1038/s41575-020-00360-x.
14. Kirsner JB. The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1995;1:2–26.
15. Svartz N. Salazopyrine – a new sulphanilamid preparation. A: Therapeutic results in rheumatoid arthritis. B: Therapeutic results in ulcerative colitis. C: Toxic manifestations on treatment with sulphanilamide preparation. *Acta Med Scand*. 1942;110:577–590.
16. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–1048.
17. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet*. 1977;2:892–895.
18. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double blind study. *N Engl J Med*. 1980;302:981–987.
19. Derkx B, Taminiau J, Radema S, et al. Tumor necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet*. 1993; 342:173–174.

Klinický výzkum

Martin Kolář

2.1 Historie

Kontrolované klinické zkoušky testující nová léčiva se postupně začaly prosazovat v klinickém výzkumu již v průběhu čtyřicátých let dvacátého století, a to v řadě podoborů interní medicíny. V gastroenterologii jsou počátky moderního klinického výzkumu nových léčiv spojeny se jménem oxfordského gastroenterologa Sidney C. Truelova (24. 2. 1913–19. 4. 2002), jehož osobnost je fenoménem evropské vzdělanosti a výzkumu u idiopatických střevních zánětů dvacátého století, stejně jako v americkém prostředí byli B. B. Crohn a J. W. Kisner.

První randomizovaná, placebem kontrolovaná léková studie v klinické gastroenterologii vůbec, jejíž výsledky dramaticky změnily léčbu ulcerózní kolitidy, byla publikována Truelovem a Wittsem v roce 1955 (obr. 2.1). Jednalo se o prospektivní randomizovanou studii monitorující efekt perorálně podávaného kortisonu v dávce 100 mg denně po dobu šesti týdnů v porovnání s účinkem placeba u hospitalizovaných nemocných s těžkou formou ulcerózní kolitidy. Do větve vystavené účinku kortisonu bylo zařazeno celkem 109 nemocných a do větve na terapii placebem 101 pacientů. Cílem bylo posoudit podíl nemocných, kteří docílí klinické remise na konci šestého týdne léčby. Výsledky ukázaly, že léčba kortisonem vedla u 41,3 % nemocných k remisi onemocnění v porovnání s 15,8 % pacientů vystavených účinkům placeba. Podstatné bylo, že terapie kortisonem byla také spojena s významně lepším dlouhodobým přežíváním nemocných. Za 9 měsíců od zahájení klinické studie zemřelo celkem 7 % nemocných v rameni léčeném kortisonem v porovnání s 23,7 % nemocných, kteří zemřeli a v rámci studie dostávali placebo (1).

Z tehdejšího pohledu se jednalo přímo o epochální pokrok, jelikož mortalita na těžkou formu ulcerózní

kolitidy na počátku padesátých let byla přes 30 %. Od poloviny padesátých let minulého století jsou až do současnosti glukokortikoidy základem léčby těžké ulcerózní kolitidy. Použitý design studie s randomizací probandů do jednotlivých větví studie navíc minimalizoval riziko zkreslení výsledků vlivem jiných

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY OCTOBER 29 1955

CORTISONE IN ULCERATIVE COLITIS FINAL REPORT ON A THERAPEUTIC TRIAL

S. C. TRUELOVE, MD, MRCP, and L. J. WITTS, MD, FRCP,
Nuffield Department of Clinical Medicine, Radcliffe Infirmary, Oxford

With the co-operation of Professor R. E. TUNBRIDGE and Dr. G. WATKINSON (Londo), Dr. F. AVERY JONES and Dr. RICHARD DOLL (North-west London), Professor T. L. HARDY and Dr. C. R. ST. JOHNSTON (Birmingham), Dr. W. L. CARD and Dr. MAXWELL WILSON (Edinburgh), and Sir JOHN TAYLOR (Medical Research Council)

In a preliminary report (Truelove and Wits, 1954) we have given the immediate results of a controlled trial of cortisone in the treatment of chronic ulcerative colitis. In the present paper it is intended to fill in some of the details about the immediate results and to report on the subsequent progress of the patients. The trial was confined to typical cases of chronic ulcerative colitis which would normally be expected to require at least six weeks' treatment in hospital, and patients with regional colitis, ileitis, or proctitis were not included. A total of 213 patients received treatment. Of these, three have been rejected from the analysis of results for the following reasons: one patient proved to be suffering from carcinoma of the colon, one had had a colectomy, and in the third the records were inadequate. Of the remaining 210 patients, 109 received cortisone and 101 received the dummy preparation.

Diagnosis.—The diagnosis was established by the following criteria: (1) History. (2) Character of stools. (3) Sigmoidoscopy (in very ill patients, proctoscopy was regarded as sufficient). (4) Barium enema, except when the patient was gravely ill. (5) Absence of known pathogens in the stools.

First Attacks and Relapses.—First attacks and relapses were handled separately in the design of the trial, since the results of previous work suggested that their prognosis might be different. Physicians were asked to classify the illness as a relapse when the patient had previously had an attack of bloody diarrhoea without evidence of a specific infection such as bacillary dysentery. In patients with the chronic continuous form of the disease the illness was classified as a relapse if the symptoms had lasted more than two years.

General Principles of Treatment.—In addition to the special tablets, patients received full therapy along the lines thought best by the physician in charge of them. The following general principles of treatment were agreed upon: (1) High protein, low residue diet with vitamin supplements. (2) Maintenance of water and electrolyte balance, if necessary by intravenous infusion. (3) Blood transfusions to maintain haemoglobin above 70%. (4) Sulphonamides and antibiotics at the discre-

tion of the physician in charge. (5) Rectal instillations, likewise at the discretion of the physician in charge. (6) Surgery should not normally be required during the period of trial, and would usually imply that the patient had failed on medical treatment. (7) Other forms of treatment at the discretion of the physician in charge of the patient.

Dosage.—The actual dosage of cortisone used in the 109 patients who received it was as follows:

100 mg. a day for six weeks	38 patients
100 mg. a day for two to three weeks,	
followed by smaller doses of 50–75 mg.	
a day	17
Doses exceeding 100 mg. a day	17
Therapy for less than six weeks	16

The patients in whom therapy was stopped before completion of the six-weeks period fell into two categories: first, those who were deteriorating on treatment; secondly, some of the patients who went into a remission rapidly after beginning cortisone.

PART A: SHORT-TERM RESULTS

The effect of treatment was assessed by placing patients into three categories at the end of six weeks' treatment. In the majority this was the conclusion of their treatment: a minority during the second half of the trial received treatment for a longer period than six weeks, and for convenience in assessing the results their condition at the end of six weeks has likewise been taken. In some patients the specific therapy was stopped before six weeks had passed, as noted above, and their condition has been assessed at the time when treatment was stopped. The three clinical categories were as follows:

Clinical Remission.—One or two stools a day without blood. No fever. No tachycardia. Haemoglobin normal or returning towards normal. E.S.R. normal or returning towards normal. Gaining weight. To be included in this category the patient was expected to show all the above features. In the great majority all these data were included in the records, but in some the data for haemoglobin, E.S.R., or weight were incomplete. In such cases the available data had to be referred to this schedule.

No Change or Worse.—Self-explanatory.

Improved.—All intermediate cases.

The results for the whole group are shown in Fig. 1 and Table 1, which demonstrate that the patients receiving cortisone enjoyed a clear-cut advantage over the group on

4947

Obr. 2.1 První randomizovaná, placebem kontrolovaná léková studie v klinické gastroenterologii publikovaná Truelovem a Wittsem v roce 1955

faktorů nebo zavádějících proměnných (bias), které by zakrývaly nebo falešně zesilovaly vlastní léčebný efekt zkoumané látky, a je dnes již standardem většiny relevantních klinických studií. V tomto případě jde o přirozený průběh ulcerózní kolitidy vedoucí ke spontánní remisi choroby, pozitivní účinek placeba a také podíl tzv. Hawthornského efektu na celkovém výsledku léčby. Hawthornský efekt je označením jevu, kdy je chování účastníků studie ovlivněno vědomím, že se jedná o experiment.

2.2 Úvod do problematiky

Klinická studie je plánovaným experimentem, jehož cílem je zhodnocení přínosů jedné nebo více léčebných intervencí, typicky u pacientů s konkrétním onemocněním. Výsledky studií s adekvátním designem a provedením poskytují nejrigoróznější data k hodnocení různých metod léčby. Přínosy a bezpečnost intervence je možné hodnotit za ideálních podmínek, například v situaci, kdy všichni pacienti užívají léčbu přesně podle pokynů. Tato varianta se v anglosaské terminologii obvykle označuje termínem „efficacy“. Druhou možností je hodnocení přínosu intervence za běžných podmínek, které poskytuje klinická praxe („effectiveness“).

Relevantní klinické studie musejí splňovat několik základních podmínek, aby z nich mohly být vyvozeny platné a zobecnitelné závěry. Mezi tyto klíčové podmínky patří:

- **Kontrolní skupina:** Jakýkoliv zásah musí být porovnán s jiným typem intervence. Nejčastěji se jedná o porovnání nového a zavedeného typu léčby. V léčebných studiích mezi časté komparátory patří rovněž placebo.
- **Randomizace:** Porovnání mezi skupinami musí být férové. Spolehlivost výsledků je tak do značné míry dána tím, jak se autorům podařilo vyhnout nežádoucím zkreslením, ať už úmyslným, či nezamýšleným. Proces randomizace zajišťuje, že účastníci studie jsou náhodně rozdělováni do jednotlivých intervenčních skupin tak, aby tato alokace nemohla být předem předvídána a byly zachovány srovnatelné výchozí podmínky.
- **Velikost:** Odpověď na léčebnou intervenci se mnohdy svojí velikostí mezi jednotlivými pacienty značně liší. Aby mohl být získán co nejpřesnější odhad efektu léčby, je žádoucí zajistit dostatečný počet účastníků studie.

Pomocí klinických studií nemusejí být hodnoceny pouze léky, nýbrž posuzovaných intervencí může být

řada, příkladem jsou zdravotnické prostředky (například stenty), různé druhy operačních výkonů, alternativní/nemedicínské postupy nebo různé druhy managementu pacientů (například načasování kontrolního výkonu po operaci).

2.2.1 Příklady provedených klinických studií

Příklad 1: Léková studie. Studie GARDENIA představující dvojité zaslepenou studii fáze III, jež porovnávala efektivitu etrolizumabu a infliximabu během 54 týdnů u pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou naivních vůči anti-TNF protilátkám. Tato studie nedosáhla naplnění svého primárního cíle, kterým bylo prokázat superioritu etrolizumabu vůči zavedenému infliximabu, a je zároveň příkladem, jak příliš ambiciózní cíle kladené v rámci registrační studie mohou přispět ke znehodnocení celého vývoje nového léčivého přípravku (2).

Příklad 2: Intervenční výkony. Studie hodnotící dlouhodobou účinnost endoskopické balonové dilatace u pacientů s Crohnovou nemocí s klinicky významnou stenózou. Tato studie neprokázala vliv aktivity onemocnění v době dilatace ani následné farmakologické léčby na nutnost opakované dilatace nebo chirurgického řešení (3). Jedná se však o observační studii retrospektivního charakteru nezahrnující kontrolní skupinu.

Příklad 3: Chirurgie. Studie hodnotící rekurenci Crohnovy nemoci po ileokolické resekci s ohledem na typ vytvořené anastomózy (4). Jednalo se o multicentrickou, kontrolovanou a randomizovanou studii porovnávající ručně šitou anastomózu end-to-end se staplerovou side-to-side anastomózou, která neprokázala po jednom roce sledování žádný rozdíl v četnosti endoskopické rekurence.

Příklad 4: Režimová opatření. Randomizovaná kontrolovaná studie posuzující toleranci a léčebný efekt vylučovací diety v kombinaci s parciální enterální výživou ve srovnání s exkluzivní enterální výživou u pediatrické populace s Crohnovou nemocí (5). Studie prokázala srovnatelnou účinnost v navození remise, avšak lepší toleranci první varianty a zároveň její vyšší efektivitu v udržení remise i po třech měsících léčby.

Provedení klinické studie je mnohdy značným závazkem, který vyžaduje nejen pečlivé plánování a kvalifikované lidské zdroje, ale také adekvátní finanční rozpočet. Financování studií je obvykle zajištěno dvěma

základními cestami, a to jednak komerčními subjekty, které jsou zastoupeny farmaceutickými firmami nebo výrobci zdravotnických prostředků. Druhou cestou je financování prostřednictvím veřejných zdrojů, nejčastěji z grantových výzev ministerstev, Grantové agentury České republiky nebo jiných veřejných subjektů.

Vzhledem k tomu, že klinické studie jsou prováděny na lidských účastnících, je nutné, aby byly při jejich provádění dodrženy základní etické principy. Mezinárodním dokumentem, který představuje konsenzuální doporučení k provádění výzkumu v biomedicině, je Helsinská deklarace Světové lékařské asociace, jež byla přijata na valném shromáždění této organizace v Soulu v roce 2008. Žádný pacient by neměl být v důsledku účasti ve studii vystaven utrpení a neměla by mu být odepřena dostupná efektivní léčba. Před zapojením do studie musí být účastníkům řádně vysvětlena povaha a účel dané studie a ze strany pacienta udělen dobrovolný souhlas, jestliže to okolnosti umožňují. Vždy by měl být vyžadován souhlas nezávislé etické komise, jejímž úkolem je posouzení protokolu studie, a tím zajištění bezpečnosti potenciálních účastníků.

2.3 Design a protokol studie

Před plánováním studie je klíčovým krokem posouzení a orientace v kontextu dosavadních znalostí v dané problematice. Tím je zajištěno, že nebude hledána odpověď na otázku, která byla již zodpovězena, a že základní otázka je správně položena. Kvalifikovaná orientace v oblasti zájmu také minimalizuje riziko klamných a zavádějících interpretací výsledků. Zároveň mohou předchozí studie v cílové oblasti odkrývat nové otázky nebo nečekané spojitosti, které mohou být v novém projektu zacíleny a řešeny.

Protokol studie je základním dokumentem jakékoliv klinické studie poskytující podrobnosti k vědeckému designu i praktické organizaci projektu. Obsahuje také dostatečné vysvětlení kontextu a pozadí, důvody k provádění studie a jasné definované cíle. Základní položky, jimž by v protokolu měla být věnována pozornost, jsou shrnuty v [tabulce 2.1](#). Hlavním smyslem protokolu je poskytnout přesné vodítko k provádění studie, sloužit jako podklad pro rozhodování etické komise a jako zdroj informací pro osoby, které studii jak vykonávají, tak monitorují.

V současnosti jsou studijní protokoly velmi obsáhlé a podrobné dokumenty, které zahrnují mnoho dalších aspektů vztahujících se ke klinické studii. Iniciativa SPIRIT 2013 vytvořila a uveřejnila doporučení, jejichž cílem je zlepšit kvalitu studijních protokolů, a ta ob-

Tab. 2.1 Základní náležitosti studijního protokolu

1. Kontext (background) a obecné cíle
2. Konkrétní cíle a úkoly
3. Kritéria pro selekci účastníků
4. Časový rozvrh léčebných intervencí
5. Metody hodnocení efektu
6. Design studie (kontrola, zaslepení, randomizace)
7. Získávání a randomizace účastníků
8. Informovaný souhlas
9. Potřebný počet účastníků
10. Průběžné hodnocení postupu a vývoje studie
11. Formuláře a práce s daty
12. Odchytky od protokolu
13. Statistické metody
14. Administrativní povinnosti

(Upraveno podle Pocock S. Clinical trials: a practical approach. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1983)

sahují mimo jiné i seznam 33 položek, které by měly jako nezbytné minimum být součástí každého takového protokolu.

Jedním z důležitých elementů protokolu je definování vhodných účastníků studie, charakteristika intervencí a volba měřítek výstupu. Obvyklým kritériem pro výběr účastníků je stanovená diagnóza při zohlednění různých vylučovacích kritérií, která je potřeba vážit pečlivě. Příliš restriktivní kritéria mohou významně omezit počet pacientů vstupujících do studie při selekci jen specifické podskupiny osob. Následkem toho je obvykle příliš limitovaná zobecnitelnost závěrů na širší populaci pacientů. Naopak nadměrně volná kritéria vedou k výsledkům, které mohou být málo přesvědčivé, zcela bez jasného závěru nebo složité na interpretaci.

Podrobnosti o podávané léčbě jsou neméně důležité, včetně přesného schématu dávkování a případných změn, k nimž v průběhu studie může být přistoupeno. Porovnávána je obvykle studijní medikace nebo nová metoda se zavedeným terapeutickým postupem, eventuálně placebem nebo předstíranou (sham) intervencí.

Primární a sekundární cíle by měly v protokolu být jasné a zřetelně formulovány, včetně přesných definic, na základě kterých může dojít k objektivnímu hodnocení i nezávislým posuzovatelem. Je nutno rovněž předem specifikovat vstupní (baseline) informace, jež budou o subjektech sbírány, spolu se všemi dalšími výstupy, jako jsou například laboratorní parametry nebo nežádoucí události.