

Informovaný souhlas pacienta(tky) s výkonem

Vysokodávkovaná imunoterapie s autologní transplantací krve tvorby pro léčbu roztroušené sklerózy mozkomíšni

Vážená paní, Vážený pane,

vzhledem k tomu, že jako svéprávný jedinec se podílíte významným způsobem na diagnostickém a léčebném postupu navrženém u Vaší osoby, máte nezadatelné právo být před Vaším rozhodnutím o těchto postupech podrobně informován(a).

Jaký je důvod (indikace) tohoto výkonu:

Cílem uvedeného výkonu je intenzivní léčba roztroušené sklerózy mozkomíšni pomocí vysokých dávek imunosupresivních léků (léků tlumících imunitu) a cytostatika cyklofosfamid, které je rovněž výrazně imunosupresivní. Cílem uvedené léčby je dočasné vyřazení imunity pacienta provázené likvidací lymfocytů, což jsou buňky imunitního systému, které se zásadním způsobem podílí na vzniku a rozvoji roztroušené sklerózy. Dlouhodobé poškození krve tvorby je vyvoláno vysokými dávkami cyklofosfamidů. Poškození krve tvorby je zabráněno podáním koncentrátu předem odebraných krve tvorných buněk pacienta – hovoříme o autologní transplantaci krve tvorných buněk. Přibližně za 2 týdny od podání transplantátu dojde k obnově krve tvorby a během dalších týdnů se postupně obnoví i imunitní systém, který se díky uvedenému postupu určitým způsobem restartuje. Tento restart imunitního systému po předchozí likvidaci aktivních lymfocytů u naprosté většiny pacientů vede k zastavení progresu roztroušené sklerózy, kdy po dlouhou dobu, obvykle tedy po několik let, nejsou patrné žádné známky aktivity onemocnění. Uvedený léčebný postup se úspěšně používá na celém světě již po řadu let. Jinak princip vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krve tvorných buněk, je standardní součástí léčby řady hematologických nádorových onemocnění, zejména lymfomů (nádorů mízních uzlin) a mnohočetného myelomu.

O vhodnosti provedení této terapie a o zařazení pacienta do transplantačního programu rozhoduje Transplantační komise Kliniky hematologie Fakultní nemocnice Ostrava, na základě doporučení lékařů z Centra pro diagnostiku a léčbu demyelinizačních onemocnění a na základě typu, stádia a vývoje onemocnění u konkrétního pacienta s ohledem na jeho celkový stav.

Alternativy výkonu:

Určitou alternativou vysokodávkované léčby je běžná terapie pomocí obvyklých dávek chemoterapie nebo v některých případech biologická léčba nebo jiný typ léčby specifické pro roztroušenou sklerózu. Účinnost tohoto postupu však nedosahuje efektu vysokodávkované léčby s autologní transplantací a nežádoucí je dokonce v součtu zatížena větším množstvím nežádoucích účinků a potíží. Léčebné výsledky alternativní léčby jsou rovněž jednoznačně horší, ať už se jedná o potlačení onemocnění a délku trvání léčebné odpovědi. Právě z těchto důvodů vám lékaři doporučují vysokodávkovanou chemoterapii.

Léčba roztroušené sklerózy mozkomíšni pomocí vysokodávkované imunoterapie a transplantace krve tvorných buněk je náročná. Na druhé straně lze říci, že jde o léčebnou metodu, která je i přes svá veškerá úskalí mnohdy jedinou možností, jak dosáhnout dlouhodobé stabilizace nemoci.

Jaký je postup při výkonu:

Celá transplantační léčba se skládá z několika částí, které budou dále podrobněji rozvedeny. Obecně se jedná o odběr transplantátu, vysokodávkovanou imunoterapii, převod transplantátu a potransplantační období.

Krve tvorné buňky se nacházejí v kostní dřeni, kde probíhá vlastní krve tvorba, a kromě toho se také v nízké koncentraci vyskytují v krvi. Postupem zvaným mobilizace je možné koncentraci krve tvorných buněk v krvi výrazně zvýšit a následně z krve odebrat koncentrát krve tvorných buněk, transplantát krve tvorby. Po odběru je transplantát předepsaným způsobem zpracován a po přidání ochranné látky (DMSO, dimethylsulfoxid) zamrazen pomocí speciálního zařízení na teplotu tekutého dusíku, tedy -196 °C. Zamrazené transplantáty krve tvorby mohou být uchovávány v tekutém dusíku řadu let.

Vlastní léčba roztroušené sklerózy mozkomíšni spočívá v podání vysokých dávek imunosupresivních, tedy imunitu tlumících léků. Vedlejším efektem takto intenzivní imunosuprese je následný útlum krve tvorby. Rychlou a plnou obnovu funkce kostní dřene zajistí převod krve tvorných buněk po chemoterapii (transplantace). Pevod

transplantátu (štěpu) se provádí jednoduchým podáním suspenze krvevorných buněk do žíly a tedy do krevního oběhu pacienta. Technicky se tento postup zásadně neliší od transfúze. Krvetvorné buňky samy najdou kostní dřeň, usídlí se zde a začnou obnovovat normální krvetvorbu.

Potransplantační období začíná ihned po převodu krvevorných buněk a trvá obvykle 10-14 dnů, během kterých dojde k obnově krvetvorby a normalizaci krevního obrazu pacienta. Toto období však může být provázeno komplikacemi, které jsou rozvedeny níže.

Podání vysokodávkované imunoterapie:

Vysokodávkovaná imunoterapie sestává z kombinace léčiv, která výrazně tlumí imunitní odpověď a současně likvidují především ty buňky imunitního systému, které se podílejí na vzniku imunitního zánětu, který je podkladem pro poškození nervové tkáně. Součástí vysokodávkované imunoterapie je lék cyklofosfamid, což je látka používaná pro léčbu nádorů (cytostatikum) a pro léčbu řady autoimunitních onemocnění, protože má výrazný imunosupresivní účinek. Cyklofosfamid bohužel poškozuje i zdravé buňky krvetvorby i buňky jiných tkání, zejména sliznic. Z toho vyplývá řada nežádoucích účinků, mezi které patří nevolnost, zvracení, ztráta vlasů, pokles počtu krvinek a krevních destiček a s tím související krvácivé a infekční komplikace, poškození buněk trávicího traktu a následné zažívací obtíže. Tyto nežádoucí účinky mají dočasný charakter. Mezi nežádoucí účinky cyklofosfamidu, které se dostavují opožděně, může patřit poškození zárodečných buněk, vedoucí až k neplodnosti, a ve velmi malé míře existuje i riziko vzniku druhotných nádorových onemocnění. Proto přínos vysokodávkované imunoterapie musí vždy převážit možné nežádoucí účinky. Pokud mezi možný přínos patří navození dlouhodobé klidové fáze nemoci bez klinických projevů nemoci (remise onemocnění), je jasné, že tento přínos vyváží intenzivnější dočasné nežádoucí účinky.

Podání vysokodávkované imunoterapie má na roztroušenou sklerózu mozkomíšni podstatně vyšší účinnost než obvyklé způsoby léčby a její nežádoucí účinky mohou být intenzivnější. Imunoterapie je podávána ve formě infúzí a trvá 7 dnů, pokud lékaři neurčí jinak. Současně jsou podávány další doplňkové a podpůrné léky, které působí zejména proti nevolnosti a zvracení a jako prevence rozvoje infekcí. V průběhu podávání vysokých dávek imunoterapie je doporučováno hodně pít a mnohdy jsou podávány i zavodňovací (hydratační) infúze, aby se ledvinami co nejdříve vyloučily látky, které vznikají jako odpadní produkty při rozkladu léků a rozpadu buněk. Někdy organismus podané tekutiny nevyučuje dostatečně, a proto se pacienti denně váží a sleduje se denní příjem a výdej tekutin. Veškeré změny zdravotního stavu je třeba hlásit ošetřujícímu lékaři.

Vlastní transplantace krvevorných buněk:

Převod transplantátu není složitý a komplikovaný úkon, ale musí být proveden pečlivě a přesně. Transplantát je buněčnou suspenzí. To znamená, že v roztoku různých minerálů a bílkovin se nachází značné množství bílých krvinek, z nichž přibližně 1% jsou buňky krvevorné. Červené zabarvení transplantátu je způsobeno příměsí červených krvinek a krevního barviva, hemoglobinu. Kvalita transplantátu se hodnotí podle počtu krvevorných buněk připadajících na jeden kilogram hmotnosti pacienta.

Celkový počet všech buněk v transplantátu je různý a podle toho je podán jeden nebo více vaků se zamrazenými buňkami. Vaky s transplantátem se rozmrazují ve vodní lázni ohřáté na 37°C. Po rozmrazení se vak obsahující transplantát připojí pomocí soupravy hadiček ke kanyle zavedené do žíly pacienta. Lékař podává transplantát s pomocí stříkačky, do které vždy nasaje transplantát z vaku a šetrně, ale rychle, aplikuje buněčnou suspenzi přes hadičku do žíly pacienta. V tomto ohledu se transplantace podobá krevní transfúzi, kdy jsou buňky aplikovány přímo do krevního oběhu pacienta. Krvetvorné buňky obsažené v transplantátu se s krevním proudem dostávají také do kostní dřene, kde se zachytí, začnou se množit a postupně obnovovat krvetvorbu.

Bezprostřední podání transplantátu může být někdy provázeno některými nezávažnými, krátce trvajících vedlejšími účinky, přičemž většina z nich souvisí s látkou zvanou DMSO, která je ke krvevorným buňkám přidávána před jejich zamrazením jako konzervační látka ochraňující je před poškozením při zamrazení. Pravidlem bývá pocit škrábání v krku, někdy doprovázený dráždivým kašlem. Může se objevit také mírná nevolnost. Zcela výjimečně dochází k návalu horka do tváří, závratí, bušení srdce, svírání v krku či zčervenání v obličeji. Před transplantací jsou proto všem pacientům podávány léky, které mají tyto vedlejší příznaky co nejvíce omezit. Pokud se přesto objeví, je potřeba sdělit to lékaři, který transplantaci provádí.

Časné období po transplantaci:

Pacient je krátce před transplantací umístěn na pokoj zvaný transplantační jednotka, kde zůstává po celou dobu nedostatku bílých krvinek. Toto období může být zatíženo komplikacemi. Může se objevit nevolnost a nechutenství, které mohou přetrvávat několik dnů, i když jsou adekvátně léčené. Zvýšená hydratace během chemoterapie a při převodu transplantátu může mít za následek zadržování tekutin s přírůstkem váhy a otoky. Léčba léky na odvodnění je jednoduchá a rychlá.

Cytostatikum cyklofosamid působí nejen na buňky imunitní, ale také na všechny rychle se dělící buňky, mezi které patří kromě buněk krvevorných zejména buňky výstelky sliznic celého zažívacího traktu. Pacienti mohou okolo 3. až 6. dne po transplantaci pozorovat změnu chutí, což je někdy provázeno zvýšeným sliněním, někdy naopak pocitem sucha v ústech, někdy mají pocit otoku v krku („knedlík v krku“). U některých pacientů se může snížit práh bolesti sliznice úst a krku, což může být provázeno bolestmi při polykání, mluvení apod. V takovém případě hovoříme o mukozitidě. Bolesti jsou způsobené především snížením vrstvy krycích buněk sliznice, kdy dojde k přiblížení velmi citlivých nervových zakončení k povrchu sliznice. Aby se předešlo infekčnímu postižení oslabené sliznice, pacienti si několikrát denně důkladně vyplachují ústa desinfekčním roztokem (Corsodyl nebo Tantum verde).

Kromě sliznice úst a jícnu může být postižena i sliznice žaludku či střeva. Tyto potíže se vyskytují méně často. Obvykle se projevují tlakem v oblasti žaludku, pocitem plnosti, po požití potravy či tekutin bývá nevolnost a pocit těžkosti v žaludku. Postižení střeva se může projevit nepříjemnými pocity v břiše, poměrně časté jsou řídké a častější stolice. Tento typ potíží do několika málo dnů pravidelně odezní.

Krátce po transplantaci, do 2 až 5 dnů, dojde na přechodnou dobu k těžkému útlumu krvevornosti, navozenému právě předchozím podáním vysokých dávek cyklofosamidu. K urychlení a podpoře obnovy krvevornosti aplikujeme pacientům po poklesu bílých krvinek růstový faktor pro bílé krvinky. Známky obnovy krvevornosti se většinou objevují za 8-10 dní od provedení transplantace. K normalizaci koncentrace bílých krvinek v krvi dochází za 10-14 dní po transplantaci, hovoříme o přihojení transplantátu.

Během potransplantačního období se nedostatek různých druhů krvinek projevuje různě. Nedostatek červených krvinek se může projevovat slabostí, malátností, únavností, dušností. Nedostatek krevních destiček může vést k rozvoji různých forem krvácení. Léčba - především předcházení těmto problémům - spočívá v transfúzích červených krvinek, resp. krevních destiček. Proto je u pacientů po transplantaci denně vyšetřován krevní obraz.

Pacient je nejvíce ohrožen nedostatkem bílých krvinek, který spolu s výrazným poklesem imunity výrazně zvyšuje riziko výskytu závažných infekcí. Snaha zabránit jim, vede k řadě preventivních opatření, která mají snížit množství mikroorganismů, s nimiž nemocný přijde do styku (umístění pacienta na jednolůžkovém pokoji, zvýšená osobní hygiena, používání desinfekce, preventivní používání antibiotik apod.). Přes všechna preventivní opatření se v době útlumu krvevornosti může u pacientů objevit infekce, přičemž většina infekcí má původ přímo v organismu pacienta (z mikroorganismů přítomných na sliznicích, na kůži nebo ve střevě). Infekce se projeví vysokou teplotou, tedy horečkou, někdy předchází zimnice a třesavka. Při horečkách pátráme po původu, proto pacient může absolvovat řadu krevních odběrů, rentgen plic, ultrazvuková a jiná vyšetření. Infekce se dle původu léčí silnými antibiotiky a dalšími antimikrobiálními léky.

Bohužel, v období po transplantaci krvevornosti nelze zcela vyloučit závažné celkové komplikace. Takové komplikace se však vyskytnou jen zcela výjimečně, přičemž mohou být provázeny například nedostatečnou funkcí důležitých orgánů, jako například srdce, plic, jater, mozku či ledvin. Fatální komplikace transplantace krvevornosti vedoucí k úmrtí pacienta jsou naprosto výjimečné, ale vyloučit takovou komplikaci – zejména v souvislosti se závažnou infekcí – samozřejmě předem nelze.

Někteří pacienti cítí i po obnově krvevornosti dočasně určitou slabost. Tyto problémy mohou souviset s pomalou obnovou imunity, která je ale u tohoto typu léčby vlastně žádoucí a během několika týdnů odeznívají.

Jaký je režim pacienta po provedení výkonu:

V období imunoterapie se vyvarujte slunění a prochlazení, nekuřte nebo kouření alespoň výrazně omezte, rozhodně nepožívejte alkohol a minimalizujte případná rizika infekce (styk s osobou trpící infekčním onemocněním atd.). Doporučujeme dostatek pohybu i při pobytu v nemocnici, tedy procházky alespoň po budově nejlépe třikrát denně, pokud to stav pacienta dovolí. Pokles obranyschopnosti tomu není na překážku, pouze je nutno přijmout některá opatření (desinfekce rukou, nošení ústenky) v době útlumu krvevornosti. Stran stravy a dalších opatření vás bude průběžně informovat zdravotnický personál.

Propuštění z nemocnice:

Aby mohl být pacient po transplantaci krvevornosti propuštěn domů, musí být splněny čtyři základní podmínky:

- 1) Musí být uspokojivé laboratorní výsledky, především krevní obraz. To neznamená, že by se musely parametry krevního obrazu zcela normalizovat, ale existují určité nepodkročitelné meze, před jejichž dosažením by bylo propuštění domů zatíženo neadekvátním rizikem komplikací.
- 2) Pacient nesmí mít aktivní infekci nebo podezření na ni a stav pacienta nesmí vyžadovat podávání léků (např. antibiotik) do žíly. Jinými slovy, stav pacienta musí umožňovat běžnou domácí péči.

- 3) Pacient musí mít dostatečný příjem stravy bez výraznějších nevolností apod. Pacient může být bezpečně propuštěn domů, pokud bez zvláštních opatření sniž alespoň polovinu běžných denních porcí stravy.
- 4) Pacient musí mít doma dostatečné zázemí s ohledem na svůj stav a rodinnou a sociální situaci. Při velmi dobrém domácím zázemí je možné pro propuštění tolerovat, pokud pacient ještě není zcela soběstačný.
- 5) U pacientů, kteří bydlí sami, je samozřejmě propuštění možné až ve chvíli, kdy je pacient plně soběstačný a v dobrém stavu.

V období 2 až 4 týdnů po transplantaci se zcela normalizuje krevní obraz, ale celková obranyschopnost se obnovuje pomaleji. Pomalá a postupná obnova imunity je při tomto typu léčby žádoucí, protože tento jakýsi restart imunity je právě tím mechanismem, který vede k zastavení aktivity onemocnění, roztroušené sklerózy. Doporučujeme, aby pacienti tento čas věnovali rekonvalescenci, tedy hlavně pohybovým aktivitám (procházky, mírné cvičení s postupně se zvyšující zátěží) s cílem celkového zlepšení kondice, a kvalitně se stravovali (pestrá strava s dostatkem bílkovin, ovoce a zeleniny). Při tomto režimu pacienti během několika týdnů nabudou svoje původní síly a cítí se dobře. Při pohybovém postižení způsobeném předchozími atakami roztroušené sklerózy je pohybová rehabilitace přímo velmi žádoucí, protože u některých pacientů mozek neztrácí schopnost určité regenerace a může postupně dojít ke zlepšení stavu a pohyblivosti, a ne pouze k zastavení progresu obtíží. Pacienti jsou v během prvních měsíců po transplantaci zvaní na kontroly do ambulance Kliniky hematonekologie. Kontroly na ambulanci Kliniky neurologie se rozvěž opakují v pravidelných intervalech. Časem můžeme pacientovi doporučit – tam, kde to lékaři uznají za vhodné - přeočkování proti některým běžným infekčním onemocněním.

Bohužel u některých pacientů nebude vše probíhat zcela ideálně a nelze dopředu říci, jaký průběh bude u kterého nemocného. K nejzávažnějším problémům samozřejmě patří návrat aktivity původního onemocnění. Ani vysokodávkovaná imunoterapie nedává stoprocentní záruku, že budou zničeny všechny buňky účastníci se poškozování nervové tkáně v rámci roztroušené sklerózy mozkomíšní.

Při návratu aktivity onemocnění vypracují lékaři pro pacienta nový léčebný plán a snaží se tento nepříznivý stav zvrátit.

Jaké jsou možné komplikace:

Možné komplikace chemoterapie byly uvedeny a rozvedeny v předchozím textu. Samotné onemocnění často představuje významné omezení v dosavadním způsobu života. Vysokodávkovaná chemoterapie má za cíl významně potlačit aktivitu onemocnění pacienta a nastolit dlouhodobou stabilizaci nemoci a jako taková má určité dočasné nežádoucí účinky. Obecně se jedná o nežádoucí účinky chemoterapie (mukozitida, vypadání vlasů, nevolnost, zvracení atd.) a projevy útlumu krvetvorby (krvácivé projevy, infekce). Některé tyto projevy vedou k pobytu ve zdravotnickém zařízení s přiměřenou rekonvalescencí. Trvalé negativní ovlivnění zdravotního stavu je výjimečné a může být následkem komplikací tohoto druhu léčby.

Možnost dalších informací a konzultací:

Než se definitivně rozhodnete, pravděpodobně se budete chtít poradit se svou rodinou či přáteli. Pokud se chcete také poradit s jinými odborníky, kontaktujte prosím lékaře, kteří mají dostatek zkušeností s touto problematikou. Mimo lékařů našeho pracoviště Vám můžeme doporučit jiné nezávislé odborníky, kteří Vám mohou být zdrojem kvalifikovaných informací. Rovněž chceme zdůraznit, že pacienti mají právo na svobodnou volbu zdravotnického zařízení, kde se chtějí léčit. Pokud se pacient rozhodne podstoupit léčbu na jiném pracovišti, budeme jeho rozhodnutí plně respektovat.

Identifikační údaje pacienta(tky):

Příjmení:		Jméno:		Titul:		RČ:	
-----------	--	--------	--	--------	--	-----	--

Identifikační údaje zákonného zástupce, opatrovníka:

Příjmení:		Jméno:		Titul:		RČ:	
-----------	--	--------	--	--------	--	-----	--

Plánovaný výkon:

Vysokodávkovaná imunoterapie s autologní transplantací krve tvorby pro léčbu roztroušené sklerózy mozkomíšní

Vysvětlující pohovor provedl:

--

identifikace a podpis lékaře

Prohlašuji, že mi byl náležitě objasněn důvod, předpokládaný prospěch, způsob provedení, následky i možná rizika a komplikace plánovaného výkonu. Dále mi byly vysvětleny možné alternativy včetně jejich komplikací a zdravotní důsledky vyplývající z nepodstoupení plánovaného výkonu. Měl(a) jsem možnost zeptat se lékařů na všechno, co mě ve vztahu k plánovanému výkonu zajímá a obdržel(a) jsem vysvětlení, kterému jsem porozuměl(a).

S provedením výše uvedeného výkonu SOUHLASÍM NESOUHLASÍM. V případě nesouhlasu bude se mnou sepsán Negativní revers.

Dále prohlašuji, že jsem pravdivě informoval(a) ošetřujícího lékaře/lékařku o dosavadním vývoji zdravotního stavu, včetně informací o infekčních nemocech, o zdravotních službách poskytovaných jinými poskytovateli, o užívání léčivých přípravků, včetně užívání návykových látek, a dalších skutečnostech podstatných pro poskytování zdravotních služeb a nezatajil(a) jsem žádné okolnosti svého zdravotního stavu, které jsou překážkou v provedení výkonu či mohou být v jakékoli souvislosti se vznikem komplikací.

Bylo mi podáno vysvětlení, že v případě výskytu neočekávaných komplikací vyžadujících neodkladné provedení dalších výkonů nutných k záchraně mého života nebo zdraví, budou tyto výkony provedeny.

V Ostravě dne: _____

podpis pacienta(tky), zákonného zástupce,
opatrovníka