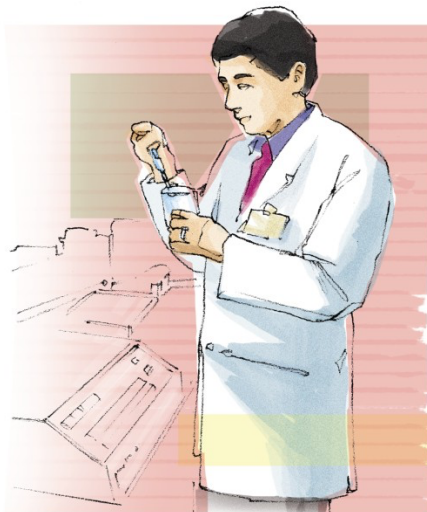


LÉKAŘSKÝ POKROK U POMPEHO NEMOCI

V roce 1932 popsal holandský patolog J. C. Pompe pitvu sedmiměsíční holčičky, která zemřela krátce po hospitalizaci, a konstatoval u ní velmi zvětšené srdce. Jednalo se o první zmínku onemocnění, které se později stalo známým jako Pompeho nemoc (více o historii Dr. Pompeho, viz Příloha 1). O třicet let později vědecký pracovník z Belgie zjistil, že osobám s Pompeho nemocí chybí enzym zvaný **kyselá alfa-glukosidáza** neboli **kyselá maltáza**. Tento enzym je obvykle umístěn uvnitř části buňky nazvané **lysozom**. Podobně jako všechny enzymy má kyselá alfa-glukosidáza specifický úkol. Pomáhá štěpit glykogen, což je forma cukru, který se ukládá ve svalových buňkách a uvolňuje se, když tělo potřebuje energii. Bez tohoto enzymu se glykogen hromadí v buňkách a oslabuje svaly v celém těle. Od chvíle, kdy byla objevena souvislost mezi kyselou alfa-glukosidázou a Pompeho nemocí, hledali vědci po celém světě způsoby, jak chybějící enzym nahradit. I když zatím Pompeho nemoc nejde vyléčit, enzymatická substituční terapie (ERT) nahrazuje pacientům chybějící enzym (alfa-glukosidázu). Náhradní enzym pomáhá štěpit glykogen a brání mu v nahromadění v buňkách.



ERT je léčba určená k náhradě enzymu, který chybí nebo je ho znatelný nedostatek, u osob s diagnózou Pompeho nemoci. ERT nemůže tuto nemoc zcela vyléčit, protože hlavní příčinou Pompeho nemoci je genetická vada.

Otázka: Co je to enzymatická substituční terapie? Jak může pomoci lidem s Pompeho nemocí?

Odpověď: Lidé, kteří jsou postiženi Pompeho nemocí, mají malé nebo žádné množství lysozomálního enzymu známého jako kyselá alfa-glukosidáza (GAA). Enzymatická substituční terapie (ERT) působí tak, že nahrazuje chybějící nebo nedostatečně fungující GAA. Náhrada enzymů jako léčebný postup se používala i u jiných onemocnění spojených se střádáním glykolipidů, jako Gaucherova choroba typu 1 a Fabryho choroba.

Léky pro ERT se vyrábí za použití rekombinantní genetické technologie, což je proces, který umožňuje vědcům změnit genetickou výbavu nějakého organismu, který následně začne produkovat lidské proteiny, včetně enzymů. Tento proces se provádí ve třech fázích:

LÉKAŘSKÝ POKROK U POMPEHO NEMOCI

1. fáze – Pěstování buněk k výrobě lidského enzymu:

Výroba léků pro ERT začíná vložení lidského genu pro kyselou alfa-glukosidázu (GAA) (enzymu, který je nedostatečně fungující u lidí s Pompeho nemocí) do buněčné linie.

Jakmile gen vnikne do těchto buněk, začne vyrábět kyselou alfa-glukosidázu (GAA). K tomuto účelu jsou buňky uchovávány za zvláštních podmínek ve velkých nádržích, tzv. bioreaktorech. Každý den se z nich odebírají produkty jejich metabolismu a vzniklé enzymy se odebírají k čištění.

2. fáze – Čištění enzymů:

ERT musí splňovat velmi vysoké nároky na čistotu a bezpečnost. Tento enzym se čistí za použití metody zvané kolonová chromatografie. Chromatografie je metoda separace a izolace částí směsi za účelem odstranění nežádoucích látek. Při procházení skrze více sloupců chromatografie se tak enzym neustále čistí.

3. fáze – Plnění a úprava:

Po čištění je enzym plněn do sterilních skleněných ampulek. Naplněné ampulky se umísťují do mrazáku asi na 48 hodin. V mrazáku se z enzymu odpařuje tekutina a zůstává jen suchá hmota. V této podobě je enzym stabilnější. V průběhu výrobního procesu se provádí řada testů tak, aby přípravek splňoval nejvyšší standardy. Předtím, než se dostane do distribuce a je k dispozici pacientům, je každá ampulka pečlivě kontrolována.

Výroba léků pro ERT je složitý proces, který trvá několik měsíců a stal se úspěšným až po mnoha letech vývoje a testování.

ERT se podává **intravenózně** (injekce přímo do krevního řečiště) tak, aby se dostal do svalů a odboural glykogen, který se hromadí v buňkách a poškozuje svaly. Ačkoli ERT nedokáže Pompeho nemoc vyléčit, může zpomalit její průběh a může pomoci zlepšit funkci svalů. ERT je dlouhodobá léčba, která se musí provádět v pravidelných intervalech. Dávka je závislá na tělesné hmotnosti nebo věku pacienta.

V současné době je k dispozici a ve fázi klinického hodnocení celá řada léčeb nových generací. Více informací naleznete v části s informacemi Pompe Connections či na webových stránkách IPA, nebo můžete kontaktovat Vaše místní organizace poskytující podporu pacientům.

Otázka: Jaký je postup vývoje nových léků?

Odpověď: Proces vývoje, testování a získání souhlasu k novým formám léčby zahrnuje mnoho obtížných kroků a může trvat přibližně deset let od předklinických studií až do schválení léku. Následuje obecný popis fází vývoje léků ve Spojených státech amerických.



LÉKAŘSKÝ POKROK U POMPEHO NEMOCI

LÉKAŘSKÝ POKROK U POMPEHO NEMOCI

Předklinické zkoušky:

Předklinické zkoušky se provádějí k vyhodnocení bezpečnostní hodnoceného přípravku před podáním lidem a ke zhodnocení potenciálu přípravku ovlivnit onemocnění. V této fázi vědci zkoušejí přípravek v laboratoři a používají testy na zvířatech, aby shromáždili údaje o bezpečnosti a vyhodnotili biologickou aktivitu proti cílovému onemocnění.

Klinická hodnocení:

Klinická hodnocení jsou výzkumné studie, které hodnotí, jak dobře nové přístupy k léčbě fungují u člověka. Každá studie odpovídá na vědecké otázky a pokouší se nalézt lepší způsoby, jak nemoci předcházet, jak ji identifikovat, diagnostikovat nebo léčit. Klinická hodnocení mohou také porovnávat nové léčby s aktuálně používanými léčbami.

Pro každé klinické hodnocení se sestavuje protokol, neboli akční plán, k jeho provádění. Plán popisuje, co se bude provádět v rámci studie, jakým způsobem se bude studie provádět a proč je každá část studie nezbytná. Každá studie zahrnuje svá vlastní pravidla pro výběr účastníků. Některé studie vyžadují dobrovolníky s určitým onemocněním. Jiné potřebují zdravé jedince. Existují studie, které požadují pouze muže nebo pouze ženy.

Ve Spojených státech musí protokol schválit a monitorovat nezávislá komise lékařů, statistiků a členů komunity. Tyto osoby kontrolují, zda jsou rizika malá a zda jsou vyvážena potenciálními přínosy.

Klinická hodnocení zahrnují 4 fáze:

Klinické hodnocení fáze 1

Klinická hodnocení fáze 1 se provádějí k prvnímu hodnocení nové biomedicínské intervence na malé skupině lidí (např. 20–80 osob) a jejich účelem je vyhodnocení bezpečnosti (např. určení bezpečného rozsahu dávek a zjištění nežádoucích účinků).²

Klinické hodnocení fáze 2

Klinická hodnocení fáze 2 se provádějí k hodnocení intervence na větší skupině lidí (několik stovek) a jejich účelem je stanovení účinnosti (tj. zda funguje, jak je zamýšleno) a další hodnocení její bezpečnosti.²

Klinické hodnocení fáze 3

Klinická hodnocení fáze 3 studují účinnost intervence u velkých skupin účastníků hodnocení (od několika stovek do několika tisíců) prostřednictvím porovnávání intervence s jinými standardními či experimentálními intervencemi (nebo

LÉKAŘSKÝ POKROK U POMPEHO NEMOCI

s nehodnoceným standardem péče). Studie fáze 3 také slouží k monitorování účinků a ke shromažďování informací, které umožní bezpečné používání intervence.²

Klinické hodnocení fáze 4

Klinická hodnocení fáze 4 se provádějí po uvedení intervence na trh. Účelem těchto studií je sledovat účinnost schválené intervence u běžné populace a shromažďovat informace o případných nežádoucích účincích souvisejících s intenzivním používáním po dlouhá časová období.²

Jakmile je léčba uvedena na trh, mohou být prováděny další studie k vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby při běžném používání, nebo k vyhodnocení léčby v nových segmentech populace pacientů.¹

Otázka: Jaké jsou přínosy a rizika spojená s účastí v klinickém hodnocení?

Odpověď: U vzácných onemocnění, jako je Pompeho nemoc, mohou díky účasti ve výzkumné studii pacienti získat přístup k experimentálním léčbám, které by mohly zlepšit, zachránit nebo zlepšit život pacientů. Programy rozšířeného přístupu by mohly umožnit léčbu pacientů se závažnější formou onemocnění, kteří by se jinak klinického hodnocení zúčastnit nemohli. Randomizované studie, které zařazují velký počet pacientů (ale zařazují je do různých skupin za účelem porovnávání léčeb), by mohly dát lidem s méně závažným onemocněním šanci na zahájení léčby dříve, než svalová slabost překročí rámec mírného postižení. Vzhledem k tomu, že zdraví pacienta je důsledně sledováno, zařazení do klinického hodnocení mu také nabízí přístup k lékařské péči poskytované odborníky na Pompeho nemoc.

Před rozhodnutím o účasti v klinickém hodnocení je důležité zvážit potenciální rizika i přínosy. Přečtěte si protokol a promluvte si se svým poskytovatelem zdravotní péče (nebo poskytovatele péče vašeho dítěte), abyste získali lepší představu o svých šancích na přijetí do klinického hodnocení a jak dlouho může trvat, než bude zahájena léčba. Přemýšlejte o tom, jak by účast v klinickém hodnocení mohla ovlivnit váš zdravotní stav, vaši rodinu, práci a cokoli jiného, na čem vám může záležet. Nezapomeňte se zeptat, jaký typy podpory budou k dispozici, pokud se rozhodnete pro účast. Kromě toho se zeptejte, jaké náklady vám budou proplaceny, pokud budete muset dojíždět do studijního centra.

Otázka: Kde se mohu dozvědět více informací o klinických hodnoceních, které probíhají v mojí blízkosti?

Odpověď: Viz část Další informace a brožura Pompe Connections, Genová terapie.

¹Vysvětlení klinických hodnocení: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

²<https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials>

LÉKAŘSKÝ POKROK U POMPEHO NEMOCI

LÉKAŘSKÝ POKROK U POMPEHO NEMOCI

Tato publikace je určena k poskytnutí obecných informací k danému tématu. Je distribuována jako veřejná služba Mezinárodní asociace pro Pompeho nemoc s tím, že se tato asociace nezapojuje do poskytování lékařských nebo jiných odborných služeb. Medicína je věda, která se neustále mění. Vzhledem k lidským chybám a změnám v praxi nelze zaručit, že takto složité materiály budou zcela přesné. Proto je nutné ověřit si tyto informace z dalších zdrojů, a to zejména u Vašeho lékaře.