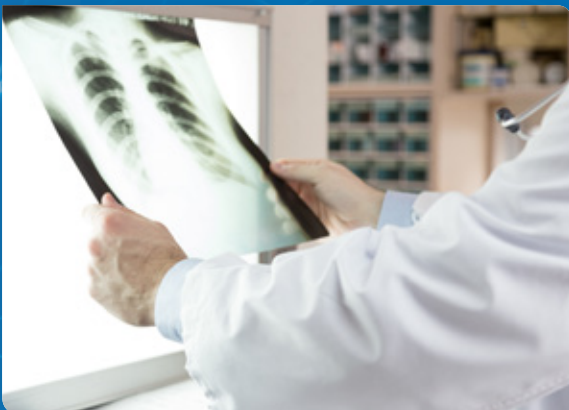


# Faktory pro život

## Kapitoly z pneumologie

Podpořeno edukačním grantem společnosti Biotherapies for Life™ **CSL Behring**



**Nová šance pro nemocné s „mizejícími plícemi“**

**CHOPN na podkladě deficitu alfa-1 antitrypsinu v ČR**

**Jak se žije s deficitem alfa-1**



**Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu AATD**

**O inhibitoru alfa-1 proteázy v The Lancet – studie RAPID**

**Indikace přípravku Respreeza podle Evropské lékové agentury**



Účinnost augmentační léčby přípravkem Respreeza (inhibitor alfa<sub>1</sub>-proteázy) na zpomalení emfyzému byla prokázána ve studii RAPID.<sup>1</sup>

**Respreeza**<sup>®</sup>  
inhibitor alfa<sub>1</sub>- proteázy (lidský)

**Zkrácená informace o přípravku Respreeza**

**Název přípravku:** Respreeza 1000 mg prášek a rozpouštědlo pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička přibližně obsahuje inhibitor alfa-1 proteinasi humani\* 1000 mg, což je stanoveno podle kapacity pro neutralizaci elastázy lidských neutrofilů (NE). Po rekonstituci s použitím 20 ml rozpouštědla roztok obsahuje přibližně 50 mg/ml lidského inhibitoru alfa<sub>1</sub>-proteáz. Celkový obsah proteinu je přibližně 1100 mg v jedné injekční lahvičce. \* Vyrobeno z plazmy lidských dárců. **Terapeutické indikace:** Přípravek Respreeza je indikován k udržovací léčbě, která má zpomalit progresi emfyzému u dospělých se zdokumentovaným těžkým deficitem inhibitoru alfa<sub>1</sub>-proteáz (např. genotypy PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), PiSZ). Pacienti musí mít zavedenu optimální farmakologickou a nefarmakologickou léčbu a vykazovat známky progresivního plicního onemocnění (např. očekávané snížení jednosekundového usilového výdechového objemu (FEV<sub>1</sub>), narušenou schopnost chůze nebo zvýšený počet exacerbací) podle hodnocení zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou deficitu inhibitoru alfa<sub>1</sub>-proteáz. **Dávkování a způsob podání:** První infuze by měly být podávány pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s léčbou deficitu inhibitoru alfa<sub>1</sub>-proteáz. Další infuze mohou být podávány pečovatelem nebo si je může podat sám pacient. **Dávkování:** Doporučená dávka je 60 mg/kg tělesné hmotnosti, podaných jednou týdně. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost u pediatrické populace (ve věku do 18 let) nebyla stanovena. **Starší populace:** Bezpečnost a účinnost u starších pacientů (ve věku 65 nebo více let) nebyla dosud stanovena ve specifických klinických hodnoceních. **Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater:** Nebyla provedena žádná zvláštní hodnocení. U těchto pacientů není možné doporučit žádný alternativní režim dávkování. **Způsob podání:** Pouze intravenózní infuzí po rekonstituci. Prášek se musí rekonstituovat vodou na injekce a během podávání se přípravek v soupravě pro intravenózní podání musí filtrovat přes vhodný infuzní filtr (doporučená velikost póru je 5 µm; není součástí balení). Rekonstituovaný roztok se musí podávat intravenózní infuzí přes samostatnou, pro tento přípravek vyhrazenou infuzní linku rychlostí přibližně 0,08 ml/kg tělesné hmotnosti/min. Rychlost podání infuze má být přizpůsobena podle snášenlivosti pacienta. Infuze doporučené dávky, tj. 60 mg/kg tělesné hmotnosti, bude trvat přibližně 15 minut. Jedna injekční lahvička přípravku je určena pouze k jednorázovému použití. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Pacienti s deficitem IgA, o kterých je známo, že mají protilátky proti IgA, vzhledem k riziku těžké hypersenzitivní a anafylaktické reakci. **Zvláštní upozornění:** Musí se dodržet doporučená rychlost podávání infuze. Během prvních infuzí musí být po celou dobu podávání infuze pečlivě sledován klinický stav pacienta, včetně životních funkcí. Pokud dojde k jakékoli reakci, která by mohla souviset s podáním přípravku Respreeza, musí se rychlost infuze snížit nebo se musí podávání přípravku zastavit, podle toho, co vyžaduje klinický stav pacienta. Pokud po zastavení infuze příznaky rychle vymizí, lze infuzi obnovit při nižší rychlosti, která je pro pacienta vhodná. **Hypersenzitivita:** Mohou se vyskytnout hypersenzitivní reakce, a to i u pacientů, kteří snášeli předchozí léčbu lidským inhibitem alfa<sub>1</sub>-proteáz. Při podezření na reakce alergického nebo anafylaktického typu se musí infuze okamžitě přerušit, v závislosti na povaze a závažnosti reakce. Při šoku musí být podána neodkladná léčba. **Podání v domácím prostředí/podání sobě samému:** Údaje o podávání tohoto léčivého přípravku v domácím prostředí / podávání sobě samému jsou omezené. Potenciální rizika spojená s podáním přípravku v domácím prostředí / podáním sobě samému souvisejí s manipulací s přípravkem a s jeho podáním i s léčbou nežádoucích účinků, zejména hypersenzitivity. Pacienti mají být informováni o známkách hypersenzitivních reakcí. Rozhodnutí, zda je pacient způsobilý pro podávání přípravku v domácím prostředí / podávání sobě samému, rozhodne ošetřující lékař, který zajistí, aby byl pacient správně vyškolen a to rozhodnutí je v pravidelných intervalech přehodnocováno. **Infekční agens:** Standardní opatření pro zabránění infekci následkem podání léčivých přípravků připravených z lidské krve či plazmy zahrnují volbu dárců, vyšetření jednotlivých odběrů i směsí jednotlivých jednotek plazmy na specifické infekční markery a zařazení účinných výrobních kroků pro inaktivaci / odstranění virů. Přesto však při podávání léčivých přípravků z lidské krve nebo plazmy nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekčních agens. **Přijata opatření se považují za účinná pro obalené víry,** jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV), a pro neobalené víry, jako je virus hepatitidy A (HAV) a parvovirus B19. U pacientů, kteří dostávají pravidelně / opakovaně inhibitory proteáz vyráběné z lidské plazmy, by se mělo zvážit vhodné očkování (proti hepatitidě A a B). Důrazně se doporučuje, aby byl při každém podání přípravku Respreeza pacientovi zaznamenán název a číslo šarže přípravku, aby byla zachována znalost souvislosti mezi pacientem a šarží přípravku. **Kouření:** Kouření tabákových výrobků je významným rizikovým faktorem pro vznik a progresi emfyzému. Proto se důrazně doporučuje, aby pacient přestal kouřit a vyhýbal se prostředí, kde se vyskytuje tabákový dým. **Obsah sodíku:** Přípravek obsahuje přibližně 1,9 mg (<1 mmol) sodíku v jednom ml rekonstituovaného roztoku. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Fertilita:** Vliv na fertilitu člověka nebyl posuzován. Protože lidský inhibitor alfa<sub>1</sub>-proteáz je endogenní lidský protein, neočekává se, že by měl nežádoucí účinky na fertilitu, pokud je podáván v doporučených dávkách. **Těhotenství:** Bezpečnost použití přípravku během těhotenství u člověka nebyla zjišťována. Těhotným ženám se přípravek musí podávat s opatrností. **Kojení:** Není známo, zda se přípravek / metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vylučování lidského inhibitoru alfa<sub>1</sub>-proteáz do mateřského mléka zvířat nebylo studováno. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby lidským inhibitem alfa<sub>1</sub>-proteáz pro matku je nutno rozhodnout, zda ukončit/přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Po podání přípravku se mohou vyskytovat závratě, proto může přípravek mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté (≥ 1/100 až < 1/10): Závrať, bolest hlavy. Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100): Hypersenzitivní reakce (zahrnující tachykardii, hypotenzi, zmatenost, synkopu, sníženou spotřebu kyslíku a edém hltanu), parestezie, návaly, dyspnoe, nevolnost, kopřivka, vyrážka (včetně exfoliativní a generalizované), slabost, reakce v místě infuze (včetně hematomu v místě podání infuze). Velmi vzácné (< 1/10000): Anafylaktické reakce, hypestezie, hyperhidrosis, svědění, bolest na hrudi, zinnice, pyrexie. **Předávkování:** Následky předávkování nejsou známy. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Chemická a fyzikální stabilita během používání při pokojové teplotě (do 25 °C) byla prokázána po dobu 3 hodin. Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem. **Uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před mrazem. **Velikosti balení:** Jedno balení obsahuje: jednu injekční lahvičku s práškem (1000 mg), jednu injekční lahvičku s rozpouštědlem (20 ml vody na injekce), jedno převodní zařízení s filtrem přívodu vzduchu. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, D-35041 Marburg, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/15/1006/001. **Datum první registrace/Datum revize textu:** Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC Respreeza.

# Faktory pro život

Kapitoly z pneumologie

Ročník 4 » 1/2016

**Odborný garant:**

MUDr. Jan Chlumský, Ph.D.,  
Pneumologická klinika Fakultní  
Thomayerovy nemocnice, Praha

**Vydavatel:**

**MEDICAL TRIBUNE CZ**

SV SÜDDEUTSCHER VERLAG

Třebohostická 9/564 | 100 00 Praha 2

IČ: 26158299

Tel.: 224 916 916

e-mail: mt@tribune | [www.tribune.cz](http://www.tribune.cz)

**Periodicita:** vychází 4x ročně

**Šéfredaktorka:**

MUDr. Marta Šimůnková  
[simunkovam@tribune.cz](mailto:simunkovam@tribune.cz)

**Redakce:**

Bohumila Weilová

**Grafická úprava a zlom:**

Radka Pojkarová

Foto: shutterstock.com, archiv

© 2015 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována ani rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli formě či jakýmkoli způsobem bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy uveřejňovaných příspěvků.

Registrováno pod číslem MK ČR E 21376

ISSN 2336-1557

Podpořeno edukačním grantem společnosti

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

CSLB-CZ-2-2016a

[www.cslobehring.cz](http://www.cslobehring.cz)

Vydáno v Praze dne ?? . 3. 2016

Vážení čtenáři a kolegové,

dostává se vám do ruky časopis Faktory pro život – Kapitoly z pneumologie, jehož obsah je věnován chronické obstrukční plicní nemoci na podkladě deficitu alfa-1 antitrypsinu.

Jako garant tohoto projektu bych se s vámi chtěl podělit o zkušenosti s diagnostikou a léčbou tohoto onemocnění, které není časté, ale je závažné. Včasné rozpoznání nemoci je důležité, aby mohli být nemocní včas indikováni k substituční terapii, jak je uvedeno v článku na stránkách 7–9. Následně uvádíme i doporučený postup, tedy Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHOPN s prokázanou deficiencí alfa-1 antitrypsinu.

Důvodem k zvýšené pozornosti k těmto nemocným je skutečnost, že se do České republiky dostává inhibitor alfa-1 proteázy (Respreeza), jehož účinky u nemocných s deficitem alfa-1 antitrypsinu ověřila studie RAPID (strana 16) a následně – v polovině loňského roku jej schválila i Evropská léková agentura (strana 11). Pohled pacienta vám pomůže přiblížit rozhovor se zakladatelem Nadace Alfa-1, Johnem Walshem (strana 10).

Faktory pro život vycházejí již čtvrtým rokem, ale poprvé jsou věnovány pneumologické problematice. Proto ředitel společnosti CSL Behring, Mgr. Ondřej Halász představuje odborníkům na plicní onemocnění v rozhovoru i historii společnosti, která svým edukačním grantem vydávání faktorů pro život podporuje (strana 4). Mimochodem, CSL Behring letos slaví 100. výročí od svého založení, takže nezbyvá než popřát mnoho dalších úspěchů do dalšího století existence.

*MUDr. Jan Chlumský, Ph.D.,*

*Pneumologická klinika Thomayerovy nemocnice,  
Praha*



## OBSAH

Nová šance na zlepšení života pacientů s nepříliš častým onemocněním	4
CSL Behring slaví sté výročí	6
Pololetní výsledky CSL: Výjimečné úspěchy v prostředí konkurenčního trhu	6
Chronická obstrukční plicní nemoc na podkladě deficitu alfa-1 antitrypsinu v České republice	7
Život s deficitem alfa-1 antitrypsinu	10
Vyjádření Evropské lékové agentury	11
Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHOPN s prokázanou deficiencí alfa-1 antitrypsinu (AATD)	12
Studie RADPID odstartovala uvedení přípravku Respreeza na evropský trh	16
CSL Behring, společnost jejíž produkty zachraňují životy	17

## Rozhovor s ředitelem CSL Behring

# Nová šance na zlepšení života pacientů s nepříliš častým onemocněním

Společnost CSL Behring má nyní nově ve svém portfoliu inhibitor alfa-1 proteázy (Respreeza), který budou doporučovat pneumologové k léčbě deficitu alfa-1 antitrypsinu. Jde tedy o nový léčivý přípravek, nový obor, nové příležitosti. Tak pozitivně hodnotí vstup do nového oboru ředitel společnosti CSL Behring, Mgr. Ondřej Halász.

### ► S jakým očekáváním přicházíte k pneumologům s Respreezou?

Česká republika patří mezi první tři země EU, kam se Respreeza dostává. Kromě ČR přichází nyní inhibitor alfa-1 proteázy na německý a slovenský trh. Léčivý přípravek získal cenu i úhradu, což jsou podmínky, aby se lék dostal k pacientům. Naše společnost je etablovaná spíše v oblasti jiných vzácných onemocnění, jakými jsou hemofilie, primární imunodeficience, hereditární angioedém a další. V Evropě na poli pneumologie v podstatě začínáme. V únoru roku 2016 se Respreeza dostává k prvním pacientům v České republice, a to v Thomayerově nemocnici v Praze, kde je zatím jediné centrum pro léčbu deficitu alfa-1 antitrypsinu. Prvním krokem je péče o nemocné, kteří jsou diagnostikováni a jsou indikováni k substituční terapii. Krčské centrum má už určité zkušenosti s Respreezou, protože zde probíhala registrační studie RAPID.

### ► Co bude po tomto prvním kroku následovat?

Čeká nás edukační činnost jak odborné, tak laické veřejnosti, protože ne všichni lékaři, natož laici o této chorobě ví. To je pro nás velkou výzvou. Je totiž velmi inspirativní přinášet nové informace a nové možnosti. Jsme přesvědčeni, že existuje určitý počet pacientů s CHOPN, kteří mají ve skutečnosti deficit alfa-1 antitrypsinu a podle našich odhadů může jít o přibližně sto až sto padesát nemocných v ČR, kteří by profitovali ze substituční léčby. Uvádí se, že v USA žije s touto chorobou asi 100 000 pacientů. Čeká nás však dlouhá cesta k dosažení optimálního stavu, kdy bude většina indikovaných nemocných léčena inhibitorem alfa-1 proteázy. Máme výhodu, protože v ČR existuje doporučený postup diagnostiky a léčby tohoto onemocnění a diagnostický test se běžně provádí. V ČR je systém péče o pacienty s CHOPN na velmi dobré úrovni.



Podle údajů česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP se léčí s CHOPN zhruba 250 000 pacientů, ale předpokládá se, že výskyt CHOPN v ČR je zhruba trojnásobný. Promítne se tento fakt do počtu pacientů indikovaných pro substituční terapii inhibitorem alfa-1 proteázy?

Myslím, že ne. Předpokládáme, že pacienti vhodní pro substituční léčbu se budou rekrutovat spíše ze skupiny těžké CHOPN, kteří již jsou v péči pneumologů.

### ► Ze světového pohledu však nejde o nové onemocnění?

Deficit alfa-1 antitrypsinu je znám desítky let a v USA se používá inhibitor alfa-1 proteázy déle než deset let – pod

názvem Zemaira. Nejde o nic nového, víme, že část pacientů, u nichž byla diagnostikována chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), na níž se nepodílí tolik kouření, má geneticky podmíněnou nedostatečnost alfa-1 antitrypsinu. Vývoj léků pro vzácná onemocnění, jímž deficit alfa-1 antitrypsinu je, má svá specifika, která prodlužují cestu od vývoje a výzkumu až k pacientům. V Evropské unii jsme nyní první, kdo nabízí pacientům s touto chorobou účinnou léčbu.

### ► Jak byste pneumologům představil CSL Behring?

Letos slavíme stoleté výročí vzniku společnosti CSL. Není to zcela obvyklé, aby farmaceutická společnost tak dlouho vyvíjela a vyráběla léčivé přípravky, a to zejména v oblasti vzácných onemocnění, což je naše specifikum, a přitom byla na trhu úspěšná. Nepohybujeme se tak zcela na poli orphan drugs, ale v ČR poskytujeme léky stovkám nemocných. CSL je tradiční firma, většinu léků vyrábíme z lidské plazmy, což je náročná oblast jednak z hlediska získávání plazmy od dárců a následně na zpracování plazmy tak, aby byla minimalizována rizika přenosu možných infekčních onemocnění. Poučení z historie praví, že podcenění rizika eliminace rizik infekčních chorob může vést k epidemii onemocnění, jako tomu bylo v osmdesátých letech u infekce HIV, později u hepatitidy C a dalších. Většina našich přípravků je určena pro substituční terapii geneticky podmíněných onemocnění, což znamená, že lék je nutné aplikovat celoživotně.

### ► Jaký je původ vaší společnosti?

Naše mateřská společnost vznikla v Austrálii a tam také sídlí naše centrála. CSL je jedna z největších australských společností vůbec, nejenom mezi firmami v oblasti farmacie. Evropská historie má dva milníky: privatizací švýcarského Červeného kříže vznikla firma ZLB, kterou následně koupila společnost CSL. Dalším významným krokem byla akvizice společnosti Aventis Behring. Naše společnost je většinou spojena se jménem prvního nositele Nobelovy ceny za medicínu a fyziologii, profesora Emila Behringa, který toto ocenění získal již v roce 1901.

### ► Jak australská firma přišla k jménu německého vědce Emila Behringa?

Profesor Behring založil společnost Behring Werke, která se vyvinula v Aventis Behring, kterou koupila společnost CSL z Austrálie. V průběhu vývoje společnosti došlo k fúzi mnoha dalších firem až do dnešní podoby. Chtěl bych jen dodat, že z akvizice švýcarské ZLB pochází naše prvenství na trhu s imunoglobuliny. Zde má svůj původ vývoje a výroby Priligenu a Hizentry, což jsou stále naše klíčové produkty. Z německé pobočky pocházejí produkty na léčbu hemofilie a Von Willebrandovy choroby a dalších koagulačních one-

mocnění. Australská větev se zaměřila na biotechnologické léky, odtud pocházejí například očkovací látky. Nevychází se tu pouze vakcíny proti chřipce, ale například vakcíny proti lidským papilomavirům jsou také původem z našich australských laboratoří. (Pozn.: Celosvětově – kromě Austrálie – je prodává společnost MSD, v USA Merck & Co., pod názvy Gardasil, Silgard a Gardasil 9.)

### ► Jsou v Česku také distribuovány vakcíny proti chřipce z vašich laboratoří?

Společnost CSL má několik dceřiných společností. Jednou z nich je CSL Behring, v níž pracujeme. Další je společnost Seqirus, která vznikla nedávno a která se specializuje na produkty proti chřipce v rámci celé společnosti CSL. V současnosti Seqirus představuje druhou největší společnost v oblasti produkce vakcín proti chřipce. Doposud byly aktivity v této oblasti směřovány spíše na jižní zemskou polokouli, ale protože CSL nedávno získala akvizicí i chřipkové portfolio společnosti Novartis, tak dochází i k expanzi na severní polokouli. Abych se vrátil k vaší původní otázce. Předpokládáme, že vakcíny a další léky proti chřipce společnosti Seqirus budou v budoucnu k dispozici i v České republice.

### ► Takže motto společnosti: 100. výročí CSL a stále začínáme je obdivuhodně pravdivé!

Ano, také mi připadá obdivuhodné, že přibližně s třiceti pobočkami na celém světě zaujímáme tak významné místo podle objemu prodeje mezi všemi farmaceutickými společnostmi. V geografické expanzi, což je jedna z globálních strategií CSL, spatřuji velký potenciál dalšího růstu firmy. Teprve nedávno jsme například otevřeli pobočku v Rusku a v mnoha zemích, i v rámci EU, zatím zastoupení nemáme.

### ► Jaké aktivity připravujete pro pneumology?

Určitě se budeme účastnit všech důležitých akcí, které pořádá Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP, plánujeme i oficiální uvedení přípravku Respreeza na trh. Ve spolupráci s odbornou společností bychom se chtěli podílet na budování adekvátního počtu center pro léčbu deficitu alfa-1 antitrypsinu. Máme výhodu oproti jiným zemím v tom, že zde existují česká odborná doporučení a problematika tohoto onemocnění je poměrně známa. Navíc jsou zavedeny laboratorní testy do takřka rutinní praxe. Jde však o to, aby bylo následně provedeno i genetické vyšetření. Určité genetické odchylky totiž signalizují závažnost onemocnění, které vyžaduje doživotní léčbu inhibitory alfa-1 proteázy. V každém případě se těším na spolupráci s odborníky dalšího, tedy pneumologického oboru.

Marta Šimůnková

# CSL Behring slaví sté výročí

Jen málo společností má tu čest přispívat ke zdraví a kvalitě života pacientů tak dlouhou dobu jako CSL Behring. Oficiální sté narozeniny oslaví 25. dubna 2016, což je datum, které spadá do Světového týdne primárních imunodeficiencí (22. až 29. dubna 2016).

Oslavy významného jubilea budou probíhat pod mottem: CSL je sto let a stále začíná!

Před sto lety CSL Behring slíbil chránit životy vážně nemocných pacientů a zvyšovat kvalitu jejich života, což se daří plnit. Po sto letech práce můžeme konstatovat, že společnost CSL Behring neměla nikdy jasnější budoucnost než nyní.



## Pololetní výsledky CSL: Výjimečné úspěchy v prostředí konkurenčního trhu

Finanční analytici společnosti CSL zveřejnili pololetní ekonomické výsledky, které jsou výjimečné.

Prodeje za uplynulé pololetí dosáhly celkem 3,1 miliard USD, což představuje meziroční nárůst o 11 %. Tento nárůst byl způsoben významným vzestupem prodejů všech plazmatických produktů společnosti CSL. V loňském finančním roce (červenec 2014 až červen 2015) CSL Behring vykázal téměř 2,6 USD obratu, což je o 10 % více než v předchozím roce. Velmi úspěšně roste portfolio imunoglobulinů, a to o 13 %, zejména pro velkou poptávku po přípravcích

Hizentra® a Privigen®. Prodeje albuminu vzrostly o 10 %, plazmatické produkty pro léčbu hemofilie o 13 % a nárůst prodejů speciálních produktů činil 14 %.

Ve svém prvním fiskálním pololetí prodala dceřiná společnost Seqirus produkty v hodnotě 519 USD a navíc získala registraci FDA pro FLUAD™, což je první adjuvantní vakcína proti chřipce v USA pro populaci starší 65 let. Ve vývoji jsou však další velmi nadějně produkty.

První pololetí fiskálního roku zaznamenala CSL několik milníků. Byla dokončena akvizice divize společnosti Novartis, která se zabývala prodejem chřipkových vakcín, což po integraci bioCSL dalo vzniknout společnosti Seqirus, která nyní představuje hráče číslo dvě na světovém trhu s chřipkovými vakcínami a léky proti chřipce. Další novinkou je výroba přípravku Privigen v australském závodě (Broadmeadows), jehož výrobní praxe byla schválena FDA, a první produkty tohoto výrobního zařízení byly již dodány na americký trh. Cílem CSL je rozšířit geografickou působnost a velmi lákavým trhem je i Rusko.

CSL slaví v dubnu tohoto roku stoleté výročí založení. Nové možnosti a rozvoj portfolia produktů CSL jsou nejlepší oslavou sta let existence firmy. Není mnoho společností, které se mohou pochlubit tak dlouhou historií. Seqirus přináší nové cíle, především chce získat výrazný podíl na trhu v portfoliu vakcín a léků proti chřipce i na severní polokouli.

CSL má před sebou jasné cíle a jeho současná pozice na světovém trhu je předzvěstí ještě úspěšnější budoucnosti. CSL plní stále svůj původní závazek: přinášet léky pro těžko léčitelná onemocnění a zvyšovat kvalitu života pacientů, kteří jimi trpí.



# Chronická obstrukční plicní nemoc na podkladě deficitu alfa-1 antitrypsinu v České republice

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažnou nemocí způsobující svým nositelům sníženou kvalitu života, invaliditu a předčasnou úmrť. Je způsobena dlouholetou expozicí škodlivým látkám, zejména cigaretovému kouři. Výsledky epidemiologických studií ukazují, že CHOPN trpí 8–10 % populace, a patří jí jedno z předních míst mezi příčinami úmrtí, což představuje extrémní společenský a zdravotní problém. Základním problémem pacientů je dušnost spojená s fyzickými aktivitami, případně doprovodný kašel s vykašláváním sputa. Dušnost je způsobena omezením rychlosti vydechaného vzduchu zvýšeným odporem zúžených dýchacích cest v důsledku zesílení jejich stěny a zvýšením poddajnosti plicní tkáně. Klinické projevy nemoci však mohou být různorodé, tvořící charakteristické obrazy, označované jako fenotypy. Zdá se, že tyto fenotypy mohou mít navíc odlišné prognostické znaky, a proto roste snaha o nalezení cílené léčby.

Klasická CHOPN je nemocí vyššího věku, její výskyt u jedinců mladších 50 let je poměrně vzácný. Nemoc se však může objevit i v mladším věku a v takovém případě je často způsobena genetickou poruchou, která vede ke snížení, případně úplnému vymizení tvorby a sérové hladiny enzymu alfa-1 antitrypsinu (AAT). AAT představuje obranu proti přirozeně se vyskytujícím proteolytickým enzymům, zejména neutrofilní elastáze. Neschopnost dostatečně neutralizovat proteolytické enzymy vede k destrukci plicní tkáně a časnému vývoji emfyzému plic s typicky bazální predilekcí. Samotný deficit AAT nemusí nutně vést k poškození plicní tkáně, k plnému vývoji onemocnění jsou zřejmě důležité další faktory, a to jak vnitřní, tak zevní, především jde o kouření cigaret<sup>1</sup>. Dalším poškozeným orgánem bývají játra, kde tvorba AAT probíhá, protože abnormální polymerovaný AAT nedokáže vyloučit do krevního oběhu a AAT postupně podléhá apoptóze. Jaterní cirhóza je poměrně častou komplikací deficitu AAT, méně často se vyskytují panikulitida či nemoci spojené s autoproti látkami proti PR3, jako např. granulomatóza s poliangiitidou<sup>2</sup>. Zejména u postižených nekuřáků se tudíž může objevit jaterní cirhóza bez postižení respiračního systému.

Dosud bylo stanoveno kolem 100 genetických variant AAT, přičemž varianta Z je ve svém homozygotním postavení odpovědná za většinu vyskytujících se onemocnění. Zatím není známo, jak často se deficit AAT v populaci vyskytuje. Odhaduje se, že na celém světě je přibližně 3,5 milionu jedinců s tímto deficitem, jejich záhyt je však velmi malý. Plošný screening se v současné době nedoporučuje a vyšetřování jsou zejména mladší jedinci se stanovenou diagnózou CHOPN. Empirické zkušenosti ukazují, že přibližně 1 % pacientů s CHOPN má své onemocnění (spolu) podmíněné deficitem AAT<sup>3</sup>.

Existují různé přístupy k vyhledávání jedinců postižených deficitem AAT; v České republice je uplatňováno zjednodušené schéma doporučující k testování pacienty:

1. s diagnózou CHOPN mladších věkových skupin (zejména pod 65 let věku) s malou náloží vykouřených cigaret,
2. s diagnózou astmatu mladších věkových skupin spojenou s ireverzibilní bronchiální obstrukcí,
3. s asymptomatickou ireverzibilní obstrukční ventilační poruchou,
4. s jaterní cirhózou nejasné etiologie,
5. všechny příbuzné pacientů s deficitem AAT.

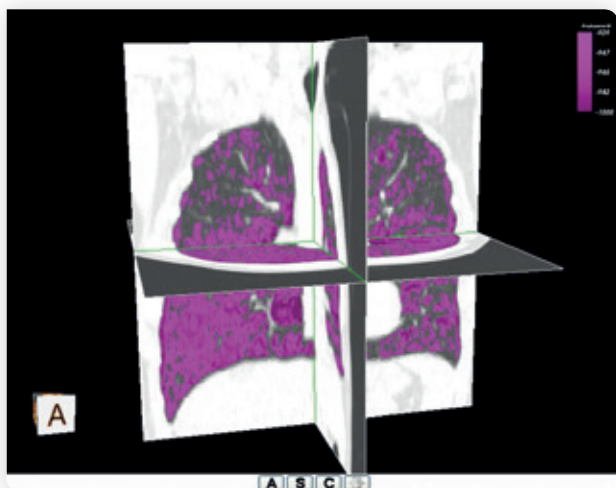
Vyhledávání pacientů začíná měřením hladiny AAT v séru, norma se (s malými odchylkami danými metodikou) pohybuje mezi 1,0–2,0 g/l. V případě, že je zjištěna hladina pod 1,0 g/l, měl by být pacient odeslán do Centra pro deficit AAT k podrobnějšímu vyšetření. Hladiny AAT v rozmezí mezi 0,5–1,0 g/l značí obvykle heterozygotní kombinaci alel, která ve většině případů neznamena prognostickou odchylku od zdravé populace. Nosiči alely S nebo Z (heterozygoti nejčastěji se vyskytujících defektních alel) mají srovnatelnou prognózu s normální populací, pakliže zůstanou nekuřáky. Hladiny AAT pod 0,5 g/l již obvykle značí těžký deficit způsobený homozygotní kombinací alel Z. Jedinci s hladinou AAT pod 1,0 g/l pak podstupují genetické vyšetření ke zjištění přítomnosti alel M, S a Z, které jsou v kavkazské populaci nejčastější. Ostatní alely se obvykle nevyšetřují, protože genetické mapování je enormně nákladné (v ČR navíc nedostupné) a pro jejich velmi malou frekvenci výskytu neekonomické<sup>4</sup>.

Od konce 80. let minulého století je v některých zemích dostupný AAT získávaný z plazmy dárců, který je používán k tzv. augmentační léčbě. Cílem této léčby je

zvýšit hladinu AAT alespoň na 0,5 g/l, která je na základě řady studií považována za protektivní. Nevýhodou této léčby je jednak nutnost nitrožilního podání AAT a k tomu ještě v častých intervalech. Léčení pacienti jsou tak často závislí na specializovaných pracovištích, kam musejí pravidelně docházet. Průkaz efektivity této léčby se stále zkoumá a hledají se přijatelnější způsoby aplikace. Efekt léčby je však obtížně prokazatelný, protože pacientů je omezené množství, navíc k průkazu je zapotřebí dlouhá doba sledování, což naráží na etické problémy<sup>5</sup>. Každopádně výsledky nedávných studií, v nichž byla plicní tkáň hodnocena denzitometrií, prokazují zpomalení destrukce plicní tkáňe při augmentační léčbě<sup>5,6,7</sup>. (obrázek 1). Jedná se o poměrně novou metodu sledování progresu plicního emfyzému. V ČR je tato léčba dostupná od roku 2005, kdy byl schválen specifický léčebný program pro pacienty s CHOPN na podkladě deficitu AAT. Od té doby bylo léčeno celkem 26 pacientů, přičemž v současnosti probíhá augmentační léčba u 18 jedinců. Průměrný věk českých pacientů v době diagnózy je 50 let (rozmezí 25 až 71 let), onemocnění je v té době již středně těžkého či těžkého stadia. Řada pacientů je v době diagnózy již pod limitem augmentační léčby a musí být léčena symptomaticky a záhy zařazena na čekací listinu k transplantaci plic. V České republice je indikace k augmentační léčbě určena následujícími podmínkami:

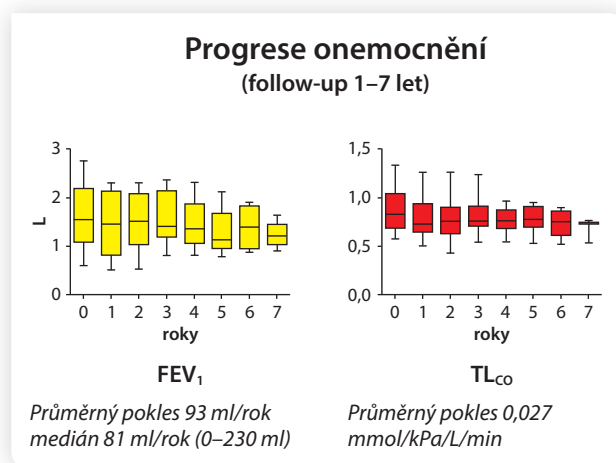
1. pacient s CHOPN na podkladě prokázaného deficitu AAT s jeho sérovou hladinou pod 0,5 g/l,
2. FEV<sub>1</sub> je v rozmezí 35–60 % náležitých hodnot,
3. objektivně prokázané nekuřáctví.

Pacienti, kteří splní požadované podmínky, jsou zařazeni do léčby v dávce 120 mg AAT intravenózně jednou za dva týdny. Vzhledem k tomu, že jde o velmi nákladnou léčbu, jejíž cena se pohybuje kolem 2 milionů korun na osobu a rok, je nutné pacienty důkladně sledovat a hodnotit efektivitu takové léčby. Nezbytnou součástí kontrol je také pravidelné vyšetřování obsahu oxidu uhelnatého (CO) ve vydechovaném vzduchu, případně další metody k průkazu trvalého

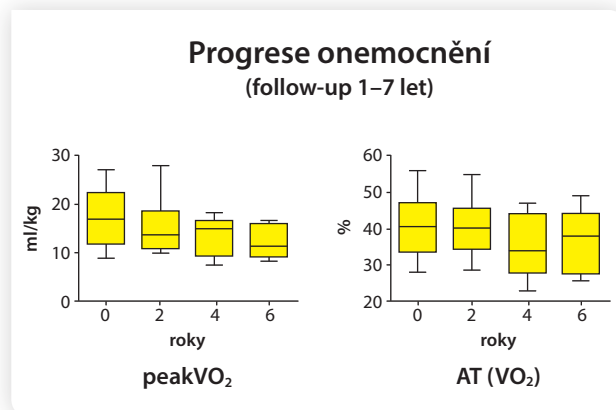


Obrázek 1. Grafické znázornění měření denzity plicní tkáňe, fialová barva znázorňuje oblasti plic s hustotou pod -950 HU, tedy oblasti s jasným emfyzémem.

nekuřáctví. Důvodem k tomu je fakt, že kouření podporuje nejen míru zánětlivých změn v plicním parenchymu, ale i schopnost podporovat polymeraci AAT, který se pak stává málo účinným. Dosud existuje v ČR jediné centrum s celostátní působností, které tyto pacienty sleduje. Pacienti jsou vedle svých aplikačních návštěv sledováni v tříměsíčních intervalech, kdy podstupují měření hladiny AAT a spirometrii (obrázek 2). Jednou ročně jsou dále měřeny transferfaktor plic pro oxid uhelnatý (TL<sub>CO</sub>) a nepřímě měřitelné plicní objemy a kapacity. Každé dva roky pak všichni léčeni pacienti podstupují spiroergometrii (CPET) (obrázek 3) a vyšetření plic výpočetní tomografií, která je podkladem k výpočtu denzity plicní tkáňe a její dynamiky v čase (obrázek 4). Pravdou je, že tento systém je poměrně náročný a jeden z nejpodrobnějších v celém světě. Na druhou stranu poskytuje celou řadu parametrů k hodnocení progresu onemocnění jednotlivých pacientů. V současné době je čím dál více diskutována otázka, kdo z pacientů má být k augmentační terapii indikován a jaká jsou kritéria efektivity léčby. Dosud žádné centrum na světě nepovažuje za etické léčbu ukončovat dřív, než v době indikace k transplantaci plic, nebo obvyklých známkách terminální fáze postižení plicního parenchymu.

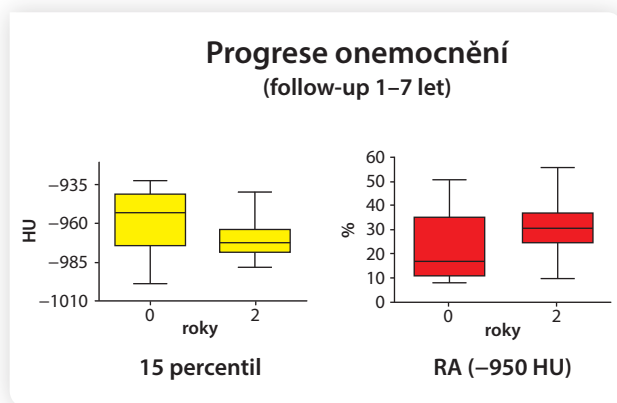


Obrázek 2. Srovnání dynamiky FEV<sub>1</sub> a TL<sub>CO</sub> v čase, přes variabilní pokles FEV<sub>1</sub> není patrna významná dynamika TL<sub>CO</sub>.



Obrázek 3. Dynamika některých ukazatelů měřených v průběhu CPET, je patrný pozvolný pokles výkonnosti i fyzické kondice pacientů.





Obrázek 4. Dynamika denzity plicní tkáně pro celou skupinu pacientů v programu augmentační léčby.

Pacienti s CHOPN na podkladě deficitu AAT mají charakteristicky rychlý pokles plicních funkcí, nejčastěji měřený  $FEV_1$ , často klesá rychleji než 100 ml/rok. Nicméně rychlost poklesu plicních funkcí je mezi pacienty značně variabilní, a proto se doporučuje pacienty určitou dobu sledovat, respektive počítat pokles  $FEV_1$  zpětně před zjištěním deficitu AAT. To nebývá problém s ohledem na fakt, že se deficit AAT často stanoví s několikaletým zpožděním. Pakliže má pacient pomalý pokles plicních funkcí ( $FEV_1$  pod 50 ml/rok), doporučují někteří autoři se zahájením augmentační terapie počkat a určitou dobu jej jen sledovat<sup>6</sup>. Podobně u tohoto schématu lze pohlížet i na efektivitu augmentační terapie, kdy by mělo být zaznamenáno zpomalení poklesu  $FEV_1$  pod úroveň před zahájením léčby. Nicméně stále není dostatečně prozkoumáno, jestli dynamika  $FEV_1$  koreluje s rychlostí destrukce plicní tkáně. V našem souboru je patrné, že pokles  $FEV_1$  nesouvisí se změnou integrity alveolokapilární membrány hodnocené podle  $TL_{CO}$ , která i při rychlejším poklesu  $FEV_1$  zůstává při augmentační léčbě relativně nemě-

ná (obrázek 2). Jinými slovy tedy nelze říci, že by rychlost změny  $FEV_1$  bylo možné považovat za jedinečný spolehlivý parametr, který by mohl mít takovou diskriminační úlohu. Proto je dosud skutečně obtížné jednoznačně rozhodnout o efektivitě léčby na individuální bázi, protože zatím byla hodnocena pro léčebné skupiny souhrnně.

Přes veškeré pokroky zaznamenané v této oblasti zůstává řada otázek zatím stále nezodpovězena. Nicméně důležitou zprávou pro české pacienty je dostupnost augmentační léčby v České republice.

MUDr. Jan Chlumský, Ph.D.,  
Pneumologická klinika Thomayerovy nemocnice,  
Praha

#### Literatura:

1. Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of  $\alpha 1$ -Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):246-259. doi:10.1164/rccm.201108-1428Cl.
2. Stoller, J K. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(7):818-900. doi:10.1164/rccm.168.7.818.
3. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, McElvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med.* 2010;104(6):763-772. doi:10.1016/j.rmed.2010.01.016.
4. Campos MA, Lascano J. Current Best Practice in Testing and Augmentation Therapy. *Ther Adv Resp Dis.* 2014;8(5):150-161.
5. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha 1$  antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9991):360-368. doi:10.1016/S0140-6736(15)60860-1.
6. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:1. doi:10.1186/1750-1172-8-149.
7. Stockley R a, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of  $\alpha$ -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res.* 2010;11(1):136. doi:10.1186/1465-9921-11-136.

# Život s deficitem alfa-1 antitrypsinu

Rok 1989 byl pro Johna Walshe a jeho rodinu velmi významný. V tomto roce bylo zjištěno, proč John a jeho dvojče Fred trpí infekcemi a dušností již po celých dlouhých pět let. O své nemoci, rodině a Nadaci Alfa-1 píše v časopise The Source (léto 2015).

„Nikdy na to nezapomenu,“ říká John. „Fred mne zavolał a řekl mi: Mám dobrou a špatnou zprávu.“ „Řekni mi tu dobrou,“ odpověděl jsem. A on pravil: „Dobrá zpráva je, že máme geneticky podmíněnou poruchu, deficit alfa-1 antitrypsinu. Špatnou je, že tu samou poruchu měla naše maminka.“

Deficit alfa-1 antitrypsinu měl velký vliv na život rodiny Walshů. Kromě Freda a Johna měla tuto chorobu ještě jedna sestra a další byla nosičem. Když bylo bratrům 13 let, jejich šestačtyřicetiletá matka na své onemocnění zemřela.

John Walsh jako prezident Nadace Alfa-1 věnoval 20 let obhajobě zájmů dalších pacientů s tímto onemocněním a snaže podporit objev účinné léčby. Doposud Nadace Alfa-1 investovala 54 milionů USD do podpory výzkumu a programů ve stovce institucí v Severní Americe, Evropě, na Středním východě a v Austrálii. Nadace spolupracuje také s Národním institutem pro zdraví (National Institute of Health, NIH), Lékovou agenturou USA (Food and Drug Administration, FDA) a průmyslem, aby se urychlil vývoj inovativních léků. John Walsh, prezident a také spoluzakladatel Nadace Alfa-1 tvrdí, že přátelství, která vznikla na dlouhé cestě budování Nadace, pro něj tvoří druhou rodinu – „Jakmile potkáte dalšího člověka s deficiencí alfa-1 antitrypsinu, pak si uvědomíte, že nejste sám,“ tvrdí John Walsh.

## ► Jaký byl váš život před tím, než u vás byl diagnostikován deficit alfa-1 antitrypsinu (AATD)?

Můj život byl velmi zajímavý. Právě jsem se vrátil po osmi letech strávených v Saúdské Arábii a zahajoval jsem realizaci svých dalších obchodních záměrů. Diagnóza vše převrátila. V té době prováděl výzkum AATD pouze NIH v podobě dlouhodobé longitudinální postmarketingové studie fáze IV, která zajišťovala sledování bezpečnosti prvního léku pro substituční léčbu deficitu alfa-1 antitrypsinu, který byl uveden na trh. Nadace Alfa-1 vznikla ze skupin, které se utvořily kolem registrů v centrech NIH, kde byla prováděna sledování v rámci postmarketingové studie. Tyto skupiny se spojily v roce 1991, aby se zaměřily na ochranu pacientů, jejich podporu a vzdělávání. Když Národní institut pro



choroby srdce, plic a krve (National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI) oznámil v roce 1994, že studie končí, protože neexistuje další výzkum v oblasti léčby deficitu alfa-1 antitrypsinu, převzala iniciativu Nadace Alfa-1.

(Zakladatelem byl John Walsh ve spolupráci s Alfa-1 Association pod vedením Susan Stanley a Sandy Lindsey; tyto dvě organizace se spojily v roce 2014).

## ► Jaké jsou hlavní činnosti Nadace Alfa-1?

Vytvořili jsme AlfaNet, neziskovou organizaci, která je zaměřena na vývoj a realizaci komplexních zdravotních programů a soustavné hledání finančních zdrojů pro výzkum, čímž se naplňuje hlavní poslání Nadace Alfa-1. AlfaNet dále navíc vyvíjí metodiku a nástroje k zvýšení a udržení adherence pacientů k léčbě a sama se podílí na klinickém výzkumu. K tomu přistupuje i výchovně-vzdělávací role, protože AlfaNet vydává na doporučení Nadace Alfa-1 materiály, které jsou překládány do devíti jazyků, čímž se stávají dostupné pro širokou komunitu pacientů. Nadace vytvořila největší národní registry pacientů s AATD, shromáždila nejvíce vzorků DNA a tkání, které dává k dispozici k vědeckým a výzkumným účelům. Současně dále pomáhá budovat síť klinických výzkumných center, kterých je nyní již více než 80 po celé USA.

## ► Který výzkumný projekt vás nejvíce zaujal?

Jsem velmi hrdý na to, že jsme podpořili výzkum, který vedl biotechnologické společnosti k vývoji nových terapeutických cílů. Iniciovali jsme například v letech 1998-99 klinické studie, které objasňují vztah deficitu alfa-1 antitrypsinu k jaterním onemocněním. Jedním z významných úspěchů Nadace Alfa-1 je skutečnost, že máme registr s velmi důležitými daty, která mohou být východiskem pro klinické studie. Navíc máme silnou podporu patientské organizace při jednání s nejdůležitějšími institucemi ve Washingtonu D. C. s Kongresem a s organizacemi poskytujícími

služby v americkém zdravotním systému. Komunikujeme s Agenturou pro potraviny a léky (FDA, Food and Drug Administration) a s Národním institutem pro zdraví (NIH, National Institute of Health) o přístupu pacientů k léčbě, o regulačních opatřeních v podobě úhrad léčivých přípravků na AATD. Jsem přesvědčen, že jsme dosáhli značného pokroku i v prosazování našich projektů, z nichž profitují hlavně pacienti. Ještě je před námi úkol zvládnout výzkum a vývoj léků, které ovlivní jaterní formu postižení při AATD. Doufáme, že léčivý přípravek bude dostupný do pěti let.

Podle informací Nadace Alfa-1 je průměrný věk dožití u pacientů s AATD 54 let. Vám je nyní 66. Jak se cítíte?

Jsem na substituční léčbě od roku 1993. Nikdy jsem nekouřil. Byl jsem svědkem utrpení naší matky, která také nekouřila, ale přesto potřebovala oxygenoterapii, aby mohla dýchat. To bylo pro nás velkou motivací. Nechtěli jsme, aby naše rodiny prošly tím samým strádáním. V současnosti jsou mé plicní funkce asi na 34 % normy a potřebuji kyslík, když létám, ve spánku a když cvičím, ale nepotřebuji jej denně. Je mi však jasné, že úspěch v udržení dobré kvality života i jeho délky spočívá v kombinaci zdravého životního stylu, cvičení a substituční terapie.

## Jaké úkoly čekají Nadaci Alfa-1 v budoucnosti?

Za velmi podstatný problém považují přístup pacientů k adekvátní léčbě. Postoj některých oficiálních institucí v USA je otřesný. V mnoha amerických zdravotních pojistných programech si pacienti nemohou dovolit spoluúčast na léčbě svého onemocnění. Z mého pohledu je ignorování potřeb vážně nemocných pacientů kriminálním činem a naší ústřední snahou je podpořit je v prosazování nároků na přístup k existující léčbě. Nadále chceme podpořit aktivity, které povedou oficiální instituce k uznání faktu, že vzácná onemocnění jsou zcela odlišná od běžných chronických chorob. Proto je nezbytné iniciovat klinické studie, které by určily biomarkery AATD a následně podpořily vypracování doporučených postupů, jež by přispěly k zlepšení terapie, a tím i kvality života naší relativně početné komunity pacientů s AATD.

JOHN WALSH, prezident a CEO Nadace Alfa-1

Uveřejněno se svolením časopisu PPTI, The Source, Summer 2015.

### POZNÁMKA REDAKCE:

Substituční léčba AATD je v indikovaných případech v ČR plně hrazena z veřejného zdravotního pojištění. miš

# Vyjádření Evropské lékové agentury

Evropská komise na základě doporučení Výboru pro humánní léčivé přípravky Evropské lékové agentury (EMA) ze dne 25. června 2015 schválila koncem srpna 2015 inhibitor alfa-1 proteázy (Respreeza, výrobce CSL Behring) pro léčbu pacientů s deficitem alfa-1 antitrypsinu (AATD). Při léčbě přípravkem Respreeza dochází k zpomalení rozvoje emfyzému u CHOPN na základě deficitu alfa-1 antitrypsinu. V současnosti je již dostupný na českém trhu.

Respreeza je vysoce čištěný protein získaný z lidské plazmy, který má jako jediný inhibitor alfa-1 proteázy ověřenou účinnost prospektivní, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou klinickou studií (RAPID), kterou uveřejnil prestižní časopis The Lancet. Studie prokázala významné zpomalení úbytku plicní tkáně a omezení progresu emfyzému v důsledku AATD.

Žadatel o registraci tohoto přípravku je společnost CSL Behring, GmbH. Respreeza je k dispozici jako prášek (1000 mg) a rozpouštědlo pro přípravu infuzního roztoku. Účinnou látkou Respreeza je inhibitor alpha1-proteinázy a alfa-1 antitrypsinu (B02AB02). Podáváním inhibitoru alfa-1 proteázy se v plicích obnovuje koncentrace alfa-1 antitrypsinu u pacientů s jeho deficitem.

Alfa-1 antitrypsin má svou roli při inaktivaci určitých látek, jako je například elastáza, která destruuje plicní tkáň.

Po aplikaci inhibitoru alfa-1 proteázy se zpomalí zhoršování plicních funkcí a plicní denzity, což potvrdila studie RAPID.

Mezi nežádoucí účinky přípravku Respreeza patří přecitlivělost nebo alergické reakce. V nejzávažnějších případech se může objevit anafylaktický šok kdykoli v průběhu léčby i bez přítomnosti známek předchozí přecitlivělosti.

## Plné znění indikace

Respreeza je určena pro udržovací léčbu k zpomalení progresu chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) u dospělých s prokázaným těžkým nedostatkem inhibitoru alpha1-proteázy (například genotypů PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pacienti musejí dodržovat léčebný farmakologický a nefarmakologický režim. K léčbě jsou vhodní pacienti s progredující CHOPN, která je verifikována sníženou vitální kapacitou plic (podle minutového plicního objemu, FEV<sub>1</sub>), sníženou tolerancí zátěže (například podle šestiminutového testu chůze) a vysokou frekvencí exacerbací. Léčbu musí indikovat i vést lékař – odborník na léčbu pacientů s deficitem alfa-1 antitrypsinu.

Respreeza EMA/CHMP/76738/2015 Page

miš

# Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHOPN s prokázanou deficiencí alfa-1 antitrypsinu (AATD)

## 1. Úvod

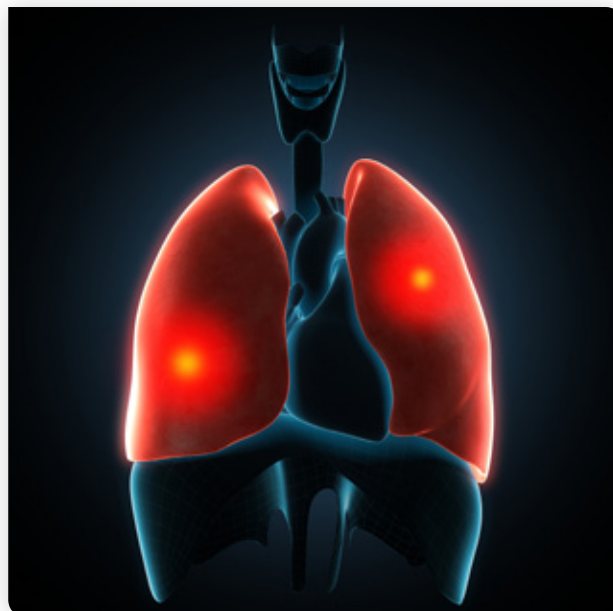
Deficience alfa-1 antitrypsinu (AATD) je dědičnou poruchou, poprvé popsanou v roce 1963, která vzniká důsledkem vrozených defektů alel genu pro alfa-1 antitrypsin, lokalizovaného na chromozómovém segmentu 14q31–32.3<sup>10</sup>. Nejčastější deficiční alelou je PI\*Z, která v homozygotní kombinaci (PI\*ZZ) vede k nízké sérové koncentraci alfa-antitrypsinu (AAT), obvykle pod 0,5 g/l (< 11 μM). Panacelnární plicní emfyzém je nejčastějším klinickým korelátem a nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s AAT deficiencí. Druhou nejčastější komplikací je postižení jater, které se obvykle v dětství projevuje cholestázou se spontánním ústupem v období dospívání. V posledních letech však bylo prokázáno, že cirhóza jater a karcinom jater se může vyskytovat až u 30–40 % dospělých nad 50 let<sup>17</sup>.

AAT je inhibitorem proteáz, jehož sérová koncentrace se pohybuje mezi 1,2–2 g/l. Jeho hlavním úkolem je inhibovat neutrofilní elastázu, enzym, který degraduje elastin, bazální membránu a další součásti extracelulární matrix. AAT patří mezi serinové inhibitory proteáz a v největší míře je syntetizován v hepatocytech. Varianta Z molekuly AAT, nejčastěji spojená s plicním postižením, je charakterizována normální tvorbou a velmi sníženou sekrecí AAT do cirkulace (cca 15 %). 85 % syntetizovaného AAT je blokováno v hepatocytech, v jejichž cytoplazmě (endoplazmatickém retikulu) jsou patrné obrovské PAS pozitivní inkluze<sup>1</sup>.

Isoelektrickými testy (isoelectric focusing) bylo dosud identifikováno kolem 100 genetických variant AAT. Alely byly označeny podle rychlosti, se kterou se molekuly proteinů (varianty AAT) pohybují podle isoelektrického pH gradientu (Z je nejpomalejší). Normální fenotyp je PI\*MM, který se vyskytuje v 94–96 % kavkazské populace<sup>16</sup>.

## 2. Epidemiologie

Vzhledem k nízké frekvenci výskytu fenotypu PI\*ZZ v běžné populaci je obtížné získat relevantní prevalenční data. Celosvětově existuje značná variabilita prevalence AAT deficience. Normální fenotyp PI alel (PI\*MM) se vyskytuje v 94–96 % kavkazské populace, přičemž heterozygotů (PI\*MZ) je přibližně 2–3 %. Deficit AAT byl prokázán i na Dálném východě a v Africe, ale jeho výskyt byl vzácný<sup>5</sup>. V minulosti bylo provedeno několik screeningových studií u novorozenců (za jedno až dvouleté období) a byla zjištěna četnost výskytu fenotypu PI\*ZZ od 1:1600 novorozenců (Švédsko) po 1:5097 (Oregon, USA). Z epidemiologických studií vyplývá, že se prevalence fenotypu PI\*ZZ mezi evropskými



zeměmi značně liší<sup>2</sup>, je vyšší na severovýchodě a pohybuje se od 0,0 % (Island) do 4,5 % (Litva)<sup>6</sup>. Pro Českou republiku žádná data neexistují. Výskyt genu pro S alelu je naproti tomu nejvyšší na Pyrenejském poloostrově (Portugalsko 18,5 %).

Výskyt AAT deficience mezi pacienty s CHOPN je značně variabilní a pro PI\*ZZ se pohybuje mezi 1–4,5 %, výskyt heterozygotů PI\*MZ může dosahovat až 17,8 %.

## 3. Mechanismus onemocnění plic

Vzniku emfyzému plic při AATD je připisována řada mechanismů. Nejčastěji zmiňovaným je nepoměr proteázové-antiproteázové aktivity, která vede k vysoké produkci neutrofilní elastázy a nekontrolované proteolytické aktivitě<sup>9</sup>. Mimoto je však do plic pacientů s AATD přitahováno velké množství neutrofilních leukocytů, které potencují zánětlivé změny na úrovni acinů. Největší odpovědnost v tomto případě nese zvýšená produkce leukotrienu B4 (LTB4), neutrofilního peptidu (HNP) a interleukinu 8 (IL-8) alveolárními makrofágy. Tyto mediátory jsou jen zčásti ovlivněny suplementační terapií. Dalším faktorem, který je odpovědný za chemotaxi neutrofilních leukocytů do plicního intersticia, jsou AAT polymery typu Z a vedou rovněž k jejich aktivaci a zvýšené tvorbě neutrofilní myeloperoxidázy. Tento děj však zůstává substituční terapií neovlivněn.

Zajímavé je zjištění, že kouření cigaret může vést k polymeraci AAT typu Z v plicích. Dalším mechanismem je bio-

mechanické poškození plicních sklípků jejich cyklickým napínáním při dýchání<sup>16</sup>.

#### 4. Klinický význam a diagnostika

AATD predisponuje ke vzniku řady onemocnění, nejčastěji plicního emfyzému, případně bronchiektazií, chronické hepatitidy, cirhóze jater, hepatocelulárnímu karcinomu, panikulitidy a c-ANCA asociované vaskulitidy. Souvislost s ostatními onemocněními (celiakie, kolorektální karcinom, pankreatitida, aneuryzmata mozkových a břišních tepen apod.) není dostatečně prozkoumána<sup>1</sup>.

Plicní emfyzém se typicky objevuje v mladším věku (4. dekáda), je panacinarního typu a disproportionálně postihuje bazální partie plic (na rozdíl od běžného emfyzému kuřáků). Klinické obtíže však nejsou pro diagnózu AATD specifické a pacienti zůstávají často nediagnostikováni, nebo je jim připisována diagnóza jiná (např. astma bronchiale). To je přičítáno přinejmenším částečné reverzibilitě bronchiální obstrukce po aplikaci bronchodilatancia<sup>3</sup>, která se vyskytuje až u 60 % pacientů. Na skiagramu hrudníku je nález odpovídající bazální predilekci emfyzému jen u přibližně pětiny pacientů. Při vyšetření výpočetní tomografií má dokonce jedna třetina pacientů apikální predilekci emfyzému<sup>16</sup>.

Důkazy pro spojení AATD s bronchiektaziemi jsou smíšené, v americkém registru NHLBI byla zaznamenána pouze u 2 % pacientů. Průkaz je však evidentně vázán na četnost použití CT s vysokou rozlišovací schopností (HRCT), kdy průkaz bronchiektazií může dosáhnout až 95 %<sup>13</sup>.



Postižení jater u AATD je vázáno na fenotypy charakterizované polymerací (Z, M<sub>maltonr</sub> S<sub>11yama</sub>), například u nulové varianty není možné. Jeho výskyt je málo prozkoumaný. Z různých studií lze vyvodit, že laboratorní abnormalitu (elevace transamináz) lze detekovat u 12–18 % pacientů fenotypu PI\*ZZ. Riziko vývoje cirhózy může u těchto pacientů dosahovat 30 až 50 %<sup>1</sup>.

Spojení AATD s panikulitidou je velmi vzácné, odhaduje se na 1:1000 pacientů s AATD. Panikulitida je charakterizována bolestivými a secernujícími noduly, které někdy nekrotizují, v 1/3 případů se objevují v místech mechanického poranění kůže.

Spojení AATD s ostatními nemocemi je mnohem méně průkazné a zřejmě klinicky nevýznamné<sup>16</sup>.

Podle dostupných údajů je patrné, že diagnostika AAT deficiencie je nedostatečná. Pátrání po AAT deficienci by mělo být provedeno u následujících skupin pacientů:

1. CHOPN s převahou emfyzému u pacientů mladších 65 let věku
2. CHOPN s převahou emfyzému u pacientů bez expozice rizikovým faktorům (kuřácká anamnéza < 20 balíčkových)
3. CHOPN s převahou emfyzému s predilekcí v oblasti dolních laloků plic
4. Bronchiektazie nezjištěné etiologie (při vyloučení cystické fibrózy, primární ciliární diskinezí, dysgamaglobulinémie apod.)
5. Jinak neobjasněné jaterní onemocnění
6. Nekrotizující panikulitida
7. Rodinná anamnéza kteréhokoliv onemocnění uvedeného výše

Screening pacientů se provádí měřením hladiny AAT v krvi, je-li hladina nižší než 1,0 g/l, je indikována fenotypizace (isoelektricky) či genotypizace (amplifikační DNA metody)<sup>11</sup>. Měření hladiny AAT v krvi je všeobecně dostupné biochemické vyšetření, a proto je může indikovat jakýkoliv lékař. Je-li zjištěna hladina AAT v rozmezí 0,5–1,0 g/l, je doporučena konzultace pacienta v centru pro AATD. Je-li změřená hladina AAT pod 0,5 g/l, pacient by měl být odeslán do centra pro AATD ke zvážení suplementační terapie.

## 5. Přirozený průběh CHOPN na podkladě AATD

Pacienti s CHOPN na podkladě AATD mají akcelerovaný pokles  $FEV_1$  v čase, který je obvykle rychlejší než u pacientů s obvyklou CHOPN, a dosahuje až 300 ml/rok. Rychlejší pokles je predikovatelný kouřením, mužským pohlavím, bronchiální hyperreaktivitou, příznaky chronické bronchitidy, mladším věkem a hodnotami  $FEV_1$  mezi 35 a 79 % normy<sup>3,7</sup>.

Nejčastější příčinou úmrtí je respirační selhání (45–72 % případů), následované jaterní cirhózou (10–13 % případů)<sup>4</sup>. U nekuřáků fenotypu  $PI^*ZZ$  je tento poměr více nakloněn k jaterní cirhóze (45 %: 28 % případů)<sup>16,17</sup>.

V registru NHLBI byly identifikovány následující faktory, které byly spojené s vyšším rizikem úmrtí pacientů: vyšší věk, nižší vzdělání, nižší  $FEV_1$  (% normy), stav po transplantaci plic a nepodávání substituční terapie. Pacienti fenotypu  $PI^*ZZ$  s normálními plicními funkcemi a heterozygotní pacienti mají prognózu srovnatelnou se zdravou populací, pakliže nikdy nekouřili<sup>17</sup>.

## 6. Terapie pacientů s CHOPN na podkladě AATD

Pacienti s CHOPN na podkladě AATD by měli být léčeni stejně jako pacienti s obvyklou CHOPN. Léčba by měla zahrnovat všechny modalit, včetně intervence k zanechání kouření, vakcinace, farmakoterapii (zejména bronchodilatační léčba), dlouhodobá domácí oxygenoterapie u chronicky hypoxemických pacientů (podle platného doporučení) a nefarmakologické postupy s důrazem na program ambulantní plicní rehabilitace. Vzhledem k tomu, že se jedná většinou o pacienty středního věku, jsou po dosažení indikačních kritérií obvykle zařazeni k transplantaci plic. Jedinou výjimkou jsou chirurgické volum redukční operace plic (LVRS), které mají u této skupiny pacientů velmi malý a krátkodobý efekt a mohou prognózu pacientů s AATD dokonce zhoršit<sup>1</sup>. Na základě dostupných dat se nelze domnívat, že by bronchoskopické LVRS měly mít lepší efekt, než chirurgické LVRS. Exacerbace onemocnění se léčí shodně, bez ohledu na AATD<sup>16</sup>.



## 7. Specifická léčba pacientů s CHOPN na podkladě AATD

Specifickou léčbou se rozumí pravidelné podávání purifikovaného inhibitoru alfa-1 proteázy ( $A_1$ -PI) vyrobeného z lidské plazmy a doposud je určeno pouze pro pacienty s CHOPN na podkladě AATD.

Suplementační podávání  $A_1$ -PI vede ke zvýšení jeho plazmatické hladiny a zvýšení koncentrace  $A_1$ -PI v plicní tkáni. Z klinického pohledu vedlo podávání  $A_1$ -PI pacientům s CHOPN na podkladě AATD podle nekontrolovaných observačních studií ke zpomalení rychlosti poklesu  $FEV_1$  a snížení mortality<sup>18,19</sup>. Největší efekt byl prokázán u pacientů se středně těžkým stupněm obstrukční ventilací poruchy s  $FEV_1$  v rozmezí mezi 30 a 60 % náležitých hodnot.

Podávání  $A_1$ -PI pacientům s  $FEV_1 < 30$  % poskytuje menší prospěch<sup>18</sup>. V některých studiích byl prokázán i příznivý efekt na snížení počtu exacerbací. Teprve nedávno byly publikované výsledky dvou randomizovaných, dvojitě slepých studií, které prokázaly zpomalení změn denzity plicní tkáně zjišťované pomocí CT plic. V těchto studiích sice nebyly potvrzeny výsledky dříve publikovaných observačních studií, zřejmě z důvodu nedostatečného počtu zařazených pacientů<sup>15</sup>. Dosud neexistuje dostatek důkazů podporujících podávání  $A_1$ -PI u pacientů s CHOPN na podkladě AAT deficeience, kteří podstoupili transplantaci plic, a proto není doporučováno.

K substituční léčbě jsou indikováni pacienti s CHOPN na podkladě AATD<sup>1,16</sup>:

- a) kteří mají  $FEV_1$  v rozmezí 30–60 % normy,
- b) jejichž hladina AAT je pod 0,5 g/l,
- c) jsou nekuřáky (s objektivní verifikací).

Substituční léčba je v České republice dostupná od roku 2007. Jde o velmi nákladnou léčbu, její cena se u průměrného pacienta pohybuje okolo 2 milionů Kč/rok, a proto podléhá přísné regulaci. Je podávána jen ve zdravotnických centrech k tomu určených (v době vydání tohoto doporučení existuje jediné centrum v ČR, na Pneumologické klinice 1. LF UK v Thomayerově nemocnici v Praze). Léčbu lze podat buď v rámci domluvených limitů na centrovou léčbu, případně po schválení příslušnou zdravotní pojišťovnou.

Někteří výrobci doporučují před zahájením podávání  $A_1$ -PI provést (pře)očkování pacienta proti hepatitidě typu A a B.

$A_1$ -PI je obvykle dodáván v podobě prášku pro přípravu infuzního roztoku s rozpouštědlem a podává se v pomalé intravenózní infuzi v pravidelných intervalech tak, aby jeho hladina neklesla pod úroveň, která je všeobecně považována za protektivní. Tato hranice byla stanovena na 0,5 g/l. Je proto logické, že pacienti se spontánní hladinou AAT nad 0,5 g/l jsou považováni za přirozeně chráněné a substituční léčba u nich není indikována.

Standardním intervalem k podávání suplementační terapie je jeden týden v dávce 60 mg  $A_1$ -PI/kg hmotnosti pacienta. Podle NHLBI registru byla doporučována i varianta podávání 250 mg  $A_1$ -PI/kg hmotnosti v intervalu jednou za měsíc<sup>18</sup>, ale podle nedávné studie nebylo dosaženo udr-



žení požadované protektivní hladiny AAT v krvi u většiny pacientů. Za možnou variantu lze akceptovat podávání A-1 PI v dávce 120 mg/kg hmotnosti jednou za 14 dnů<sup>14</sup>.

V každém případě je nutné kontrolovat hladiny AAT těsně před druhou aplikací a pak jednou za tři měsíce (těsně před následujícím podáním substituční dávky A-1 PI).

## 8. Sledování pacientů s CHOPN na podkladě AATD (povinné pro pacienty na substituční terapii)

Podávání suplementační terapie vyžaduje pečlivé sledování pacientů v pravidelných intervalech. Klinické sledování je stejné jako u pacientů s obvyklou CHOPN: klinická kontrola, fyzikální vyšetření, včetně měření  $\text{SpO}_2$  (případně krevních plynů při hodnotě  $\text{SpO}_2$  pod 92 %, hodnocení příznaků podle dotazníku CAT a stupnice mMRC, spirometrie s odstupem každých tří měsíců. Při zahájení terapie a každý následující rok je provedeno měření nepřímo měřitelných plicních objemů a kapacit bodypletyzograficky a měření transferfaktoru plic pro oxid uhelnatý ( $\text{TL}_{\text{CO}}$ ). Na začátku léčby a jednou za dva roky pacienti podstupují zátěžová vyšetření (optimálně pomocí spiroergometrie s měřením mechanické limitace ventilace a efektivity ventilace) a CT vyšetření hrudníku s kvalitativním hodnocením denzity plicní tkáně pomocí speciálního softwaru.

Na počátku a následně každé dva roky se provádí kontrola krevního obrazu, jaterních transamináz a sonografie epigastria, případně další vyšetření podle klinické potřeby.


Efekt léčby se hodnotí primárně podle změny denzity plicní tkáně<sup>8,12,15</sup> a symptomů (CAT, mMRC), dále pak podle parametrů funkce plic, včetně tolerance fyzické zátěže.

Pacient s fenotypem  $\text{PI}^*\text{ZZ}$  s normálními plicními funkcemi a heterozygotní pacienti (pakliže jsou nekuřáky) jsou sledováni alespoň v pětiletých intervalech. Jsou u nich prováděna stejná vyšetření, jak uvedeno výše, s výjimkou CT vyšetření plic.

*MUDr. Jan Chlumský, Ph.D.  
Centrum pro dospělé pacienty s CHOPN  
na podkladě deficitu AAT  
Pneumologická klinika 1. LF UK  
Thomayerova nemocnice, Praha  
jan.chlumsky@ftn.cz*

### Literatura:

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2003; 168:(7)818-900.
2. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of  $\text{PI}^*\text{S}$  and  $\text{PI}^*\text{Z}$  alleles of  $\{\alpha\}$ 1-antitrypsin deficiency in European countries. Eur Respir J 2006; 27:(1)77-84.
3. Dawkins PA, Dawkins CL, Wood AM, Nightingale PG, Stockley JA, Stockley RA. Rate of progression of lung function impairment in  $\{\alpha\}$ 1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2009; 33:(6)1338-1344.
4. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in  $\{\alpha\}$ 1-antitrypsin deficiency. Thorax 2003; 58:(12)1020-1026.
5. de Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Estimated numbers and prevalence of  $\text{PI}^*\text{S}$  and  $\text{PI}^*\text{Z}$  deficiency alleles of  $\{\alpha\}$ 1-antitrypsin deficiency in Asia. Eur Respir J 2006; 28:(6)1091-1099.
6. de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of alpha 1-antitrypsin deficiency alleles  $\text{PI}^*\text{S}$  and  $\text{PI}^*\text{Z}$  worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes  $\text{PI}^*\text{MS}$ ,  $\text{PI}^*\text{MZ}$ ,  $\text{PI}^*\text{SS}$ ,  $\text{PI}^*\text{SZ}$ , and  $\text{PI}^*\text{ZZ}$ : a comprehensive review. Therapeutic Advances in Respiratory Disease 2012; 6:(5) 277-295.
7. DeMeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, et al. Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Thorax 2007; 62:(9)805-812.
8. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in  $\{\alpha\}$ 1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2009; 33:(6)1345-1353.
9. Gooptu B, Ekeowa UI, Lomas DA. Mechanisms of emphysema in  $\{\alpha\}$ 1-antitrypsin deficiency: molecular and cellular insights. Eur Respir J 2009; 34:(2)475-488.
10. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, Vogelmeier C, Kozminski T, Welte T. The discovery of  $\{\alpha\}$ 1-antitrypsin and its role in health and disease. Respiratory Medicine 2011; 105:(8)1129-1139. 0954-6111.
11. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardi R, Rodriguez-Frias F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe  $\{\alpha\}$ 1-antitrypsin deficiency in three European centres. Eur Respir J 2010; 35:(5) 960-968.
12. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in  $\{\alpha\}$ 1-antitrypsin deficiency. Thorax 2006; 61:(6)485-490.
13. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and Impact of Bronchiectasis in  $\{\alpha\}$ 1-Antitrypsin Deficiency. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176:(12)1215-1221. Notes: 10.1164/rccm.200703-489OC
14. Soy D, de la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. Thorax 2006; 61:(12)1059-1064.
15. Stockley R, Parr D, Piitulainen E, Stolk J, Stoel B, Dirksen A. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. Respiratory Research 2010; 11:(1)136 1465-9921.
16. Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of alpha 1-Antitrypsin Deficiency. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2012; 185:(3)246-259.
17. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson J-A, Piitulainen E. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency ( $\text{PI}^*\text{ZZ}$ ). Thorax 2008; 63:(12)1091-1095.
18. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV<sub>1</sub> Decline in Individuals with Severe Deficiency of alpha-1-Antitrypsin. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1998; 158:(1)49-59.
19. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. European Respiratory Journal 1998; 11:(2)428-433



# Studie RADPID odstartovala uvedení přípravku Respreeza na evropský trh



Prestižní časopis Lancet uveřejnil v roce 2015 výsledky studie s lidským inhibítozem alfa-1 proteázy u pacientů s deficitem alfa-1 antitrypsinu.

Výsledky studie RAPID společnosti CSL Behring, která je dosud nejrozsáhlejším kontrolovaným klinickým hodnocením u pacientů s deficitem alfa-1 antitrypsinu (AATD), prokazují, že léčba inhibítozem alfa-1 proteázy (A<sub>1</sub>-PI) může zpomalovat progresivní úbytek plicní tkáně, k němuž u těchto kriticky nemocných pacientů dochází. Podle zjištění ze studie RAPID (randomizované, placebem kontrolované klinické studie substituční léčby při deficitu inhibitoru alfa-1 proteázy), která byla publikována v časopise Lancet, vykazovali pacienti s AATD léčení inhibítozem alfa-1 proteázy (Respreeza EU, Zemaira USA) v porovnání s pacienty na placebo nižší roční míru poklesu denzity plicní tkáně, jejíž měření se provádělo pomocí CT hrudníku v plném nádechu.

## Design studie a její výsledky

Studie RAPID představuje multicentrické, dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované klinické hodnocení s paralelními skupinami porovnávací účinnost a bezpečnost terapie inhibítozem alfa-1 proteázy s placebem u pacientů s emfyzémem, který vznikl v důsledku AATD. Účastníky studie bylo 180 nekuřáků ve věku 18 až 65 let, kteří byli randomizováni k intravenózní léčbě A<sub>1</sub>-PI 60 mg/kg jednou týdně, nebo k podávání placeba.

Cílem studie RAPID bylo prokázat účinnost a bezpečnost inhibitoru alfa-1 proteázy CSL Behring. Podle předem stanoveného protokolu byl primárním cílem úbytek plicní tkáně za 24 měsíců měřený CT jako sledování rozvoje emfyzému. Jako kombinovaný parametr účinnosti byla hodnocena roční míra úbytku denzity plicní tkáně a současně pokles celkové vitální kapacity plic (TLC) a funkční reziduální kapacity (FRC).

Roční míra úbytku denzity plicní tkáně a poklesu TLC a FRC (kombinovaný parametr) nevykazovala u léčené skupiny v porovnání se skupinou dostávající placebo statisticky významný rozdíl. Avšak výsledky prokázaly u aktivně léčených pacientů statisticky významnou redukci progresu úbytku plicní denzity (o 34 procent v porovnání s placebem) při vyšetření CT při plném nádechu.

Výskyt závažných nežádoucích účinků u obou skupin nevykazoval statisticky významný rozdíl. Ve skupině s A<sub>1</sub>-PI došlo k jednomu úmrtí, ve skupině s placebem došlo ke třem úmrtím.

## Citujeme z publikace The Lancet

„Závažný nedostatek AAT souvisí s vysokým rizikem vývoje emfyzému, tedy určité formy chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), a může mít významný dopad na každodenní život a očekávanou délku života. Podle posledních dat z registru postihuje emfyzém 54 procent pacientů s diagnózou deficitu alfa-1 antitrypsinu.

Doba od nástupu prvních plicních příznaků do stanovení správné diagnózy trvá průměrně více než sedm let. Téměř polovina (43 procent) pacientů přitom před určením diagnózy navštíví nejméně tři lékaře. Přibližně u 90 procent osob s AATD není toto postižení diagnostikováno, nebo se u nich předpokládají jiné potíže, například astma nebo CHOPN související s kouřením.“

## O přípravku Respreeza

**Respreeza** je vysoce purifikovaný lidský inhibitor alfa-1 proteázy. Společnost CSL Behring usiluje o schválení této léčby A<sub>1</sub>-PI na celém světě. V současnosti je Respreeza schválena jak v EU, tak v ČR, která patří současně s Německem a Slovenskem k prvním státům EU, kde je tento přípravek již dostupný. A<sub>1</sub>-PI je indikován pro chronickou augmentační a udržovací léčbu u dospělých s deficitem alfa-1 antitrypsinu, u nichž došlo ke klinickým známkám plicního emfyzému.

Přípravek Respreeza je kontraindikován u pacientů se závažnou systémovou reakcí na tento přípravek nebo na protein A<sub>1</sub>-PI, včetně anafylaxe v anamnéze. V důsledku rizika závažné alergické reakce je přípravek Respreeza kontraindikován rovněž u pacientů s deficiencí imunoglobulinů A s přítomností protilátek proti IgA.

*miš*



# CSL Behring, společnost jejíž produkty zachraňují životy

Již před sto lety, kdy vznikaly základy společnosti, bylo zakladatelem Emilem von Behringem, prvním nositelem Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu vysloveno ústřední motto: „Naší hlavní snahou je zachraňovat životy a zlepšovat kvalitu života pacientů.“ A to se již sto let neustále se vyvíjející společnosti CSL Behring daří.

Produkce společnosti se historicky zaměřuje na výrobu přípravků z lidské plazmy a na léčbu vzácných onemocnění, jejichž nositelé by bez substituční terapie nepřežili. Speciální skupinou je léčba život ohrožujícího krvácení (traumatického, perioperačního i peripartálního). Významnou součástí společnosti jsou výzkumné a vývojové laboratoře, které daly světu například vakcínu proti lidskému papilomaviru, vakcíny proti chřipce a vyvíjejí další velmi perspektivní přípravky. V posledních letech přibýlo k výrobním technologiím i genetické inženýrství, které umožnilo vývoj pokročilých rekombinantních přípravků, které v určitých indikacích představují alternativu k přípravkům vyrobeným z plazmy.

Při výrobě plazmatických přípravků je pro CSL charakteristická snaha o maximální bezpečnost a eliminaci všech potenciálních rizik přenosu infekčních agens. Proto jsou vyšetřováni nejen dárce plazmy, ale průběžně je kontrolován i pool, který vstupuje do separačního a filtračního procesu.

Protože Faktory pro život – Kapitoly z pneumologie jsou prvním časopisem této řady, rádi bychom představili nejdůležitější segmenty produkce CSL Behring.

## Hematologie

Hemofilie A a B jsou vzácná, gonozomálně recesivní onemocnění, vázána na chromozom X. Onemocní jen chlapci, ženy jsou skrytými přenašečkami. Je krajně nepravděpodobné, že se sejdou dvě vadné alely chromosomu X v jedné buňce. Cílem léčby vrozených poruch koagulace je především zabránit krvácení, a to především do mozku a kloubů. Kloubní hemoragie mívají až těžce invalidizující důsledky. V Českém hemofilickém registru je sledováno 1 251 osob (2014) s jakoukoli vrozenou poruchou krevní srážlivosti.



Pro substituční léčbu poruch krevní srážlivosti nabízí CSL Behring v ČR:

- Helixate NexGen (rekombinantní koagulační faktor VIII) pro terapii hemofilie A,
- Mononine (plazmatický lidský koagulační faktor IX) je určen k terapii hemofilie B,
- Haemate P (komplex plazmatického lidského koagulačního faktoru VIII a von Willebrandova faktoru) se používá k substituční léčbě von Willebrandovy choroby. Jde sice o nejčastější krvácivou chorobu, postiženy mohou být i ženy, ale jen u malé části postižených je defekt von Willebrandova faktoru tak závažný, že vyžaduje trvalou substituci.

## Imunologie

Primární imunodeficiencie (PID) a běžné variabilní imunodeficiencie (CVID) jsou zpravidla taktéž geneticky podmíněné choroby, které se vyznačují častými infekcemi, těžkým průběhem infekčních onemocnění a nezdá se přidávají další (například autoimunní) nemoci. Pro tyto ohrožené pacienty CSL vyrábí několik imunoglobulinů. V poslední době se však indikace imunoglobulinů rozšířily na několik desítek diagnóz, včetně neurodegenerativních onemocnění.

- Hizentra je 20% lidský imunoglobulin k subkutánnímu podání (SCIG).
- Privigen je 10% lidský imunoglobulin k intravenóznímu podání (IVIG).

Další léky v imunologických indikacích

- Rhophylac je lidský anti-D globulin, který se podává ženám v profylaxi hemolytické nemoci plodu a novorozence pro Rh inkompatibilitu.

- ▶ Berinert je inhibitor lidské C1-esterázy k léčbě a profylaxi hereditárního angioedému.

### Intenzivní péče

- ▶ Alburex 20 je roztok obsahující 200 g/l celkové bílkoviny, z níž alespoň 96% je lidský albumin.
- ▶ Kybernin představuje koncentrát lidského antithrombinu III.
- ▶ Heamocomplettan je plazmatický přípravek s lidským fibrinogenem, který se používá při vrozené afibrinogenémii, ale častěji pro léčbu i prevenci život ohrožujícího krvácení, protože to je právě fibrinogen, který se jako první z koagulačních faktorů při krvácení spotřebuje.

### Pneumologie

- ▶ Respreeza – inhibitor alfa-1 proteázy, které je věnován celý obsah těchto faktorů pro život.

Marta Šimůnková

## Emil von Behring – zakladatel CSL Behring a první nositel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu

Za vznikem dnešní světové farmaceutické společnosti CSL Behring stojí německý lékař a vědec Emil von Behring, jenž je považován za zakladatele imunologie a sérologie. Za svůj objev séra proti záškrtu, tedy nemoci, která si ve své době pro svou téměř neléčitelnost vysloužila název „dětský anděl smrti“, získal jako šestačtyřicetiletý v roce 1901 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu. Byla to historicky první Nobelova cena v tomto oboru. Vědci, kteří o udělení této nejprestižnější ceny rozhodli, ocenili kromě samotného výzkumu

i to, že do něj Behring investoval značné vlastní prostředky. Vědec byl ve stejném roce povýšen do šlechtického stavu – mohl si tedy před své příjmení psát šlechtický titul von. V roce 1904 Emil von Behring pak firmu Behring – Werke, která se zabývala vývojem sér a vakcín. Položil tak základy podniku později nazývanému Behring – Werke AG. Firma se dále rozvíjela a dnes má pod názvem CSL Behring pobočky v řadě států světa.

miš



Biotherapies for Life™ **CSL Behring**



# CSL Behring

## Léčba vzácných onemocnění je naší prioritou

CSL Behring je jednou z nejvýznamnějších společností zabývajících se výzkumem, vývojem a výrobou léčivých přípravků pro terapii vzácných a vážných onemocnění, čímž přispívá ke zvýšení kvality života nemocných. Stoletá tradice vysoké kvality a bezpečnosti je východiskem pro současné široké portfolio plazmatických a rekombinantních přípravků, které se používají v:

Imunologii • Pneumologii • Hematologii • Anesteziologii a resuscitaci

Naším záměrem je nadále vyvíjet nové účinné přípravky a zůstat na předních pozicích v oblasti léčby vzácných a vážných onemocnění. Naším heslem je „Biotherapies for Life“, protože mezi našimi léky jsou i takové, které život zachraňují.