

Konference Parent Project Onlus

Řím, 21.-23.2.2014

Pátek 21.02. 2014

Mítink UPPMD (United Parent Projects Muscular Dystrophy), Elizabeth Vroom

- hlavní cíl: hledat způsoby jak zajistit spolupráci rodičovských organizací s farmaceutickými firmami tak, aby se k dětem dostaly léky a klinické studie co nejrychleji
- v r. 2000 začali spolupráci s farmaceutickými firmami v USA, pak Holandsko, AFM ve Francii (i pro jiné typy dystrofií), UK, Německo, Itálie, atd.
- dále: zajistit kvalitní péči: informace, přístup k péči, zacházet opatrně s nadějí – zachovat ji, ale nedávat falešnou
- aby se dětem dostávaly nové, ale testované léky
- pomůcky pro mobilitu
- v Holandsku napsali knihu o vzdělání a kognitivních schopnostech chlapců
- pro organizaci mohou pracovat i jiní dobrovolníci než rodiče dětí s DMD/BMD, takzvaní „associate members“
- otázka, jakou roli ve spolupráci s farma firmami mají rodiče – nemá moc smysl klepat na každé dveře a místo emocí raději argumentovat daty, studiemi

Francie, AFM

- existuje od r.1987
- podporuje 4 laboratoře zabývající se genovými terapiemi a kmenovými buňkami
- 900 zaměstnanců, statisíce dobrovolníků, 500 vědeckých projektů ročně, snaží se spolupracovat na celosvětové úrovni, aby se neopakovaly pokusy na více místech na světě

USA, PPMD, Holly Peay

- několik tisíc členů
- pracují na tom, aby se urychlil výzkum a jeho výsledky byly dostupné všem
- podařilo se jim dostat se celoamerického registru pro velké zdravotní pojišťovny, sdílení dat

UK, Action Duchenne

- 90 000 euro na databázi, ale nefungovalo to, protože o ní nemluvili s těmi správnými lidmi
- hledají dobré projekty kdekoli na světě, do kterých by dali peníze – smyslem je, aby se všichni poučili z chyb na předešlých projektech

Rumunsko, Parent Project

- mají vlastní databázi
- loni stanovili standardy péče, podařilo se jim sdílet svoje informace se studenty univerzit, především medicíny

Španělsko, Duchenne Parent Project

- nesnadný přístup ke specializovaným centrům
- mají mnoho databází, které spolu ale nespolupracují a moc nefugují

Brazílie

- existuje 14 let
- předsedající jejich organizace je lékařka a zároveň matka 24letého chlapce s DMD
- 1400 členů na FB
- je hodně malých, izolovaných organizací, které moc nespolupracují
- organizace jsou závislé na státu, protože je málo sponzorů

Polsko

- od r. 2009
- registr pacientů ve spolupráci s neurologickým oddělením univerzity
- dělají workshopy pro fyzioterapeuty
- dělají výlety k moři, kde se setkávají pacienti a jejich rodiny mezi sebou
- spolupracují s fórem pro vzácné nemoci

Řecko

- vznikl teprve před 8 měsíci, vzhledem k ekonomické krizi není jednoduché získat peníze
- spolupracují s MDA
- potřebují sjednotit informační tok

Izrael

- od r. 2010
- ve spolupráci s UPPMD přeložili základní materiály, zřídili webové stránky
- zjistili, že se mnoho lékařů na Duchenne nespécializuje
- spolupracují s PTC a GSK na výzkumu
- bojují proti rigidnímu přístupu silně věřících obyvatel

Itálie, Parnet Project

- 500 rodin

Libanon

- lidé z jeho okolí věří spíše pohádkám, legendám, ne vědeckým informacím
- potřebují trochu pomoci, aby pak sami mohli pomáhat ostatním

Holandsko

- dokážou vybrat mezi 1 a 1,5mio eur na výzkum
- vědí jak jednat s firmami, jak shánět peníze na výzkum a jak peníze smysluplně rozdělovat dál
- 2009 navázali spolupráci s European Medicine Agency
 - cíl conditional approval
 - rozhodovat se na základě vědecky podložených dat, ne emocí
 - proto je potřeba sbírat data a argumentovat jimi
 - požadavek sjednotit „guidelines“ v USA + Izrael (FDA) a v Evropě (EMA), Austrálie

USA

- kolik rizika chtějí rodiče vzít na sebe?
- jaké cíle výzkumy slibují?
- má význam, aby rodiče vyprávěli na FDA své příběhy? Ne na všechny to funguje, někteří se raději dívají stranou. Proto vymysleli návod (na jejich webovkách „puting patients first“), jak urychlit přístup k KT
- podívali se na to, jak s daty zachází FDA
- FDA je jim teď více nakloněná

Eurordis

- rodiče se podílejí na bodech výzkumu, proto by měli být bráni jako partneři
- materiály k dispozici
- komise sestavená z vědeckých a lékařských specialistů, ale i z pacientů a farmaceutů, která se schází a schvaluje
- Summer School pro vzácné choroby
- on-line training, prezentace, statistiky, metodologie, případové studie, etika
- EUPATI – akademie pro rodiče
- pacient/rodiče znají nemoc nejlépe, znají nejlépe potřeby, kdo z pečujícího týmu je opravdu dobrý, vědí, co od péče očekávat a jaké jsou její slabiny
- rodiče by měli mluvit s politiky, s lékaři, ne v období krize a pod tlakem, ale jemně nastartovat dialog
- 8.-10.05. 2014 konference o vzácných chorobách v Berlíně
- na webu jsou regionální pobočky a specializované komise
<http://www.eurordis.org>

Biomarkery (Annemieke Aartsma-Rus)

- je potřeba se shodnout na obecně platných měřících
- biomarkery jsou jiné pro diagnostiku, jiné pro terapii, atd.
- zvýšená hladina CK není specifická pro DMD, pro potvrzení je potřeba genetické testy
- prognostické biomarkery – SNP – výsledek zánětlivé reakce (reakce na rozpad svalových buněk: osteopontin, LTBP4)
- nutno si vybrat, na které geny se soustředit (zánět, fibróza, svalová kontrakce)
- terapeutické biomarkery: dobrá definice pacientů, farmakodynamické biomarkery
- přestože lék účinkuje, je třeba sledovat jednotlivé části procesu
- „surrogate endpoints“ (~náhradní kritéria) jaká by si přáli (minimálně invazivní, korelace se závažností onemocnění, schopnost rozlišit zdravého a nemocného s DMD)
- například schraňují sérum u pacientů, mají longitudiální podklady
- není možné sdílet data naprosto volně např. s farma firmou

PTC Therapeutics

- nedávno spustilo program pro SMA, zatím probíhá I. kolo KT na zdravých dobrovolnících: Turecko, Izrael, Skandinávie, Šanělsko, Itálie
- „conditional approval“ (podmíněné schválení) – je udělováno pro život ohrožující nemoci, pro použití v kritické situaci, pro vzácné choroby – je potřeba CMA (conditional marketing authorisation – podmíněné rozhodnutí o registraci)

- od konce roku 2012 představují Ataluren neurologům a vysvětlují jak funguje, to ve spolupráci s DMD komunitou, v lednu 2014 rozhodnutí [EMA](#), že ještě nedostanou povolení. Ale podařilo se zvýšit povědomí o nemoci a existenci genetických léků.
- požádali o znovuotevření, výsledky budou v IIIQ 2014
- hlasuje 36 členů z Evropy, musí být prostá většina pro, ČR má 2 zástupce

Projekt ACT DMD Ataluren

- největší výzkum v historii terapie Duchenne
- 220 chlapců, studie trvá rok od přijetí posledního pacienta
- Podmínky pro přijetí:
 - 7-16 let
 - steroidy nejméně 6 měsíců
 - 6MWT větší než 150m, ne více než 80% toho, co by byl schopen ujít zdravý vrstevník
- účast na studii vyžaduje:
 - informovaný souhlas
 - testy 2 týdny před startem
 - užití léku třikrát denně, bere se 48 týdnů
 - návštěva lékaře po 8mi týdnech
 - PTC hradí výlohy spojené s účastí na KT, tzn. i cestu do ciziny, pokud mluví Aj/Nj nebo lokální jazyk
 - informace na www.clinicaltrials.gov nebo www.ptcbio.com jsou i v češtině
 - dotazy směřovat na Diane Goetz

Global DMD Awareness Day

- můžeme si vzít příklad z Rare Disease Day , je vždy 28.2., letos byl po sedmé
- můžeme se přidat pod záštitou neuromuskulárních nemocí
- můžeme tím pomoci najít nové pacienty, přinést peníze, různé cíle každý rok
- PTC chce podpořit vzdělávání skrze UPPMD, na rozjezd kampaně – tady je třeba, aby rodiče zvážili, zda by spojením s jednou konkrétní firmou neztratili nezávislost
- Elisabeth Vroom vytvoří uzavřenou FB skupinu, která se dohodne v nejbližší době na podobě Global DMD Awareness Day

Prosensa

- jako u jiných vzácných chorob je malá základna pro KT
- GSK jim vrátila v lednu 2014 práva na Drisapersen, malá společnost může lépe komunikovat s pacienty, ujasnit míru jejich naděje, kterou do léku vkládají
- překážky: kandidáti vhodní pro KT jsou rozptýlení
- Prosensa potřebuje dostat data od GSK, potřebuje nový souhlas ošetřujících lékařů a jejich spolupráci
- ve spolupráci s PTC natočili video pro schvalovací orgány aby si udělali obrázek o DMD, protože je potřeba, aby věděli, o čem vlastně rozhodují (je na www.treatdmd.com)
- v různých zemích to trvá různě dlouho než úřady schválí začátek KT
- není snadné dělat výzkumy vzácné nemoci, protože je to malá skupina, rozestá po celém světě, přičemž péče v každé zemi se od sebe navzájem dost liší
- proto je potřeba mít kvalitní registr a spolupracovat s farma firmami

- Claire z Prosensa spolupracuje s patientskými organizacemi a je ochotná odpovídat na otázky od pacientů a jejich rodičů

Italfarmaco Group

- firma je v několika evropských i mimoevropských zemích
- testují Givinostat (HDAC inhibitor), jsou ve fázi II.
- je dobře snášen (i u juvenilní artritidy na kterou se používá)
- zkoušen na 20 dětech s DMD, vedl. účinky: nevolnosti, zvracení, průjem, přechodné snížení počtu krevních destiček
- teď chtějí potvrdit výsledky histologicky a podle parametrů 6MWT, NSAA, PUL
- kritéria: 7-10 let, ambulantní, 250m 6MWT, steroidy nejméně 6 měsíců, data na 6MWT aspoň 6 měsíců historie
- tři dávkování, nejvyšší dávkování zastaveno pro snížení počtu krevních destiček (které se ale zas vytvoří)
- konec výzkumu bude v červenci, výsledky v říjnu 2014, pokud se to povede, půjdou příští rok do další fáze, včetně dalších zemí
- PP jim pomohl v počáteční fázi tím, že jim poskytl registr, pak při samotném KT svou podporou, mají teď lepší podporu ze stran nemocnic

Sarepta Therapeutics (US)

- Léčba pomocí modifikací RNA
- Eteplirsén:
 - vsazuje do RNA neutrální část, která ji činí stabilní vůči jiným RNA v těle
 - je to první jejich lék v KT (120 týdnů, jednání s FDA)
 - ostatní (exony 45, 53, 50, 44) jsou v preklinické fázi, další (52, 55, 8 ve fázi hledání vhodných sekvencí)

Další informace:

- Role rodičovských organizací se často pohybuje na hranici střetu zájmů !
- Plán: vytvořit uzavřenou FB skupinu pro rodičovské organizace
- standardy péče: identifikovat, co potřebují firma, jaká mají kritéria, v čem jim pacienti mohou vyjít vstříc (jen pár klíčových požadavků – např. kdy zavádět terapii steroidy)
- účast na studiích se může osvědčit jako motivace pro sjednocení standardů péče
- vysvětlit úřadům, které o pacientech a výzkumech rozhodují, co nemoc přináší, zvýšit povědomí
- Eurordis charter: rodiče a pacienti by si měli být vědomi toho, že přinášejí firma firmám hodnotu, zkušenosti, informace, jsou tedy partnerem
- Global DMD Awareness Day – možnosti, rodiče by si měli rozhodnout, jestli by souhlasili s tím, že tento den bude sponzorovat jen jedna určitá firma (PTC), jak si uchovat nezávislost a důvěryhodnost
- e-learning se musí zvážet jestli se vyplatí
- sdílení nejnovějších informací o nemoci, péči a výzkumu
- program Erasmus Plus sponzoruje výměnu vzdělání

14:40 – 16:00 DBMD Clinical Management 0-14 years

Standardy péče

- v roce 2010 publikovány guidelines, na www.treat-nmd.eu
- je nutné je upravovat v návaznosti na nové poznatky (neurologie, fyzioterapie, atd.)

Klinická diagnóza, Tiziana Mongini

- role praktického lékaře je v tomto okamžiku nejdůležitější
- musí být schopen učinit předpoklad diagnózy, podezření
- předpokládá to jeho zkušenosti, vědomosti a správný přístup stejně jako u jiných vzácných onemocnění, aby se diagnostika a léčba mohly zahájit včas
- vysoká hladina CK (není specifická, ale je signifikantní), jaterní enzymy, někdy jde dítě na biopsii jater, protože nikoho nenapadne, že by mohlo jít o DMD
- opožděný psychomotorický vývoj pozorovatelný už kolem 1. Narozenin
- viditelné svalové oslabení, neschopnost chodit v 15ti či 18ti měsících
- někdy si pediatr myslí, že dítě má jen „ploché nohy“
- dítě neběhá s ostatními, vyhýbá se tělesné námaze
- čím dříve se stanoví diagnóza, tím lepší jsou vyhlídky na léčbu
- koncem roku 2012 se mluvilo o tom, jestli by se měl dělat screening u novorozenců
- EMG se už nedělá, ale biopsie může být pořád užitečná

Molekulární diagnóza, Filippo Santorelli

- dříve multiple P.C.R.
- sekvencování DNA druhé generace, bude třetí?
- přesnou diagnózu potřebujeme pro stanovení léčby či KT
- „Neplačte nad minulostí, je pryč. Nedělejte si starosti o budoucnost, když ještě nepřišla. Žijte přítomností a užívejte si ji.“

Steroidy, Adele D'Amico

- zpomalují progresi DMD
- jen na dlouhodobých studiích se dá poznat, zda má jejich podávání znatelné vedlejší účinky
- dávku steroidů musí určit lékař na základě vyšetření svalů, atd.
- nezahajovat léčbu před 2.rokem
- zahájit ve fázi plateau nemoci
- před zahájením léčby steroidy by chlapec měl mít všechna povinná + doporučená očkování (včetně TBC v ohrožených zemích)
- Prednizone nebo Deltacort, Deflazacort=Deflan, 0.9mg/kg; Prednison 0.75mg/kg - léčba denní vs. depotní (léky s pomalým uvolňováním)
- vzít v úvahu vedlejší účinky – jestli nejsou větší než přínosy léčby (nadváha, osteoporóza)
- nutnost dodávat vitamín D a vápník
- potřeba předejít adrenalinové krizi při úraze apod.
- vysoká hladina kortizolu může mít negativní vliv na srdce
- nejsou standardizované kontroly pokud je zahájena léčba steroidy
- dříve se steroidní léčba přerušovala, dnes se naopak nedoporučuje ji samovolně přerušit, skončit nebo zvýšit dávku steroidů

Fyzioterapie, Elena Mazzone

- zachovat běžné činnosti, věnovat se středně těžké fyzické zátěži, která udrží jejich mobilitu, ale nechodit přes hranici únavy
- ideální je aerobní aktivita jako plavání nebo jízda na kole nebo koni (s podporou chodidla), raději chůze než běh, v Itálii existuje i hokejový tým pro chlapce s DMD
- je dobré, když se chlapec může přesunovat z místa na místo sám, ale nemělo by to být přes únavu
- pohyb na mechanickém i elektrickém vozíku
- strečinkové cvičení na pravidelné denní bázi
- pohyb by měl být příjemný, chlapec by na něj měl být zvyklý, aby byl co nejvíc pohybově nezávislý
- správná poloha, s upřednostněním stoje pro dobré postavení páteře a schopnost správného dýchání
- u nechodícího je důležitý pasivní strečink, plavání, správná pozice končetin, používání vozíku s možností stoje

Péče o srdce, Rachele Adorisio

- hledání preventivních strategií proti vzniku a později rozvoji kardiomyopatií
- 0-6 let 25% dětí, 6-10 let 60% v, nad 10 let 100% dětí má CMD
- objevuje se zjizvená tkáň na srdci, která je důležitým diagnostickým milníkem i cílem kardiologické péče
- Perindopril (ACE inhibitor) může zpomalit projevy CMD, odloží příznaky u 45% dětí při užívání 60 měsíců
- statisticky významně snižuje úmrtnost na CMD, stejně jako steroidní terapie, která zpomaluje nástup CMD i snižuje úmrtnost
- děti, které mají už ventrikulární selhávání, mohou dostávat ACE inhibitory, ARB, diuretika a digoxin i betablokátory, stejně jako elektronické přístroje ošetřující arytmie
- je potřeba zahájit časné sledování (od 6ti let, ECHO, EKG), MRI srdce, také charakteristika tkání, zátěžové testy, sledování TK, kontrola steroidní léčby

Pneumologie u DMD, Fabrizio Racca

- kašel se s postupujícím věkem stává slabším, stejně jako dechové funkce
- obtíže s odkašláváním
- při spánku se uzavírají horní cesty dýchací
- kortizon účinkuje jako prevence, dokáže odložit dýchací obtíže o cca 5 let
- spirometrie, už před 6. rokem věku, ukazuje sílu dýchacích svalů
- noční hypoventilace s sebou nese únavu přes den, pokles soustředěnosti
- kontrola saturace O₂ digitálním pulsním oxymetrem (pokud je VPC pod 60%)
- PCF (peak cough flow), pokud je u 12letého chlapce <270 l/min, je třeba zavést intervence
- noční pulzní oxymetrie, oxykapnometrie
- kapnografie (u chlapců s VC pod 40%) – za normální se považuje hodnota pod 45mmHg ETCO₂
- nutná analýza krevních plynů (z kapilární krve) – pH a PaCO₂- pokud chodí, tak kontrola 1x ročně, pak 2x ročně
- očkování – chřipka, pneumokok (1x za život), někdy je potřeba ho obnovit kvůli snižující se imunitě
- intervence: asistované odkašlávání, asistovaná respirace

- před 14.roku věku, kdykoli potřebuje anestezii, je třeba dělat PCF
fabrizio.racca@gmail.com

Emoční a kognitivní aspekty DMD, Emanuela Giulitti

- vyšší pravděpodobnost zpoždění či poruch v psychickém i kognitivním vývoji, těžkosti s porozuměním řeči, slov, s verbální pamětí, sestavování puzzle
- potíže se čtením, jazykem obecně, s výslovností, stavbou slov, chlapci s DMD začínají mluvit později, proto je potřeba učinit opatření mezi 3. a 6. rokem, než nastoupí do školy
- frustrace z neúspěchu, protože nezvládá stejné věci jako vrstevníci
- nutno informovat učitele – dítě má sníženou schopnost koncentrace
- nutnost potvrdit pocity jeho i jeho okolí
- odpovídat na otázky „proč nestačím ostatním“, „proč musím být na vozíku“ - odpovídáme „svaly jsou slabé“, atd.
- později jsou otázky detailnější, složitější, je třeba je řešit i s odborníky, aby celá rodina mohla lépe vzdorovat frustraci, stresu, zklamání

Otázka:

Kdy je nutná analýza krevních plynů? Přistupujeme k ní jen tehdy, když je stav závažný nebo máme pochybnosti (ptá se otec 22letého chlapce, tam doporučuje doktor analýzu krevních plynů sledovat jednou za 4 měsíce + noční ventilaci).

Zánětlivá reakce, Kanneboyina Nagaraju

- nejen obvyklé vylučování proinflatorních cytokinů, ale i vylučování samotným svalem, proto je reakce tak masivní
- NF-kB inhibitory /mdx myši
- VBP15 – funguje bez vedlejších účinků, protože po přechodu do buněčného jádra nedochází ke štěpení, které s sebou jinak přináší vedlejší účinky a vliv na metabolismus celého těla, měřeno přes svalovou sílu HK, myši s ním rostou normálně, mají dobrou denzitu kostí, lék potlačuje zánět a poškození svalů
- glukokortikoidy a jejich vedlejší účinky: deprese, glaukoma, peptické vředy, viscerální obezita, snížení denzity kostí, proteinový katabolismus
- 2015 fáze IIa a IIb, 2016 KT, pokud se vše povede

Flavocoxid, Sonia Messina

- výsledky podobné jako u prednisonu, ale má navíc antioxidanty, používá se na léčbu osteoartritidy
- v testu 4-16leté děti
- dobře tolerovaný
- TNF alfa testy zvýšené, ale po několika měsících poklesly, projevil se antioxidační účinek
- účinek se potvrdil v 6MWT

Steroidní režim, Michaela Guglieri

- 36-60 měsíců, 300 chlapců, A (prednison denně), B (prednison 10 dní ano, 10 dní ne), C (deflazacort)
- je potřeba zařazovat kortikoidy stále ještě do studií, protože je kolem nich stále dost otázek, například po světě jsou různé léky s různým režimem podávání (20 dní ano/ne, víkendy, atd.).

- denní užívání v režimu C nese s sebou méně vedlejších účinků než A
- rozhodnutí o užívání nechávají často lékaři na rodičích
- snaha vzdělávat rodiče, aby se na léčbě mohli podílet informovaným a zodpovědným rozhodováním
- bude studie pro děti, které ještě nikdy steroidy neměly (4-7 let)
- 6 center v Itálii, první polovina 2015
<http://for-dmd.org>

Ztráta kostní hmoty a fraktury u DMD, Maria Luisa Bianchi (osteoložka)

- RISBO – risk factors for bone damage/density
- 20-25% fr.dlouhých kostí, podle některých statistik až 40%
- zlomeniny obratlů – výrazně vyšší podíl u dětí léčených steroidy
- redukce density i bez steroidů, ale s nimi výrazně silnější
- interleukin 6 je zvýšený (zánětlivý marker)
- r. 2011 kanadská skupina zjistila, že bifosfonáty (užívají se při osteoporóze v dospělosti) pomáhají u DMD nejen zlepšit densitu kostí, ale taky prodloužit dobu života
- běží 24-měsíční multicentrová prospektivní KS na DMD pacientech
 - věk: 6-18
 - aspoň 6 měsíců na steroidech
 - schopni DXA testu
 - informovaný souhlas
 - 12 měsíců sledování, stejná doplňková péče (vit.D + kalcium)
 - estrogen (ovlivňuje densitu), cytokiny
 - zoledronate – jednou za 4 měsíce, mají 35 pacientů, potřebují 70

Sobota 22.02.2014

Na úvod Santiago přečetl vzkaz od papeže, se kterým se osobně zná. Papež vyjádřil podporu práci Santiaga i celé organizace.

Buněčná terapie, Giulio Cossu, UK (IT)

- buněčná terapie je životně důležitá pro hematopoetické choroby a epiteliální choroby, ale může pomoci i nemocem na neurologickém i mezodermálním podkladu
- s buňkami se zachází jako s léky, ale těmi nejsou (přestože se k nim tak chovají regulatorní úřady)
- kmenové buňky mohou buď chybné buňky opravit, nebo jakožto zdravé buňky zůstat v těle i několik let
- pacienti potřebují kmenové buňky od HLA histokompatibilních dárců
- genová terapie nabízí použití zdravých buněk z těla pacienta, které se geneticky upraví a reimplantují do pacienta
- nevýhodou je, že svalových buněk je v těle příliš mnoho, jsou to nejčastější buňky v těle vůbec; dochází k zánětlivému i fibrotizujícímu procesu, jedna buňka zastává práci mnoha dalších
- potřebujeme tedy: buňky, kterých je dostatek (v dárci/dají se vypěstovat z pacienta), musí umět dorazit do správného cíle, přežít, neztratit se cestou a začít na místě správně fungovat

- úspěchy s injekční terapií u okulo-faryngeální dystrofie
- vhodný typ buněk: mesoangioblasty
 - dokážou růst a diferencovat (z myší a psů)
 - vyjmutí určité skupiny buněk, růst in vitro, spojení s virálním vektorem, doručení přímo do krevního oběhu nebo na dárcovských buňkách (funguje u myší a psů)
 - studie s mesangioblasty, děti 6-14 + vhodný HLA kompatibilní dárce, vyhodnocuje se: 6MWT, lezení, 10m při maximální rychlosti, zvednutí z podlahy (Gowersův manévr), - funkční testy, arteriografie (aby se zjistilo, jestli buňky nezpůsobují trombózu)
 - dva z pěti chlapců před začátkem testu už byli na vozíku, takže nebylo možné testovat jejich svalovou sílu (v čase mezi výběrem do studie a jejím započatím přestali chodit)
 - u pacientů se i po roce našla dárcovská DNA
 - dávka buněk byla nižší než u psů, nemoc byla příliš pokročilá už v začátku testu, na rozdíl od psů a myší (kteří chodí po čtyřech), potřebuje člověk k chůzi ještě svaly pánve a zad, které jsme terapií neovlivňovali
 - proto je potřeba: zvýšit počet buněk, jejich schopnost přežít

Od kůže ke kosternímu svalu: potenciál pro autologní transplantaci v DMD, Rita Perlingeiro, USA

- Yamanaka dostal v roce 2012 Nobelovu cenu za objev, že běžné buňky lze přeprogramovat na kmenové buňky – indukované pluripotentní buňky (iPS)
- z buněk kůže se pomocí myogenetické indukce stanou iPS, za pomoci genu Pax7, pak se namnoží a oddělí od ostatních buněk

Lidský umělý chromozom a iPS buňky pro léčbu DMD, Francesco S. Tedesco, UK (IT)

- mesangioblasty brány jako základna pro studii
- ve spolupráci s japonským týmem jsou schopni pomocí umělého chromozomu přenést celý gen pro dystrofin, ukázalo se na mdx myších jako úspěšné, nádory se neobjevily, použity lentiviry, DYS-HAC

Biomateriály jako transportní média, Pier Lorenzo Puri, USA (IT)

- snaží se vypěstovat tkáň, která by byla schopná přežít „ex vivo“, studuje interakce mezi buňkami navzájem a mezi kmenovými buňkami a maticí
- smíchání myofibril s krevními buňkami umožňuje jejich transport a transplantaci
- jako vektory pro bioaktivní proteiny se využívají mikrogely

Strategie oprav, Annemieke Aartsma-Rus, NL

- pokud je porucha v genu, přepisuje se s chybou na RNA, podle níž se pak nevytvářejí proteiny tak, jak by měly
- gen dystrofin podporuje funkci proteinu nNOS, který zajišťuje lepší prokrvení kosterních svalů díky vazodilataci, stejně tak utrofin, který podobně působí na nervy
- proteiny jsou podobné, utrofin může převzít některé z dystrofinových funkcí, ale neprodukuje nNOS
- nedá se využít běžné reakce, kdy se DNA s jednou chybou dokáže sama opravit - u malých mutací se dají použít tzv. nůžky, kdy se poškozená část „vystřihne“ a nahradí

zdravou (podobně jako exon skipping u RNA)

Biglycan, Justin Fallon, USA

- snaha podpořit utrofin v tom, aby zastal co nejvíce úloh, které má jinak dystrofin
- biglykan reguluje expresi genu pro utrofin, reguluje nNOS a syntrofin, dá se dodat systémově a v těle zůstane tři týdny
- „T2-rhBGN“ (upravený biglykan) – snižuje hladinu sérové CK, zlepšuje funkčnost svalů
- zatím jen u myši, teprve v jednání s FDA, aby mohli začít s KT

Editování genomu, Charles Gersbach, USA

- část genu se dá vyjmout, doplnit, upravit
- programovatelné proteiny vážící DNA (zinc finger proteins, TAL effectors)
- CRISPR/cas9 – je jedno, jestli je třeba vystříhnout jen jeden exon, nebo hned několik, tam jde o „řezy“
- dostane se do těla spolu s upravenými buňkami

Ataluren, Allen Reha, PTC Therapeutics

- snížil progresi nemoci o průměrně 31 metrů, progresse DMD byla u placebo 44%, u testovací skupiny 26%
- všimli si, že děti mezi 5 a 7 rokem se v chůzi zlepšují (ukázala to placebo skupina)
- během tří týdnů ušli o 49 metrů víc, zlepšili se v chůzi do schodů, ze schodů a max.zátěž na 10 metrů
- specifika pacientů pro KT: kluci 7 – 16 let, symptomy začaly do šesti let věku, dg Duchenne, nonsense mutace, steroidy na stabilní bázi po dobu alespoň 6ti měsíců, zvládnout 6MWT, vyřazení ti, co se chystali na větší operaci, neprošli testem, atd.
- na 50ti místech v 18 zemích (včetně ČR)
- informace na www.clinicaltrials.gov, www.prcbio.com

PPMD, Holly Peay

- výzkum o rizicích – rodiče připouštějí jedno riziko, ale ne víc (riziko náhlého úmrtí kvůli mrtvici, nauzea, ztráta chuti k jídlu, atd.)
- Holly tvrdí, že rodiče nemají u farmaceutických firem nebo regulatorních orgánů argumentovat pomocí emocí, ale tvrdých dat, statistik

Přehled exon skipping strategií, Francesco Muntoni, UK (IT)

- AON (antisense oligonukleotidy) terapie nemění geny trvale, ale upravují RNA
- Je potřeba zjistit toto: kam AONy směřují, jak dlouho se udrží v těle, jak jsou efektivní?
- AONy se dostávají i do srdce
- duplikace se objevují u 10-15% chlapců s DMD – je otázka, zda se dá používat AON nebo multiple skipping, někdy by se musel přeskočit ještě jeden sousední exon
- je potřeba pak přistoupit k „brutálnímu“ skippingu, k tomu je třeba virálních genů nebo jiných generací AON

Multi-exon skipping u DMD, Toshifumi Yokota, CAN

- in-frame mutace: jakákoliv mutace kde chybí nebo přibude $n * 3$ bází, pak dojde k tvorbě pozměněného dystrofinu, který může být víceméně funkční
- out-of-frame mutace: někdy stačí vyřadit jeden exon, někdy je potřeba vyřadit víc exonů: mnohonásobný skipping
- mnohonásobný exon skipping pomocí morfolina odzkoušen u psů, snížil hladinu CK
- zaměření na exony 45 až 55, protože je má zmutovaných 45% DMD pacientů
- virální vektory by mohly multiexon skipping dokázat
http://hsrc.himmelfarb.gwu.edu/smhs_intsysbio_facpubs/66/

Prosensa, Giles Campion

- Drisapersen – 13% DMD má vhodnou mutaci
- Lék ve fázi III
- 13.1. 2014 se dohodli s GSK na dalším vývoji
- 50 pacientů v USA prokázalo rozdíl 27 metrů při 6MWT oproti skupině s placebem (Drisapersen, 48 týdnů)
- i po dvou letech v 6MWT pacienti na léku chodili lépe než placebo skupina (rozdíl 46m)
- pokud se zavede léčba u dětí s ještě malým postižením, udrží se pak na celkem stabilní, stejné úrovni
- potřebují zpětnou vazbu od pacientů, kteří se KT zúčastnili
- chtěli by vzít do „natural history“ studie pro 3 roky 250 pacientů
- exony 52 a 55 jsou v preklinické fázi
- exony 10-18 a 10-30 se plánují pro testování na zvířatech
- neřekli přesně, kdy a jak bude probíhat další KT, ale pokud jsou s nimi pacientské organizace v kontaktu, je to pro ně lepší pozice a oni je osloví

Sarepta, Petra Duda

- 51 exon skipping – Eteplirsen, funguje na principu modifikace pre-mRNA
- RNA modulátor, týdenní infuze, plazmatický poločas 2 až 6 hodiny, vylučuje se ledvinami, bez prokazatelných vedlejších účinků
- fáze IIb: 30mg/kg/týden, 50mg/kg/týden, placebo (tato skupina později dostala obě dávkování)
- před testem průměrně 9,8 roku, 350-380m při 6MWT
- nižší dávka byla lepší po 24týdnové biopsii (vyšší dávka zhoršila stav), ale po 48 týdnech lepší než vysoká dávka
- při analýzách hladin dystrofinu nebo síly jeho účinku se prokázalo, že účinkuje
- bezpečný, i lehké zvýšení proteinů v krvi se po čase upravilo
- KT exon 53 skippingu začne v Itálii, UK a Francii
- k testům berou i fyzioterapeuty, kteří musí testovat sílu standardizovaně

Neděle 23.02.2014

Management péče dospělých s DMD, Douglas Biggar, CAN

- zatímco u dětí se péče stává záležitostí celé rodiny, u dospělého pacienta se soustřeďuje jen na něj, pacient chce být nezávislý, nepotřebuje tolik interdisciplinárních řešení

- potřeba: koordinovaná péče, odlišná medicína než pediatriká, potřebuje zkušené doktory, dříve byl expertem na nemoc rodič, teď dospělý
- konference v Baltimore (2013) – 40 rodičů, dvoudenní workshop, závěry: věku přizpůsobený přístup, edukace, diagnostická kritéria, znalosti o nemoci, zdravý životní styl, udržení psychosociální kvality života, životní plán, kariéra, bydlení
- doporučení: začněte brzy a nevzdávejte se!

Diagnóza u DMD 14+, Irene Bruno

- je potřeba pokračovat v léčbě steroidy, protože chrání srdce a plíce, zachovává hybnost a svalovou sílu HK
- operace obratlů je doporučována, pokud je skolióza více než 20° (nejsou studie na botulin nebo kreatin)
- při osteoporóze se doporučují bisfosfonáty
- v nechodící fázi se strečink končetin musí dělat opatrně
- únava kvůli nedokonalému dýchání (FVC v sedě, PCF, max. tlak výdechu, kapnografie)
- rozšíření žaludku, reflux
- váhový úbytek je větší než 10%, jídlo trvá více než 30 minut, kuckání, vdechování potravy, slinění, dysfagie
- sociální izolace se musí řešit preventivně

Fyzioterapie, Elena Mazzone

- strečink polohováním a pomůckami, strečinky je v tomto věku pasivní, tedy bez zátěže
- ortézy na noc, rám pro stání (předtím se ale musí naučit stát za pomoci jiných pomůcek, alespoň hodinu denně)
- nechirurgické pomůcky pro extenzi, prevenci kontraktur
- i nechodící chlapci by měli stát, protože je to mimo jiné dobré i pro jejich vitální funkce
- mobilizace krku (dobrá nejen pro pohyb krku, ale i pro polykání)
- prevence kontraktur, zapření chodidel o pomůcky
- se cvičením se to nesmí přehánět, aby se nezvyšovalo odbourávání svalových buněk
- cvičení s ambuvakem

Kardiologie, Sabrina Barchetta, IT

- odumírání kardomyocytů, tvoří se fibróza, natahování a ztenčování fibrózní tkáně, arytmie
- ročníky 1960-69 se dvaceti let dožívalo asi 23%, 1980-89 kolem 60%
- BMD stačí testovat každých 5 let v době, kdy se DMD sledují každé 2 roky
- Holter test, MRI (ukáže fibrózy)
- ACE-inhibitory, aldosteron antagonisté (Spironolakton), betablokátory, diuretika, steroidy
- Perindopril dobře účinkuje, vyšší míra přežití
- kortikosteroidy zpomalují rozvoj ventrikulární dysfunkce
- pacemaker, ICD, ventrikulárně pomocná zařízení

Srdce a akutní stavy u DMD u 14+, Massimo Masseti, IT

- 90% dětí s DMD má kardiomyopatii, ale naštěstí ne vždy závažnou formu

- transplantace srdce – nepočítá se s ní, ale už 4 děti jsou na umělém srdci neboli koaxiální pumpě, vede za ucho, nikde z něj „netrčí“ dráty
- při úrazech a vředech je třeba podávat ATB, aby neonemocněl infekcí

Pulmonární potíže, Grazia Crescimanno

- rychlé, povrchní dýchání, není schopen dýchat zhluboka, noční hyperkapnie

Autonomie dospělého pacienta (psychosociální aspekty dospělých DMD/BMD pacientů), Emanuela Giulitti

- za použití dýchacího přístroje a díky lékům
- na jednu stranu chce být pacient samostatný a nezávislý a na druhou stranu ho chtějí jeho rodiče chránit
- chlapci mají vztek sami na sebe, protože toho nezvládnout tolik, kolik by chtěl
- nejistota, pocit izolace, samoty
- mají pocit, že jejich život není tolik důležitý
- měla by se věnovat pozornost nejen jejich motorickým, ale i kognitivním schopnostem a emocionálním a sociálním potřebám
- péče by měla směřovat k autonomii
- chlapci jsou spokojenější se životem, pokud mají možnost žít sociálně (sice se na vozíku mezi ostatními stydí, ale dělá jim dobře být mezi svými vrstevníky, bez rodičů)
- kvůli tělesnému handicapu je jejich přístup ke sportu – běžné sociální aktivitě – ztížený, ale existují možnosti, jak je do takových aktivit zapojit (speciální týmy hokeje, dramatické kroužky, hudební, atd.)
- často považují svoje rodiče za ty jediné, kteří se o ně dokáží postarat, takže se bojí vyrůst a poprat se s novou situací, ale právě proto by se rodiče měli snažit o to, aby se syn připravoval na nezávislý dospělý život (např. by měli včas zařídit asistenci)

Dotazy:

- *Proč brát kortikoidy?*
 1. Zachování chůze
 2. Ochrana srdce
 3. Podpora zdravého dýchání
 4. Zabrání poškození páteře
 5. Prodlouží pohyblivost HK
- *Syn po operaci páteře, kompenzovaný, řešíme teď v podstatě jen srdce. Změnilo se něco v tomto ohledu?*
2014 začneme KT se zařízeními, kdy „umělé srdce“ bude kompletně pod kůží, miniaturizované (IT)
- *Analýza krevních plynů – existuje nějaká metoda, která by byla neinvazivní?*
Transkutánní PCO₂ je celkem nová, senzory na ušním lalůčku, noční monitorování, kapilární analýza (dá se udělat to, že se dá EMLA náplast 1,5 hodiny před zákrokem, pak se aplikuje lidokain na okolí vyšetřované arterie)

AIFA (komise pro schvalování léčiv v Itálii), Luisa Anna Adele Muscolo

- V Itálii mají jiný systém schvalování léků než ostatní země EU, pokud je fáze II. s výsledky bezpečnosti v pořádku, může se dávat pacientům, „adaptive licensing“
- mají guidelines pro schvalování léků pro vzácné choroby, snaží se myslet i na jiné státy, které nemají stejnou legislativu
(- „risk benefit assesment“ – překládali do italštiny pro AIFA a pacienty z PP)

Registr pacientů, PP Onlus, Fernanda De Angelis

- od roku 1999 sponzorovali nespočet vědeckých výzkumů a výzkumů diagnostických
- 2014: výzkum diferenciac svalových buněk u DMD pacientů, dr. Irene Bozzoni
- 2014: neinvazivní biomarkery u DMD, dr. Adele D'Amico (měření mRNA u pacientů s DMD a korelace výsledků s jeho motorickými a funkčními schopnostmi)
- ISOFEN (kombinace ibuprofen + isosorbid dinitrate) – pokračují ve výzkumu, který započali už dříve
<http://www.duchennenow.org/blog/any-news/duchenne-now-members-vote-fund-isofen-3-trial/>
- registr založili v roce 2008, velmi důležitý pro farmaceutické firmy, na základě kvality registru také rozhodují o KT pro určitou zemi
- registr je samozřejmě důležitý pro rodiče, aby měli přístup ke KT, mimo jiné i pro „natural history“
- Ataluren je ve fázi III (9/44 poměr pacientů zařazených do KT k počtu přihlášených), Givinostat fáze I. a II. (40/600), exon skipping 45 (11/29), exon skipping 53 fáze I. a II. (16/37)

Hledání genových modifikátorů, Stan Nelson (sám otcem chlapce s DMD)

- testy pro delece a duplikace MPLA OR Comparative Genomic Hybridization
- když se nenajdou delece a duplikace, pak se hledají bodové mutace
- analýza celých exonů (bude záhy, ale ještě není samozřejmostí)
- co dělat s někým, u koho se nenajde ani delece, ani duplikace, ani bodová mutace? - - sekvencování RNA, www.duchenneconnect.org
- dělali výzkum na 2285 lidech (DMD, BMD, jiné DM) o terapii steroidy, vitamin D, kalcium, koenzym Q10 a další potravinové doplňky (potvrdil se vitamín D a koenzym Q10!) – co má korelaci se schopností chůze
- našli nové geny, které také způsobují DMD, ale s mírnějším efektem, což může být důležité pro bratry či bratrance, kteří mohou mít velmi lehké formy (lehká forma dystrofie, kdy po zátěži přichází nezvyklá únava)
www.cdmd.ucla.edu

Měřicí metody u DMD, Eugenio Mercuri, IT

- je potřeba mít srovnávací skupinu, která ukáže, co by se stalo, kdyby chlapec lék neměl
- byla potřeba modifikovat měření, standardizovat je, aby se lépe jednalo s EMA
- klinicky smysluplné měření
- „natural history“ – např. pozorovací studie McDonald, USA, Bushby a Connor, UK
- výzkumy na spinální operace, ventilaci, steroidy a jejich vztah k péči o srdce
- potřebují vědět (pro placebo skupinu), jak nemoc funguje bez zásahů

- 6MWT, časově vztažené testy, 25metrů (kdy se dítě musí otočit o 180°), North Star Ambulatory Assessment (komplexní test)
- děti do 7 let se zlepšují v chůzi, takže se tím dříve zkreslovaly výsledky studií, proto by studie měly hledisko tohoto specifického věku zohlednit
- přesto je důležité, že děti, které před 7. rokem ujdou hodně (300m+) při 6MWT, mají pak mnohem lepší vyhlídky na udržení chůze, ale také to může znamenat, že chlapci, kteří ujdou hodně, nebudou vzati do KT (protože hlavním úkolem je udržet nemoc stabilní, což se u těchto chlapců dá na základě předešlých statistik předpovědět a předpokládat)
- pokud se užívá kortikoid intermitentně (fáze užívání léku střídá fáze bez léku), ztráta chůze v 12ti letech, u denního užívání v 14,5 letech
- mají data i na korelaci jednotlivých exon-mutací a rozmezí 6MWT, v jakém se chlapci pak pohybují
- je nutné brát kontrolní skupinu se stejnou exon-mutací, protože předpokládaný vývoj jejich nemoci (nebo alespoň jejich měřitelných ukazatelů) je stejný
- PODCI test – měří i kvalitu života

Měření svalové síly horních končetin (PUL), Eugenio Mercuri, IT

- důležité měření pro nechodící pacienty (únor 2012)
- snažili se odpovědět na všechny otázky, které kladou rozhodující úřady i rodiče pacientů
- rozdělení na pohyblivost v rameni, lokti, zápěstí a prstech
- zjišťuje, zda pacient je schopen se sám najíst, natáhnout si čepici, pracovat s joystickem, na PC, obsluhovat vozík
- podporováno firmou Telethon.it
- 258 DMD dětí a teenagerů v Pise a Miláně
- na www.sciencedirect.com
- projekt BIOIMAGE-NMD (užívá MRI/MRSI a další)

Dotaz: Pokud nějaký pacient (který nebyl součástí KT) má velký zájem o léčbu, měl by se zeptat farmaceutické firmy, zda je to možné, rozhodnutí je na ní (Itálie je spolu s Francií a Španělskem) jedinou zemí, kde je toto možné (z legislativních důvodů). Podobné jako u conditional approval. Jenže v současné době takové léky stejně nejsou.

Nové terapie v DMD, Michael Rudnicki, CAN

- satelitní buňky ve svalech, které zajišťují jejich opravu, několik typů
- dělí se symetricky i nesymetricky, ve druhém případě se pak začnou diferencovat, v prvním se množí
- protein Wnt7a indukuje symetrické dělení satelitních kmenových buněk
- prokazatelně stimuluje růst svalové tkáně a zvyšuje svalovou sílu (na mdx myších), stimuluje pohyblivost a rozptýlení satelitních buněk
- ovlivňuje i rozptýlení progenitorů a anaboličnou hypertrofii, což vše zlepšuje transplantaci kmenových buněk

Givinostat, Paolo Bettica, Italfarmaco

- 53 dětí s juvenilní artritidou
- musí se sledovat krevní destičky (tento stav je ale reverzibilní)
- jako vedlejší účinky se objevuje nauzea a zvracení, které ale po několika dnech léčby ustoupí
- působí proti zánětlivé reakci, jejímž výsledkem je nežádoucí fibróza a degenerace
- KT u DMD: chodící 150m v 6MWT, 7-10 let, 6+ měsíců na steroidech