

U CAR-T se pozitivní data drží dlouhodobě

TISK, Datum: 15.03.2022, Zdroj: Medical Tribune, Strana: 8, Autor: krm

... malignita, poprvé definovaná v 80. letech minulého století. Na potenciál terapie CAR-T u tohoto onemocnění se zaměřil MUDr. Robert Pytlík, Ph. D., z Ústavu hematologie a krevní transfuze a 1. LF UK Praha. Připomněl, že podle registru České lymfomové skupiny trpí MCL zhruba osm procent všech...



Budoucností hematoonkologického výzkumu je buněčná imunoterapie. ÚHKT má poprvé na vývoj soukromého sponzora URL

WEB, Datum: 18.03.2022, Zdroj: zdravotnickydenik.cz, Rubrika: Rozhovor

... specificky cílit. Jako velmi slibná u lidí, kde už jiná léčba nezabírá, se nyní jeví buněčná imunoterapie. Právě na ni se zaměřují také odborníci z Ústavu hematologie a krevní transfuze (ÚHKT). Jedním ze směrů, který tu nyní začínají zkoumat, je vývoj buněčné terapie používající takzvaných...



Mění se vedení přístrojové komise, předsedou má být Mechl, místopředsedou Mayer URL

WEB, Datum: 21.03.2022, Zdroj: zdravotnickydenik.cz, Rubrika: Politika a Ekonomika

... a nukleární medicíny Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty MOÚ v Brně. Ing. Martin Mayer je specialistou na biomedicínské inženýrství působí na Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze na pozici náměstka pro provoz a investice. Komise byla zřízena příkazem ministra dne 10. dubna 2014....



Ústav hematologie a krevní transfuze pomáhá v boji s leukémií Czechoslovak Group

TISK, Datum: 31.03.2022, Zdroj: Hospodářské noviny, Strana: 9

Ústav hematologie a krevní transfuze (ÚHKT) je klíčová instituce pro výzkum a léčbu vrozených, nádorových a vzácných onemocnění souvisejících s krví a krevním oběhem. Byl založený v roce 1952 a má 500 zaměstnanců, mezi nimi i 80 vědců. Sídlí v Praze poblíž Všeobecné fakultní nemocnice a pod je...



U CAR-T se pozitivní data drží dlouhodobě

TISK, Datum: 15.03.2022, Zdroj: Medical Tribune, Strana: 8, Autor: krm

Jako CAR-T se označuje inovativní léčebný postup, kdy je do vlastních T lymfocytů pacienta metodami genového inženýrství vpraven chimerický antigenní receptor. Takto upravený T lymfocyt je schopen vyhledat a eliminovat cílovou buňku s daným povrchovým antigenem. Zároveň dochází k aktivaci i ostatních složek imunitního systému. Je zřejmé, že terapie CAR-T dává řadě hematologických pacientů velkou šanci na dlouhodobé přežití. Na pozici této léčby u non-Hodgkinových lymfomů se zaměřilo jedno ze sympozií letošních Pražských hematologických dní. Tuto část programu podpořila společnost Gilead.

Na účinnost této léčby v dlouhodobém horizontu se zaměřil doc. MUDr. David Belada, Ph. D., ze IV. interní hematologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové. Vycházel přitom především ze studie ZUMA 1 s přípravkem axicabtagen ciloleucel (Axi-Cel). Ten je schválen pro léčbu pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B lymfomem (DLBCL) včetně primárního mediastinálního B-buněčného lymfomu (PMBCL), kteří selhali na dvou a více předchozích liniích systémové terapie. Vstupní kritéria pro zařazení do studie splňovali pacienti s DLBCL včetně PMBCL a TFL (transformovaný folikulární lymfom), kteří neodpovídali na poslední chemoterapii nebo zrelabovali do roka po autologní transplantaci (ASCT). Pacienti museli mít za sebou léčbu anti-CD20 a antracyklinem. Jako aktivní léčba byla použita dávka Axi-Cel v množství 2 106 buněk CAR-T/kg. Primárním cílem studie bylo dosažení léčebné odpovědi, která byla poprvé hodnocena za čtyři týdny od podání přípravku CAR-T. Dalšími cíli studie byly celkové přežití pacientů a bezpečnost léčby. Rovněž byl sledován tzv. event-free survival (EFS), který byl definován jako doba od podání přípravku Axi-Cel buď do progresu, do zahájení další terapie, nebo do úmrtí pacienta. Hlavní soubor na aktivní léčbě čítal v konečném součtu 101 pacientů, kterým byl podán vlastní přípravek Axi-Cel. První závěry studie ZUMA 1 byly publikovány v časopise New England Journal of Medicine v roce 2017. Podle těchto dat s délkou sledování 27,1 měsíce byl podíl celkových léčebných odpovědí 83 procent, z toho bylo 58 procent kompletních remisí. Pravděpodobnost dvouletého celkového přežití dosáhla 50,5 procenta.

Následná analýza při follow-up 51 měsíců pak ukázala, že na křivce přežití je bod zlomu, od kterého už nemocní přežívají dlouhodobě. Čtyři roky přežívalo 44 procent pacientů léčených přípravkem Axi-Cel. To, že skutečně nastává fáze platů, pak potvrdila pětiletá data (medián sledování 63 měsíců) – pět let přežívalo 42,6 procenta pacientů. „Vidíme tedy, že tato terapie dává nemocným šanci na dlouhodobé přežití. Mezi čtyřletým a pětiletým sledováním je z hlediska celkového přežití jen minimální rozdíl. Za tento rok přibýlo jedno úmrtí a jedna progresse onemocnění, takže jde o velmi ojedinělé události,“ uvedl doc. Belada.

Další analýza ukázala, že medián doby do zahájení další terapie byl 8,7 měsíce a při pětiletém sledování se oproti čtyřletému follow-up prakticky nezměnil. „Máme zde stále 34 procent pacientů, kteří žijí a nepotřebují další terapii, tzn. více než třetina pacientů u takto agresivního lymfomu nepotřebuje další intervenci,“ dodal doc. Belada.

Dále doc. Belada komentoval analýzu podle parametru EFS. „Křivka EFS téměř kopírovala křivku celkového přežití, což je v tomto případě logické. Pokud pacient selže na terapii CAR-T, jeho další šance na přežití jsou velmi omezené a ve většině případů situace vyústí v úmrtí nemocného. Platí to ale i obráceně. Pokud k závažné události nedojde, je šance pacienta na přežívání přes 90 procent.“

Riziko úmrtí bylo jednoznačně nejvyšší v prvním roce léčby. „Pravidelně diskutujeme s pacienty, že pokud první půlrok terapie povede ke stabilizaci nemoci, tak je z velké části vyhráno, riziko relapsu samozřejmě přetrvává, ale časem významně klesá,“ komentoval doc. Belada. „Zdá se, že v rámci zástupných ukazatelů skutečně budeme moci používat dobu bez selhání během roku jedna nebo roku dva jako velmi citlivý a dostatečně signifikantní ukazatel dlouhodobé efektivity CAR-T terapie,“ řekl doc. Belada.

Jak by tedy šly shrnout závěry aktuálního update studie ZUMA 1? „Pětiletá data jsou téměř srovnatelná se čtyřletým sledováním. Přes 42 procent pacientů žije dlouhodobě, během čtvrtého a pátého roku sledování nedošlo k dramatickým změnám sledovaných křivek. Z hlediska bezpečnosti léčby jsou sledovaná data rovněž stabilní, přípravky CAR-T jsou spojeny s akutní toxicitou při podání, která je poměrně specifická, v dlouhodobém horizontu ale nějaké nové nežádoucí účinky pacienty neohrožují,“ uzavřel doc. Belada.

Posun u lymfomu z plášťových buněk

Lymfom z plášťových buněk (mantle cell lymphoma – MCL) je poměrně vzácná hematologická malignita, poprvé definovaná v 80. letech minulého století. Na potenciál terapie CAR-T u tohoto onemocnění se zaměřil MUDr. Robert Pytlík, Ph. D., z Ústavu hematologie a krevní transfuze a 1. LF UK Praha.

Připomněl, že podle registru České lymfomové skupiny trpí MCL zhruba osm procent všech pacientů s non-Hodgkinovými lymfomy. Kromě nodálního postižení se onemocnění vyznačuje velice častým postižením extranodálním. „Naprostá většina pacientů má postižení kostní dřeně a řada z nich je leukemizována,“ uvedl na úvod svého sdělení MUDr. Pytlík.

Pro odhad prognózy pacientů s MCL se používá mezinárodní prognostický index (MIPI, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index). Zahrnuje pouze klinické parametry, vypočítává se poměrně komplikovaně, ovšem existují internetové kalkulačky pro jeho rychlé stanovení a následné rozdělení pacientů do tří prognostických skupin (<https://www.german-lymphoma-alliance.de/scores.html>). Nověji pak do praxe vstoupil index MIPI-C, který navíc přidává jeden biologický faktor – růstovou frakci pomocí Ki-67, a pacienty tak podle rizika rozděluje do čtyř skupin. Jak MUDr. Pytlík upozornil, uvedené indexy byly konstruovány na pacientech již léčených za použití indukční chemoimunoterapie. Z dalších prognostických faktorů onemocnění je důležitá aberace TP53, zejména je-li spojena s další chromozomální aberací.

Současná moderní léčba MCL má tři komponenty: * Indukční chemoimunoterapie: Konkrétní režim je volen dle stavu a věku pacienta * Udržovací terapie monoklonální protilátkou anti-CD20: Vhodná pro všechny pacienty, kteří odpovídná na indukční léčbu * Autologní transplantace (ASCT): Pouze pro vybrané pacienty – především mladšího věku a v dobrém celkovém stavu Uvedený postup reflektuje i Česká lymfomová skupina ve svých oficiálních doporučeních. „Tato doporučení záměrně nejsou komponována restriktivně, aby tak zohlednila zkušenosti jednotlivých pracovišť s konkrétním léčebným režimem a přihlížela k nim. Nicméně každý nově diagnostikovaný pacient s MCL by měl být konzultován ve větším centru,“ doplnil MUDr. Pytlík.

K významným změnám nyní dochází především u pacientů po relapsu. Zde se v poslední době uplatňuje inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy ibrutinib. Aktuálně je hrazen u pacientů, kteří absolvovali alespoň jednu linii terapie, zrelabovali do dvou let od ukončení poslední podané terapie a zároveň jsou již po ASCT nebo nejsou kandidáty vysokodávkované léčby a ASCT.

„Ibrutinib ale nevede k vyléčení. Medián přežití nemocných, kteří jej dostanou, je zhruba dva roky, medián do progresse onemocnění je pouze jeden rok. Z nemocných, kteří progredují na ibrutinibu, polovina do roku umírá.“

I na toto pole nyní vstupuje CAR-T. „Jedná se o genové konstrukty vnášené do T buněk, které velice elegantně obcházejí složitý systém prezentace antigenu pomocí komplexu MHC tím, že mají přímé vazebné místo pro antigen na povrchu nádorové

buňky. Dále mají signalizační část a velmi důležitá je kostimulační molekula,“ popsal MUDr. Pytlík. V současné době je pro diagnózu MCL schválen přípravek CAR-T Tecartus.

Postup přípravy CAR-T pro konkrétního pacienta zahrnuje několik kroků: * Nestimulovaná aferéza autologních PMBC u pacienta * Odeslání čerstvého či zmraženého materiálu do výrobního centra (dle typu produktu) * Příprava hotového materiálu/produktu (trvá asi 4 týdny) * Překlenovací („bridging“) chemoterapie/imunoterapie/radioterapie (v mezidobí je někdy nutná) * Přijetí zmraženého produktu – okamžité podání pacientovi anebo uskladnění * Lymfodepleční chemoterapie * Jednorázová infuze CAR-T buněk * Restaging – (PET-CT asi tři měsíce

po podání) Dále se MUDr. Pytlík zastavil u bezpečnosti terapie CAR-T. „Nejčastější nežádoucí účinky této metody známe z jiných klinických situací – především cytopenie, respektive infekce. Ty ovšem nejsou způsobeny přímo lymfocyty CAR-T, ale lymfodepleční chemoterapií a jsou poměrně dobře zvládnutelné. Vzhledem k tomu že v celé České republice již bylo různými přípravky CAR-T ovládnuto přes 70 nemocných, už si umíme docela dobře poradit i se specifickou, s CAR-T spojenou toxicitou, jako je syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) a syndrom neurotoxicity zprostředkovaný imunitními buňkami (ICANS),“ komentoval situaci MUDr. Pytlík.

Základem pro registraci přípravku Tecartus u MCL byla studie ZUMA 2 (Wang M, N Engl J Med 2020). Ta zahrnovala 68 pacientů po selhání chemoimunoterapie, kteří byli léčeni ibrutinibem. „Naprostá většina nemocných odpověděla na léčbu, dvě třetiny z nich se po podání terapie CAR-T ocitly v kompletní remisi. Celkové přežití pacientů bylo v 15 měsících na úrovni 76 procent, což je u této populace nemocných bezprecedentní. Ve srovnání s referenční studií SCHOLAR-2 jde o dvojnásobné přežití. Toxicita byla poměrně výrazná, nicméně zvládnutelná,“ komentoval MUDr. Pytlík.

Studie ZUMA 2 však nedala spolehlivé odpovědi na určité aspekty léčby. Jedním z nich bylo zařazení pacientů s pomaleji progredujícím onemocněním – řada z nich nebyla rezistentní na ibrutinib, který byl v terapii povolen jako překlenovací terapie. Z tohoto důvodu může být zobecnění pro celou populaci pacientů progredujících na ibrutinibu poněkud problematické.

Jaké je tedy současné postavení přípravku Tecartus v léčebném schématu pro lymfomy z plášťových buněk? „Po relapsu pacienta na léčbě 1. linie je potřeba zohlednit dobu, za jak dlouho k relapsu došlo. U pacientů s časným relapsem je podáván ibrutinib. Otázkou zůstává, zda u pacientů odpovídajících na léčbu ibrutinibem by neměla následovat alogenní transplantace, pokud jsou toho pacienti schopni. Jestliže dochází k pomalé progresi na ibrutinibu, tak by měla jednoznačně následovat léčba lymfocyty CAR-T přípravkem Tecartus. Jak ale postupovat po selhání CAR-T, je zatím velká otázka,“ uzavřel tuto část MUDr. Pytlík.

Tecartus tak přináší významný benefit pro pacienty, u kterých dochází k selhání léčby inhibitory Brutonovy kinázy. I v oficiálním dokumentu České lymfomové skupiny se letos poprvé objevuje doporučení, kdy v případě selhání dvou linií terapie včetně ibrutinibu a odpovídajícím stavu nemocného by měli být nemocní zvažováni k terapii CAR-T.

„Lymfocyty CAR-T představují reálnou šanci na vyléčení pro řadu těchto pacientů. Optimální načasování terapie CAR-T je však stále předmětem debaty, stejně jako zůstává předmětem dalšího zkoumání volba postupů po selhání léčby CAR-T,“ shrnul MUDr. Pytlík.

U CAR-T se pozitivní data drží dlouhodobě

Jako CAR-T se označuje inovativní léčebný postup, kdy je do vlastních T lymfocytů pacienta metodami genového inženýrství vpraven chimérický antigenní receptor. Takto upravený T lymfocyt je schopen vyhledat a eliminovat cílovou buňku s daným povrchovým antigenem. Zároveň dochází k aktivaci i ostatních složek imunitního systému. Je zřejmé, že terapie CAR-T dává řadě hematologických pacientů velkou šanci na dlouhodobé přežití. Na pozici této léčby u non-Hodgkinových lymfomů se zaměřilo jedno ze symposií letošních Pražských hematologických dní. Tuto část programu podpořila společnost Gilead.

Na účinnost této léčby v dlouhodobém horizontu se zaměřil doc. MUDr. David Belada, Ph.D., ze IV. interní hematologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové. Vycházel přitom především ze studie ZUMA 1 s přípravkem axicabtagen cicleucel (Axi-Cel). Ten je schválen pro léčbu pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B lymfomem (DLBCL) včetně primárního mediastinálního B-buněčného lymfomu (PMBC), kteří selhali na dvou a více předchozích liniích systémové terapie.

Vstupní kritéria pro zařazení do studie splňovali pacienti s DLBCL včetně PMBC a TFL (transformovaný folikulární lymfom), kteří neodpovídali na poslední chemoterapii nebo zrelabovali do roka po autologní transplantaci (ASCT). Pacienti museli mít za sebou léčbu anti-CD20 a anticyklínem. Jako aktivní léčba byla použita dávka Axi-Cel v množství 2 106 buněk CAR-T/kg. Primárním cílem studie bylo dosažení léčebné odpovědi, která byla poprvé hodnocena za čtyři týdny od podání přípravku CAR-T. Dalšími cíli studie byly celkové přežití pacientů a bezpečnost léčby. Rovněž byl sledován tzv. event-free survival (EFS), který byl definován jako doba od podání přípravku Axi-Cel buď do progresce, do zahájení další terapie, nebo do úmrtí pacienta. Hlavní soubor na aktivní léčbě čítal v konečném součtu 101 pacientů, kterým byl podán vlastní preparát Axi-Cel.

První závěry studie ZUMA 1 byly publikovány v časopise New England Journal of Medicine v roce 2017. Podle těchto dat s délkou sledování 27,1 měsíce byl podíl celkových léčebných odpovědí 83 procent, z toho bylo 58 procent kompletních remisí. Pravděpodobnost dvouletého celkového přežití dosáhla 50,5 procenta.

Následná analýza při follow-up 51 měsíci pak ukázala, že na křivce přežití je bod zlomu, od kterého už nemocní nepřijíždí dlouhodobě. Čtyři roky přeživalo 44 procent pacientů léčených přípravkem Axi-Cel. To, že skutečně nastá-

vá fáze platí, pak potvrdila pětiletá data (medián sledování 63 měsíců) – pět let přeživalo 42,6 procenta pacientů. „Vidíme tedy, že tato terapie dává nemocným šanci na dlouhodobé přežití. Mezi čtyřletým a pětiletým sledováním je z hlediska celkového přežití jen minimální rozdíl. Za tento rok přibýlo jedno úmrtí a jedna progresse onemocnění, takže jde o velmi ojedinelé události,“ uvedl doc. Belada.

Další analýza ukázala, že medián doby do zahájení další terapie byl 8,7 měsíce a při pětiletém sledování se oproti čtyřletému follow-up prakticky nezměnil. „Máme zde stále 34 procent pacientů, kteří žijí a nepotřebují další terapii, více než třetina pacientů u takto agresivního lymfomu nepotřebuje další intervenci,“ dodal doc. Belada.

Dále doc. Belada komentoval analýzu podle parametru EFS. „Křivka EFS téměř kopírovala křivku celkového přežití, což je v tomto případě logické. Pokud pacient selže na terapii CAR-T, jeho další šance na přežití jsou velmi omezené a ve většině případů situace vyústí v úmrtí nemocného. Platí to ale i obráceně. Pokud k závažné události nedojde, je šance pacienta na přežití přes 90 procent.“

Riziko úmrtí bylo jednoznačně nejvyšší v prvním roce léčby. „Pravidelně diskutujeme s pacienty, že pokud první půlrok terapie povede ke stabilizaci nemoci, tak je z velké části vyhráno, riziko relapsu samozřejmě přetrvává, ale časem významně klesá,“ komentoval doc. Belada. „Zdá se, že v rámci zástupných ukazatelů skutečně budeme moci používat dobu bez selhání během roku jedna nebo roku dva jako velmi citlivý a dostatečně signifikantní ukazatel dlouhodobé efektivity CAR-T terapie,“ řekl doc. Belada.

Jak by tedy šly shrnout závěry aktuálního update studie ZUMA 1? „Pětiletá data jsou téměř srovnatelná se čtyřletým sledováním. Přes 42 procent pacientů žije dlouhodobě, během čtvrtého a pátého roku sledování nedošlo k dramatickým změnám sledovaných křivek. Z hlediska bezpečnosti léčby jsou sle-

dovaná data rovněž stabilní, přípravky CAR-T jsou spojeny s akutní toxicitou při podání, která je poměrně specifická, v dlouhodobém horizontu ale nějaké nové nežádoucí účinky pacienty neohrožují,“ uzavřel doc. Belada.

Posun u lymfomů z plášťových buněk

Lymfom z plášťových buněk (mantle cell lymphoma – MCL) je poměrně vzácná hematologická malignita, poprvé definovaná v 80. letech minulého století. Na potenciál terapie CAR-T u tohoto onemocnění se zaměřil MUDr. Robert Pytlík, Ph.D., z Ústavu hematologie a krevní transfuze a I. LF UK Praha.

Připomněl, že podle registru České lymfomové skupiny trpí MCL zhruba osm procent všech pacientů s non-Hodgkinovými lymfomy. Kromě nodálního postižení se onemocnění vyznačuje velice častým postižením extranodálním. „Naprostá většina pacientů má postižení kostní dřeně a fada z nich je leukemizována,“ uvedl na úvod svého sdělení MUDr. Pytlík.

Pro odhad prognózy pacientů s MCL se používá mezinárodní prognostický index (MIPI, Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index). Zahrnuje pouze klinické parametry, vypočítává se poměrně komplikovaně, ovšem existují internetové kalkulačky pro jeho rychlé stanovení a následné rozdělení pacientů do tří prognostických skupin (<https://www.german-lymphoma-alliance.de/scores.html>). Nověji pak do praxe vstoupil index MIPI-C, který navíc přidává jeden biologický faktor – růstovou frakci pomoci Ki-67, a pacienty tak podle rizika rozděluje do čtyř skupin. Jak MUDr. Pytlík upozornil, uvedené indexy byly konstruovány na pacientech již léčených za použití indukční chemoimuniterapie.

Z dalších prognostických faktorů onemocnění je důležitá aberace TP53, zejména je-li spojena s další chromozomální aberací.

Současná moderní léčba MCL má tři komponenty:

- 1 Indukční chemoimuniterapie: Konkrétní režim je volen dle stavu a věku pacienta
- 2 Údržovací terapie monoklonálními protilátky anti-CD20: Vhodná pro všechny pacienty, kteří odpovídní na indukční léčbu
- 3 Autologní transplantace (ASCT): Pouze pro vybrané pacienty – především mladšího věku a v dobrém celkovém stavu

Uvedený postup reflektuje i Česká lymfomová skupina ve svých oficiálních do-

poručeníh. „Tato doporučení záměrně nejsou komponentována restriktivně, aby tak zohlednila zkušenosti jednotlivých pracovišť s konkrétním léčebným režimem a přihlížela k nim. Nicméně každý nově diagnostikovaný pacient s MCL by měl být konzultován ve větším centru,“ doplnil MUDr. Pytlík.

K významným změnám nyní dochází především u pacientů po relapsu. Zde se v poslední době uplatňuje inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy ibrutinib. Aktuálně je hrazen u pacientů, kteří absolvovali alespoň jednu linii terapie, zrelabovali do dvou let od ukončení poslední podané terapie a zároveň jsou již po ASCT nebo nejsou kandidáty vysokodávkované léčby a ASCT. „Ibrutinib ale nevede k vyléčení. Medián přežití nemocných, kteří jej dostanou, je zhruba dva roky, medián do progresse onemocnění je pouze jeden rok. Z nemocných, kteří progredují na ibrutinibu, polovina do roku umírá.“

I na toto pole nyní vstupuje CAR-T. „Jedná se o genové konstrukty vnášené do T buněk, které velice elegantně obcházejí složité systémy prezentace antigenu pomocí komplexu MHC tím, že mají přímé vazebné místo pro antigen na povrchu nádorové buňky. Dále mají signální část a velmi důležitá je kostimulační molekula,“ popsal MUDr. Pytlík. V současné době je pro diagnózu MCL schválen preparát CAR-T Tecartus.

Postup přípravy CAR-T pro konkrétního pacienta zahrnuje několik kroků:

- 1 Nestimulovaná aferéza autologních PMBC u pacienta
- 2 Odeslání čerstvého či zmrazeného materiálu do výrobního centra (dle typu produktu)
- 3 Příprava hotového materiálu/produktu (trvá asi 4 týdny)
- 4 Překlenovací („bridging“) chemoterapie/immunoterapie/radioterapie (v mezidobí je někdy nutná)
- 5 Přijetí zmrazeného produktu – okamžitě podání pacientovi anebo uskladnění
- 6 Lymfodepleční chemoterapie
- 7 Jednorázová infuze CAR-T buněk
- 8 Restaging – (PET-CT asi tři měsíce po podání)

Dále se MUDr. Pytlík zastavil u bezpečnosti terapie CAR-T. „Nejčastější nežádoucí účinky této metody známe z jiných klinických situací – především cytoopenie, resp. infekce. Ty ovšem nejsou způsobeny přímo lymfocyty CAR-T, ale lymfodepleční chemoterapií a jsou poměrně dobře zvládnutelné. Vzhledem k tomu že v celé České republice již bylo různými přípravky CAR-T odcenoeno přes 70 nemocných, už si umíme doc-

la dobře poradit i se specifickou, s CAR-T spojenou toxicitou, jako je syndrom neurotoxicity způsobený imunitními buňkami (ICANS),“ komentoval situaci MUDr. Pytlík.

Základem pro registraci přípravku Tecartus u MCL byla studie ZUMA 2 (Wang M, N Engl J Med 2020). Ta zahrnovala 68 pacientů po selhání chemoimuniterapie, kteří byli léčeni ibrutinibem. „Naprostá většina nemocných odpověděla na léčbu, dvě třetiny z nich se po podání terapie CAR-T ocitly v kompletní remisi. Celkové přežití pacientů bylo v 15 měsících na úrovni 76 procent, což je u této populace nemocných bezprecedentní. Ve srovnání s referenční studií SCHOLAR-2 jde o dvojnásobné přežití. Toxicita byla poměrně výrazná, nicméně zvládnutelná,“ komentoval MUDr. Pytlík.

Studie ZUMA 2 však nedala spolehlivé odpovědi na určité aspekty léčby. Jedním z nich bylo zařazení pacientů s pomaleji progredujícím onemocněním – fada z nich nebyla rezistentní na ibrutinib, který byl v terapii povolen jako překlenovací terapie. Z tohoto důvodu může být zobrazení pro celou populaci pacientů progredujících na ibrutinibu poněkud problematické.

Jaké je tedy současně postavení přípravku Tecartus v léčebném schématu pro lymfomy z plášťových buněk? „Po relapsu pacienta na léčbě 1. linie je potřeba zohlednit dobu, za jak dlouho k relapsu došlo. U pacientů s časným relapsem je podáván ibrutinib. Otázkou zůstává, zda u pacientů odpovídajících na léčbu ibrutinibem by neměla následovat alogenní transplantace, pokud jsou toho pacienti schopni. Jestliže dochází k pomalejší progresi na ibrutinibu, tak by měla jednoznačně následovat léčba lymfocyty CAR-T přípravkem Tecartus. Jak ale postupovat po selhání CAR-T, je zatím velká otázka,“ uzavřel tuto část MUDr. Pytlík.

Tecartus tak přináší významný benefit pro pacienty, u kterých dochází k selhání léčby inhibitory Brutonovy kinázy. I v oficiálním dokumentu České lymfomové skupiny se letos poprvé objevuje doporučení, kdy v případě selhání dvou linií terapie včetně ibrutinibu a odpovídajícím stavu nemocného by měli být nemocní zvažováni k terapii CAR-T.

„Lymfocyty CAR-T představují reálnou šanci na vyléčení pro řadu těchto pacientů. Optimální načasování terapie CAR-T je však stále předmětem debaty, stejně jako zůstává předmětem dalšího zkoumání volba postupů po selhání léčby CAR-T,“ shrnul MUDr. Pytlík. **km**

Zpět

Budoucnosti hematologického výzkumu je buněčná imunoterapie. ÚHKT má poprvé na vývoj soukromého sponzora URL

WEB, Datum: 18.03.2022, Zdroj: zdravotnickymedien.cz, Rubrika: Rozhovor

Akutní myeloidní leukémie je jedním ze čtyř základních typů leukémií, která bez terapie připraví pacienta o život do pár měsíců. Její léčba je přitom velmi náročná, protože jde o variabilní onemocnění, na něž není lehké specificky cílit. Jako velmi slibná u lidí, kde už jiná léčba nezabírá, se nyní jeví buněčná imunoterapie. Právě na ni se zaměřují také odborníci z Ústavu hematologie a krevní transfúze (ÚHKT). Jedním ze směrů, který tu nyní začínají zkoumat, je vývoj buněčné terapie používající takzvaných přirozených ničitelů, což jsou buňky likvidující buňky nádorové. Historicky vůbec poprvé se přitom ÚHKT povedlo získat významného sponzora ze soukromého sektoru, průmyslově-technologický Holding Czechoslovak Group. O výzkumu a o tom, jak bude projekt, na který CSG přispělo pět milionů korun, vypadat, si ZD povídal s vedoucím oddělení výzkumu moderní imunoterapie Janem Fričem a tajemnicí ředitele ÚHKT Andreou Daňkovou.

Věda a výzkum jsou jedním z pilířů činnosti ÚHKT. Na co všechno se ústav v tomto směru zaměřuje? Kde je těžiště jeho výzkumné činnosti?

AD: Spektrum je velmi široké, ale gró posledních let je moderní imunoterapie a procesy s ní spojené.

JF: Hlavní zaměření výzkumu můžeme rozdělit na několik pilířů. Jedním je dlouhodobě výzkum úzce navázaný na diagnostiku a monitorování průběhu onemocnění. Věnujeme se mutacím a tomu, jak různé mutace detekovat a případně na ně cílit další léčbu. Výzkumná oddělení se zaměřují také na různé inhibitory, které cílí na leukemické buňky a další v praxi používaná a nebo vyvíjená léčiva. Pomáháme tak vytvářet znalosti k vývoji nových přípravků, případně optimalizovat využití těch stávajících. Oblastí, která se nyní hodně rozvíjí, je imunoterapie, zvláště ta buněčná. V ÚHKT vzniklo několik nových oddělení, která se specificky zabývají vývojem léčivých přípravků založených na buňkách. Můžeme je rozdělit na několik typů. Buď se snažíme vyvíjet specifické přípravky založené na transgenních T-buňkách, což jsou například CAR-T terapie. Další možností jsou nespecifické přípravky, které využívají přirozené protinádorové vlastnosti některých buněk, například NK buněk (tj. natural killers čili přirození ničitelé, pozn. red.). Dále pak probíhá výzkum vzácných hematologických onemocnění, souvisejících se vzácnými mutacemi či poruchami krve tvorby nebo hemostázy. V některých těchto oblastech je ÚHKT přinejmenším v Čechách unikátním pracovištěm – výzkum ani diagnostika jinde neprobíhá a máme obrovskou spádovou oblast.

Můžete přiblížit, jak buněčné imunoterapie vypadají – jak ty specifické, tak nespecifické? V čem se liší od „běžné“ léčby, například chemoterapie?

JF: U buněčné terapie se vždy odebírají nějaké buňky, které se po namnožení nebo dalších úpravách podávají pacientovi. Výjimkou jsou specifické protokoly, kdy se snažíme imunitu povzbudit protilátkami nebo jiným přípravkem. V ÚHKT je jedním z hlavních hematologických onemocnění, která tu léčíme, akutní myeloidní leukémie (AML). Velká část výzkumu tak směřuje k potenciální léčbě právě tohoto onemocnění. AML je ale specifická tím, že je hodně variabilní a i po vyléčení se často vrací. Jde o plastické onemocnění, kde nejsme přesně schopni definovat znaky leukemických buněk, jako je tomu třeba u B lymfomu. CAR-T terapie cílí na jednu molekulu, proto jsou tak úspěšné u leukémií s jasně definovaným povrchovým znakem, na který buněčná terapie cílí. Jenže u AML je množství znaků proměnlivé a stále se nepřihlíží na to, na který znak má smysl cílit. Kromě velké škály projektů, které se snaží definovat tyto znaky důležité pro cílenou léčbu AML, se také zaměřujeme na projekty zkoumající nespecifickou imunitu. Pokud se podíváme na NK buňky, to jsou buňky vrozené imunity, které mají v těle hlavní úkol vyhledávat nádorově pozměněné buňky a ničit je. My si myslíme, že když se nám NK buňky podaří expandovat a vrátit v dobrém stavu pacientovi, budou zase vykonávat tuto svou přirozenou úlohu a automaticky vyhledávat a zabíjet nádorově poškozené buňky. Do NK buněk tedy nepotřebujeme vkládat další geny, jen je namnožit a připravit do stavu, kdy budou co nejlépe fungovat a přežijí v krevním oběhu po adoptivním transferu pacientovi.

Když to tedy laicky shrnu – pokud zachytíte leukemickou buňku, musíte u specifické buněčné terapie zjistit, co by na ni mohlo platit?

JF: Vlastně ano. U všech leukemických typů se ve výsledku ví, který typ buňky a v jakém stadiu svého vývoje zmučoval, začal se nekontrolovaně množit a způsobil leukémií. U AML je jich větší množství, navíc každý pacient může mít mutace různé.

O kolika pacientech v ÚHKT hovoříme?

JF: U AML je to ročně necelá stovka pacientů.

Nízký počet pacientů a vysoká variabilita nemoci tedy léčbu ještě komplikuje...

JF: Ano.

Na jaké AML pacienty bude zaměřena buněčná imunoterapie?

JF: AML velice často relabuje. Návraty nemoci jsou často těžko zvládnutelné. Léčba pokračuje po několika liniích, pokaždé trochu pozměněná. Reflektuje, jaké jsou tam mutace a jaký je to typ nemoci. Jeden z projektů kolegů má za cíl připravit klinické hodnocení, ve kterém bychom podávali NK buňky preventivně pacientům v remisi tak, aby se nemoc nevrátila. NK buňky by měly zajistit prevenci proti relapsu. Buňky by se tedy podaly pacientovi, který je zrovna vesměs zdravý, a měly by zabránit návratu nemoci.

Jak vlastně výzkumnou činnost ústav financuje?

AD: Převážně z vlastních zdrojů a případně ze získaných grantů, a také z financí na podporu výzkumu od ministerstva zdravotnictví. A teď prvně navazujeme spolupráci s externí firmou. Je to historicky poprvé, kdy nám externí firma spolufinancuje projekt.

JF: To, že máme financování heterogenní, z různých typů zdrojů, nám umožňuje dosáhnout větší stability financování, která je pro výzkum velmi důležitá. Potřebujeme výhled ve víceletém horizontu. Takto nám další zdroje pomáhají překlenout období, kdy je například slabší financování z grantů a podobně.

Jaké nyní běží v ÚHKT klinické studie?

AD: Aktuálně máme 14 komerčních klinických studií a další čtyři jsou ve fázi jednání. Akademických studií je celkem šest. Dále v současnosti probíhá klinická studie s naším vlastním léčivým přípravkem, který se vyrábí v ÚHKT. Jedná se o tzv. CD19 CAR-T buňky a tato studie je plánována pro šest až deset pacientů. Jedná se o první podání produktu pacientovi, takže se provádí na malém počtu, abychom eliminovali všechna možná potenciaální rizika. Tento přípravek byl již podán dvěma pacientům a zjistili jsme, že buňky u pacientů přežívají, fungují, jak mají, a nemají zásadní nežádoucí účinky. Jsme tedy snad na dobré cestě. Jedná se o první studii v České Republice, kde jsou použité buňky vyvinuté ve vlastních laboratořích a přímo podané na naší klinice, jedná se o velký úspěch dlouhodobého výzkumu vedeného doktorem Otáhallem a panem primářem Vydrou, samozřejmě za plné podpory a záštiti pana ředitele profesora Cetkovského.

Co je k výrobě buněčných terapií zapotřebí?

AD: Jednou ze zásadních podmínek jsou čisté prostory, které máme v klinickém pavilonu. Jedná se o velmi speciální výrobní laboratoř, kde lze tyto buňky připravovat podobně, jako se vyrábějí komerční přípravky, ale s výrazně menší kapacitou. V těchto prostorách se pracuje s geneticky upraveným biologickým materiálem, a proto se musí dodržovat velmi přísná pravidla.

Byli jsme jedním z prvních, kdo je u nás měl. Nyní navíc stavíme nový pavilon progresivní medicíny, kde budeme mít další čisté prostory, které nám umožní zvýšit kapacitu výroby.

Jak dlouho celý proces výroby buněčné terapie trvá?

AD: Nejprve se musí zjistit, zda pacient splňuje všechny podmínky pro léčbu – například že má dostatečné množství buněk v krvi. Pak se mu odebere krev, z níž se buňky připraví. To trvá asi tři týdny. Následně se vyrobené CAR-T buňky zamrazí a provede se několik speciálních testů, aby se zjistilo, že vše bylo vyrobené správně – to trvá asi měsíc. Celkem to trvá jeden až dva měsíce.

Tím, že terapii vyrábíte přímo na místě, navíc asi vzniká časová úspora, než je tomu v případě komerčních terapií, které se posílají do zahraničí.

AD: Výroba komerčních buněk je nejen velmi drahá, ale také organizačně velmi komplikovaná – v začátcích výroba probíhala v USA, což znamenalo, že se letecky posílal kontejner s tekutým dusíkem, ve kterém byly zamrazené buňky. Nyní se už neposílají přes oceán, ale pouze po Evropě, což je ale stále procesně velmi složité a pomalé jak z důvodu dopravy, tak byrokratické zátěže. Navíc tu jsou jednání s pojišťovnou, která musí schválit každého pacienta. Pokud bychom tedy byli schopni studie zdárně dokončit, bylo by to pro ústav velmi průlomové a umožnilo by to poskytnout tuto speciální léčbu více pacientům.

JF: Problém je, že část pacientů se pak už k přípravku nedostane. I pár dní, které ušetříme výrobou u nás, může hrát roli. Navíc na vlastním produktu můžeme snáze pokračovat v dalším výzkumu.

Jak také poukázal na jednom z kulatých stolů ZD ředitel ÚHKT Petr Cetkovský, je zároveň tady vyrobená léčba levnější než komerční terapie.

AD: Tím, že je to zatím v tak malém měřítku a navázané na výzkum, to nemáme přesně spočítané. Nicméně jiná akademická pracoviště vyrábějí podobné produkty zhruba za čtvrtinu ceny v porovnání s komerčním přípravkem. V rámci našich možností to také vyrábíme levněji, nicméně v tom není zahrnuta cena za výzkum a vývoj. Zatím je to však v první fázi, kdy se testuje bezpečnost. Jsme tedy v počátcích, ale přesto je to v našem prostředí unikátní.

Můžete popsat, jak přesně proces výroby buněčné terapie probíhá?

JF: U NK buněk plánujeme vzít buňky od příbuzného dárce, aby byl štěp haploidický. Pak se buňky namnoží v kultuře, což trvá zhruba dva týdny. Poté se zamrazí, nebo se v případě potřeby rovnou podávají. Výzva protokolu spočívá hlavně ve standardizaci a spolehlivém namnožení dostatečného množství buněk, někdy totiž nechtějí tak dobře růst.

Když je pak pacientovi podáte, má to nějaká rizika?

JF: Zatím tolik zkušeností u nás nemáme, ale obecně každé podání těchto buněk představuje řadu rizik, a proto musí být pacient pečlivě monitorován. Může se také stát, že buňky relativně rychle zmizí nebo se neuchytí, to se ale všechno zjistí z klinických studií – u NK buněk v Česku zatím nebylo tolik podání, aby z toho šlo dělat závěry. Více zkušeností máme u T-lymfocytů a komerčních přípravků, na kterých se učíme.

Jaké jsou hlavní rozdíly mezi léčbou NK buňkami a za pomoci CAR-T terapií?

JF: U CAR-T terapie mají buňky vnesený receptor, tedy genetickou informaci pro určitou molekulu, která se vystaví na povrchu buňky a navede ji specificky k leukemické buňce, kterou cytotoxicky zničí. Specificky tedy rakovinnou buňku najde a zabije, protože jde o T-buňky, které mají cytotoxickou aktivitu. Oproti tomu u NK buněk není potřeba vkládat žádný receptor.

Využíváme toho, že NK buňky si leukemickou buňku umí najít samy na základě sady informací, které mají leukemické buňky na svém povrchu. Vyhledávání nádorových buněk je přirozenou vlastností NK buněk.

Společnost CSG, která je prvním soukromým partnerem spolufinancujícím výzkum v ÚHKT, se rozhodla podpořit pět milionů vývoj buněčné terapie používající přirozených ničitelů. Ústav se tak bude snažit vyvinout optimální metodu produkce buněk pro imunoterapii a aplikaci pacientům s leukémií. Proč padla volba právě na tuto oblast?

AD: CSG se zapojila, protože právě v tomto novém směru vidí budoucnost léčby leukémie. Společnost nabídla ÚHKT spolupráci, mimo jiné i proto, že vidí jeho vědecký potenciál a ví, že se jedná o jednu z nejvýznamnějších institucí v oblasti léčby leukémie v Česku, která na jediném místě řeší léčbu pacientů, výzkum i výrobu léčebných přípravků. Buněčná terapie může pomoci pacientům s nádory, na které dosavadní metody, tedy chemoterapie a transplantace kostní dřeně, nestačí – tuto pomoc tedy nevnímáme jen jako dar, ale jako závazek posunout projekt léčby leukémie pomocí "natural killers" maximálně dopředu.

Jak by měl vypadat projekt podpořený CSG?

JF: Souvisí to s tím, o čem jsme hovořili, že je výzvou NK buňky namnožit. Projekt se bude zaměřovat na testování různých přístupů a strategií, jak expanzi zlepšit. Další důležitý aspekt projektu je, že nám finance umožní vyvíjet sofistikovanější modely, jak buňky testovat a ověřovat jejich cytotoxickou kapacitu. Modelů totiž není dostatečné množství. Naprostá většina výzkumu bude probíhat na krvi, kterou dostaneme ze zdravých dárců. Izolujeme z ní NK buňky a dál s nimi budeme pracovat, testovat různé protokoly expanze a pak i cytotoxické modely in vitro. Závěrem bychom po několika letech měli na základě nejlepšího protokolu vyvinout nejvíce cytotoxické buňky s vysokou fitness, které vydrží v krevním oběhu po adoptivním transferu pacientovi. Na základě toho bychom chtěli navrhnout vlastní klinické hodnocení. Mezi výzkumem v laboratoři a klinickým hodnocením je důležité mít možnost přenést laboratorní produkt do čistých prostor a standardizovat. To obnáší velké množství energie a lidských zdrojů. Část peněz z projektu tak půjde na to, abychom produkt byli schopni přenést do výroby, s čímž má ale ÚHKT již velké zkušenosti.

Jak dlouho by měl projekt běžet?

JF: Tři roky, což je průměrný cyklus podobného projektu. Potřebujeme čas na laboratorní činnost a také na přípravu dokumentace a dalších věcí, které umožní výrobu. V samém závěru bychom rádi spustili vlastní klinické hodnocení. Administrativa asi bude asi o dost složitější než u „běžné“ experimentální léčby typu chemoterapie?

JF: Je tam hodně práce spojené s výrobou a jejím schválením v čistých prostorech. I klinické studie, které plánujeme, jsou sponzorované ÚHKT, takže je celé musíme zpracovat, připravit a nechat schválit SÚKL, což děláme vlastními zdroji. Nicméně celý proces jsme již několikrát úspěšně dokončili.

Foto: ÚHKT

Michaela Koubová

ROZHOVOR

Budoucností hematoonkologického výzkumu je buněčná imunoterapie. ÚHKT má poprvé na vývoj soukromého sponzora

18.3.2022



Vedoucí oddělení výzkumu moderní imunoterapie Jan Frič a tajemnice ředitele ÚHKT Andrea Daňková. Foto: ÚHKT

DALŠÍ ČLÁNKY AUTORA

Zaměstnavatelé narážejí na problém se vstupními prohlídkami lidí z Ukrajiny. Nové doporučení ministerstva ale problém řeší napůl

17.3.2022

VZP spolu s poskytovateli zajistí zdravotní péči pro více než 150 tisíc lidí z Ukrajiny. Pod největším tlakem se ocitnou praktičtí lékaři

15.3.2022

Velké farmaceutické společnosti zůstávají v Rusku. Nezastavily tamní závody ani neutilizovaly obchod

12.3.2022

Kvůli uprchlíkům bude nezbytné přehodnotit výši platby za státní pojištění, říká Kalousek

11.3.2022

Akutní myeloidní leukémie je jedním ze čtyř základních typů leukémií, která bez terapie připraví pacienta o život do pár měsíců. Její léčba je přitom velmi náročná, protože jde o variabilní onemocnění, na něž není lehké specificky cílit. Jako velmi slibná u lidí, kde už jiná léčba nezabírá, se nyní jeví buněčná imunoterapie. Právě na ni se zaměřují také odborníci z Ústavu hematologie a krevní transfúze (ÚHKT). Jedním ze směrů, který tu nyní začínají zkoumat, je vývoj buněčné terapie používající takzvaných přirozených ničitelů, což jsou buňky likvidující buňky nádorové. Historicky vůbec poprvé se přitom ÚHKT povedlo získat významného sponzora ze soukromého sektoru, průmyslově-technologický Holding Czechoslovak Group. O výzkumu a o tom, jak bude projekt, na který CSG přispělo pět milionů korun, vypadat, si ZD povídá s vedoucím oddělení výzkumu moderní imunoterapie Janem Fričem a tajemnicí ředitele ÚHKT Andreou Daňkovou.

Věda a výzkum jsou jedním z pilířů činnosti ÚHKT. Na co všechno se ústav v tomto směru zaměřuje? Kde je těžiště jeho výzkumné činnosti?

AD: Spektrum je velmi široké, ale gró posledních let je moderní imunoterapie a procesy s ní spojené.

JF: Hlavní zaměření výzkumu můžeme rozdělit na několik pilířů. Jedním je dlouhodobě výzkum úzce navázaný na diagnostiku a monitorování průběhu onemocnění. Věnujeme se mutacím a tomu, jak různé mutace detekovat a případně na ně cílit další léčbu. Výzkumná oddělení se zaměřují také na různé inhibitory, které cílí na leukemické buňky a další v praxi používaná a nebo vyvíjená léčiva. Pomáháme tak vytvářet znalosti k vývoji nových přípravků, případně optimalizovat využití těch stávajících. Oblast, která se nyní hodně rozvíjí, je imunoterapie, zvláště ta buněčná. V ÚHKT vzniklo několik nových oddělení, která se specificky zabývají vývojem léčivých přípravků založených na

DALŠÍ ČLÁNKY Z RUBRIKY

Můžeme to uchopit jako příležitost, jak vyřešit nedostatek zdravotníků, říká o současné uprchlické vlně Jaroslava Němcová

17.3.2022

Přes veškeré úsilí je tu stále armáda lidí, která šíří škodlivé dezinformace, říká Janet Woodcocková, zástupkyně ředitele FDA

16.3.2022

Vidíme robustní systém hlášení, ale nikoli to, jak má minimalizovat dopad výpadků, říká ředitel ČÁFF Vrabel o nových úkolech pro agenturu EMA

14.3.2022

Medicinské i etické hranice se za poslední desetiletí značně posunuly, říká expertka na klinická hodnocení Beata Cečťková

7.3.2022

René Levínský: Pandemii nikdy nevyřeší jen medicína. Bez společenských věd se neobejdeme

4.3.2022

Mění se vedení přístrojové komise, předsedou má být Mechl, místopředsedou Mayer [URL](#)

[WEB](#), Datum: 21.03.2022, Zdroj: zdravotnickydenik.cz, Rubrika: Politika a Ekonomika

Komise Ministerstva zdravotnictví „pro posuzování rozmístění přístrojových zdravotnických prostředků a kapacit hrazených ze zdravotního pojištění“, zkráceně přístrojová komise, bude mít nové vedení. Dosud jí předsedala náměstkyně MZ pro zdravotní péči profesorka Martina Koziar Vašáková, ale ta na ministerstvu končí. Nově se tak předsedou stane docent Marek Mechl a místopředsedou Martin Mayer. Zdravotnický deník má tuto informaci z důvěryhodného zdroje.

Docent MUDr. Marek Mechl, je pověřeným zástupcem přednosty Kliniky radiologie a nukleární medicíny Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty MOÚ v Brně. Ing. Martin Mayer je specialistou na biomedicínské inženýrství působí na Ústavu hematologie a krevní transfúze v Praze na pozici náměstka pro provoz a investice.

Komise byla zřízena příkazem ministra dne 10. dubna 2014. Projednává návrhy na umístění a provoz přístrojové techniky s pořizovací cenou nad 5 mil. Kč (bez DPH), která je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění prostřednictvím výkonů na nich poskytovaných, nebo jde-li o nákup přístrojů s poskytnutím dotace ze státního rozpočtu.

-cik-

POLITIKA A EKONOMIKA

Mění se vedení přístrojové komise, předsedou má být Mechl, místopředsedou Mayer

21.3.2022



Přístrojová komise projednává návrhy na umístění a provoz velmi drahé techniky s cenou nad pět milionů korun. Foto: PxHere, licence Creative Commons CC0

DALŠÍ ČLÁNKY AUTORA

Slovenské nemocnice mají zájem o ukrajinské zdravotníky

21.3.2022



Válek a Vobořil: Abstinenci politika u závislosti selhala. Česko půjde racionální cestou snižování rizika

18.3.2022



Válek zadal úkol náměstkyni, aby pojišťovny snížily úhrady za léky

7.3.2022



Náměstkyně pro zdravotní péči profesorka Vašáková odchází v polovině dubna z ministerstva

23.2.2022



Komise Ministerstva zdravotnictví „pro posuzování rozmístění přístrojových zdravotnických prostředků a kapacit hrazených ze zdravotního pojištění“, zkráceně přístrojová komise, bude mít nové vedení. Dosud jí předsedala náměstkyně MZ pro zdravotní péči profesorka Martina Koziar Vašáková, ale ta na ministerstvu končí. Nově se tak předsedou stane docent Marek Mechl a místopředsedou Martin Mayer. Zdravotnický deník má tuto informaci z důvěryhodného zdroje.

Docent MUDr. Marek Mechl, je pověřeným zástupcem přednosty Kliniky radiologie a nukleární medicíny Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty MOU v Brně. Ing. Martin Mayer je specialistou na biomedicínské inženýrství a působí na Ústavu hematologie a krevní transfúze v Praze na pozici náměstka pro provoz a investice.

Komise byla zřízena příkazem ministra dne 10. dubna 2014. Projednává návrhy na umístění a provoz přístrojové techniky s pořizovací cenou nad 5 mil. Kč (bez DPH), která je hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění prostřednictvím výkonů na nich poskytovaných, nebo jde-li o nákup přístrojů s poskytnutím dotace ze státního rozpočtu.

-cik-

DALŠÍ ČLÁNKY Z RUBRIKY

Náměstek ministra zdravotnictví Dvořáček: Pro upřehlíky v ČR je teď nejdůležitější zajistit primární péči

20.3.2022



Velmi nemocní, staří i lidé se zdravotním postižením. Válka na Ukrajině na ně dopadá nejhůře, utěct ale nemohou

20.3.2022



Z jižních Čech dorazila do ukrajinského Lvova zásilka léků za 13 milionů korun

20.3.2022



MZd chce zaměstnávání ukrajinských zdravotníků řešit i na úrovni EU

18.3.2022



Válek a Vobořil: Abstinenci politika u závislosti selhala. Česko půjde racionální cestou snižování rizika

18.3.2022



Ústav hematologie a krevní transfuze pomáhá v boji s leukémií Czechoslovak Group

TISK, Datum: 31.03.2022, Zdroj: Hospodářské noviny, Strana: 9

Ústav hematologie a krevní transfuze (ÚHKT) je klíčová instituce pro výzkum a léčbu vrozených, nádorových a vzácných onemocnění souvisejících s krví a krevním oběhem. Byl založen v roce 1952 a má 500 zaměstnanců, mezi nimi i 80 vědců. Sídlí v Praze poblíž Všeobecné fakultní nemocnice a pod jeho ústředím se střežou a zajišťuje výzkum i výrobu léků proti leukémii a zároveň je okamžitě aplikuje v léčbě pacientů, kteří přichází z celé České republiky. V letošním roce získal ústav nečekanou pomoc: průmyslový holding Czechoslovak Group (CSG) vlastněný českým podnikatelem Michalem Strnadem, se rozhodl věnovat ÚHKT dar ve výši pět milionů korun. I na to se ptáme v rozhovoru s ředitelem ústavu, profesorem MUDr. Petrem Cetkovským, Ph. D., MBA.

* Pane doktore, jak si stojí Česká republika v léčbě leukémie v mezinárodním srovnání?

Velice dobře. Není rozdíl v kvalitě léčby pacientů v ČR a v západní Evropě nebo v USA. Léčíme podle stejných protokolů. Některé dříve jsme sami inovovali a přebírali je od nás v zahraničí. Například protokol pro léčbu akutní lymfoplastické leukémie, který jsme vyvinuli, je akceptován i v zahraničí.

* Jaký je vlastně moderní postup v léčbě leukémie?

V dnešní době se jedná o kombinovanou léčbu cytostatiky a monoclonálními protilátkami. Cytostatikum je lék, který je používán v léčbě nádorů již desítky let a způsobuje rychle se množící nádorové buňky. Bohužel má vedlejší účinky, třeba likviduje buňky trávicího traktu. Oproti tomu monoclonální protilátka je cílená na určitou strukturu nádorové buňky a cíleně ji ničí bez vedlejších škod pro organismus pacienta.

* Neblíží se budoucnost, kdy budou nádorové buňky likvidovat nanoboti?

To je v současné době sci-fi, ale v léčbě se začínají používat tzv. CAR-T cells, které fungují podobně. Jsou to vlastně laboratorně upravené lymfocyty, které mají vložený uměle vyrobený protein. Takto 'vytvoríme' buňku, která loví v krvi nádorové buňky a postupně je eliminuje. CAR-T cells krásně fungují u těchto hematologických nádorů.

* A vy CAR-T cells používáte?

CAR-T cells jsme dříve sami vyvinuli. V současnosti je to dostupné na několika pacientech. Tyto buňky jsou vyráběny pro každý případ na míru: Pacient se napojí na speciální přístroj, ten mu oděbere jeho vlastní bílé krvinky, v laboratoři se do nich přidá umělý protein a zamrazí se. Pacient dostane léčbu, aby se zmenšilo množství jeho lymfocytů, a pak jsou mu nitrožilně aplikovány laboratorně upravené buňky, které v jeho těle expandují. Stačí pacientovi nitrožilně aplikovat pár mililitrů roztoku, ve kterém jsou miliony CAR-T cells.

* Jak ve výsledku všechny nové metody přispěly k šanci pacientů na vyléčení nebo alespoň prodloužení života?

V průměru se díky moderní léčbě podaří prodloužit život zhruba o polovinu pacientů o několik let. Pokrok je znatelný. Nádor ale není 'holý'. Dokáže si vytvořit rezistenci, strukturu nádoru vycházející se od káže v reakci na léčbu změnit. Realitou zůstává, že část pacientů je nevyléčitelná. Jedná se o vysoce rizikové pacienty.

* Takže se jedná o zlepšení, ale vymýcení rakoviny je v nedohlednu...

Dosáhli jsme významného zlepšení výsledků léčby, ale významné rakoviny je stále. To by se musela odhalit skutečná příčina. Proč se vzniká zkořaleně.

* Setkáváte se jako lékař s případy, u kterých není naděje?

Naděje je vždycky. Každý hematology má zájem o život nemocného pacienta, jehož případ vyžaduje znalost a naději a naději o došlou zázračnou obrot.

* Jakou roli hraje v boji s touto nebezpečnou chorobou ÚHKT?

Jsme specializované zdravotnické zařízení, které se koncernu je hematology ické zdravotní a nezhoubné choroby. Naši vzhledem, že nejsme jen nemocnice, ale máme i vlastní infrastrukturu z níž vyrábějí léčivé produkty a k tomu rozsáhlý výzkum. Naše práce se souhrnně spojuje v léčbě. Jsme také členem excelence v léčbě leukémie v rámci ČR. Podobně jako je to v USA národní institut zdraví v americké Bethesda nebo v Česku běhanský Masarykův onkologický ústav pro léčbu tzv. solidních, tedy pevných nádorů.

* Jaká je situace ve financování vašeho ústavu? A jsou větší brzdou v boji s leukémií finanční nebo lidské kapacity?

Máme vynášené hospodářské problémy a léčba je plně hrazena zdravotními pojišťovami. To platí pro nemocnici i terapeuty včetně nemocnice - náklady na protilátky a CAR-T cells. Otvářejí se budovy a investice, proto že léky je na trhu čím dál více a ceny stoupají. Rozpouštění ústavu pomáhá a jít na výzkum, které v Česku získáváme. A když se snažíme spolupracovat s našimi partnery v západní Evropě do zahraničí na evropské peníze.

* Jsou v ÚHKT výzkum a léčba odděleny nebo integrovány? Zkoumá nové léčebné postupy ten samý lékař, který pomáhá pacientům?

To je právě naše vize, že výzkum i léčba jsou podobné v středech a navzájem v ústavu léčíme či poskytujeme péči a v zdravotní a aplikovatelné na pacientech. S tím je ale spojená i velká odpovědnost a nervy, protože

na p o č á tku si n em ů žem e b ý t n ikd y jis ti, ja k b u d o u p a c ie n ti na n o vo u lé č b u reagovat.

* Průmyslový holding CSG vám v tom to a příštím roce pošle na výzkum leukémie pět milionů Kč. Je to obvyklé, že soukromé firmy pod porují v ta kovém rozsahu vaši činnost?

Není to o b vy klé . Je to p rv n í případ, kdy nás s o u k rom á firm a ta k to p o d p o řila, a d o u fám, že to je p rv n í vlaštovka, p o které b u d o u nás le d o v a t další. S m y šle n ko u o s lo v it v ý z n am n é firm y přišla tisková m lu v č í a ta jem n ic e našeho ústavu And rea Daňková, která d o s ta la d o p o ru č e n í o s lo v it právě C ze ch oslovak Group . Velmi rych le jsm e se sešli s m a jite lem M ic h a lem Strn a d em a d o m lu v ili jsm e v ý z n am n o u p o d p o ru p ro náš ústav. Jsme ale d o b u d o u c n a o te v ře n í i práci s d ro b n ým í dárci. S n a d sázkou řečeno, když n ě k d o m ů že s p o n z o ro v a t o ra n g u ta n a v zoo, m o h l by si a d o p to v a t i svéh o vědce, kte rý v ÚHK T zko um á n o vo u m e to d u lé č b y rakoviny.

* Daří se vám získávat nové schopné lékaře a věd ce? Produkuje vzdělávací systém v ČR dostatek odborníků?

Mu sí m to zaklep at: ano. Poved lo se nám te d' n a p ln it dva no vé tým y, a to ja k z ku še n ým í lékaři, ta k s tu d e n ty PhD. Pokud k nám n ě k d o n a s to u p í p o škole, mu sí to b ý t srdcař, p ro to že p ra cu je v Praze za plat, kte rý je nižší než p rům ě r n á mzda v re p u b lic e . Ale do stá vá se mu o b ro v sk é satisfakce, že dě lá práci, která za ch ra ň u je živo ty.

* Dotýká se činnosti ústavu nějak situace na Ukrajině?

Situaci na Ukra jin ě s le d u jem e a d is k u tu jem e s kolegy, co dě la t. Jsme p řip ra v e n i o rg a n iz o v a t o d b ě ry krve p ro Ukra jin u, ale zatím ta k o v ý p o ža d a ve k nepřišel. Jinak p om á h ám e u kra jin s kým s p o lu p ra c o v n ík ů m a z a p o ju jem e se in d iv id u á ln ě d o sbírek ja k o celá v e ře jn o s t.

* M áte jako ředitel ústavu a k tomu praktikující lékař čas na koníčky nebo na sport?

Času je málo. Rád fo to g ra fu ji p říro d u a ob ča s si zabě hám.

HN060682

Foto popis: Petr Cetkovský (* 1. d u b n a 1959) je český h em a to lo g s o d b o rn ým zaměřením na aku tn í leukémie, po ru ch y hemostázy, tra nsp la nta ce kme nových b u n ě k krve tvo rb y a in te n ziv n í h em a to lo g ick o u léčbu. V roce 1984 absolvoval všeobecné lékařství na Lékařské fa ku ltě v Plzni Univerzity Karlovy (titu l MUDr.) V začátcích své kariéry je zd il se záchranou službou ke kritickým akutním případům. V roce 2004 habilito va l v o b o ru v n itřn íh o lékařství na 1. lékařské fa ku ltě UK v Praze, v roce 2010 získal titu l MBA na americké Au b u rn University a v roce 2012 byl jm e n o v á n profesorem o n ko lo g ie na LF MU. Od července 2013 vede ja k o ředitel Ústav h em a to lo g ie a krevní transfuze. Učí m e díky na lékařské fakultě a v každoročních evaluacích získává nejlepší rating y v o b líb e n o sti a v úrovni výkladu. Ve vo ln ém čase se věnu je umělecké fo to g ra fii a vydal vlastní knihu o historii legionářů.

Ústav hematologie a krevní transfuze pomáhá v boji s leukémií Czechoslovak Group

Ústav hematologie a krevní transfuze (ÚHKT) je klíčová instituce pro výzkum a léčbu vrozených, nádorových a vzácných onemocnění souvisejících s krví a krevním oběhem. Byl založen v roce 1952 a má 500 zaměstnanců, mezi nimi i 80 vědců. Sídlí v Praze poblíž Všeobecné fakultní nemocnice a pod jednou střešou zajišťuje výzkum i výrobu léků proti leukémii a zároveň je okamžitě aplikuje v léčbě pacientů, kteří přichází z celé České republiky. V letošním roce získal ústav nečekanou pomoc: průmyslový holding Czechoslovak Group (CSG) vlastněný českým podnikatelem Michalem Strnadem, se rozhodl věnovat ÚHKT dar ve výši pět milionů korun. I na to se ptáme v rozhovoru s ředitelem ústavu, profesorem MUDr. Petrem Cetkovským, Ph.D., MBA.

Pane doktore, jak si stojí Česká republika v léčbě leukémie v mezinárodním srovnání?

Velice dobře. Není rozdíl v kvalitě léčby pacientů v ČR a v západní Evropě nebo USA. Léčíme podle stejných protokolů. Některé dokonce sami iniciujeme a přebírájí je od nás v zahraničí. Například postup pro léčbu akutní lymfoplastické leukémie, který jsme vyvinuli, je akceptován i v zahraničí.

Jaký je vlastně moderní postup v léčbě leukémie?

V dnešní době se jedná o kombinovanou léčbu cytostatiky a monoklonálními protilátkami. Cytostatikum je lék, který je používán v léčbě nádorů již desítky let a způsobuje zahubení rychle se množící nádorové buňky. Bohužel má vedlejší účinky, třeba likviduje buňky trávicího traktu. Oproti tomu monoklonální protilátka je cílená na určitou strukturu nádorové buňky a cíleně ji ničí bez vedlejších škod pro organismus pacienta.

Nebliží se budoucnost, kdy budou nádorové buňky likvidovat nanoboti?

To je v současné době sci-fi, ale v léčbě se začínají používat tzv. CAR-T cells, které fungují podobně. Jsou to vlastně laboratorně upravené lymfocyty, které mají vložený uměle vyrobený protein. Takto "vyvcvičená" buňka loví v krvi nádorové buňky a postupně je eliminuje. CAR-T cells krásně fungují u tektých hematologických nádorů.

A vy CAR-T cells používáte?

CAR-T cells jsme dokonce sami vyvinuli. V současnosti je testujeme na několika pacientech. Tyto buňky jsou vyráběny pro každý případ na míru. Pacient se napojí na speciální přístroj, ten mu odebere jeho vlastní bílé krvinky, v laboratoři se do nich přidá umělý protein a zamrazí se. Pacient dostane léčbu, aby se zmenšilo množství jeho lymfocytů, a pak jsou mu nitrožilně aplikovány laboratorně upravené buňky, které v jeho těle expandují. Stačí pacientovi nitrožilně aplikovat pár mililitrů roztoku, ve kterém jsou miliony CAR-T cells.

Jak ve výsledku všechny nové metody přispěly k šanci pacientů na vyléčení nebo alespoň prodloužení života?

V průměru se díky moderní léčbě podařilo prodloužit život zhruba poloviny pacientů o několik let. Pokrok je znatelný. Nádor ale není "hloupý". Dokáže si vyvinout rezistenci, struktura nádorových buněk se dokáže v reakci na léčbu změnit. Realitou zůstává, že část pacientů je nevléčitelná. Jedná se o vysoce rizikové pacienty.

Takže se jedná o zlepšení, ale vyměcení rakoviny je v nedohlednu...

Dosáhli jsme významného zlepšení výsledků léčby, ale vyměcení rakoviny je daleko. To by se musela odhalit skutečná příčina. Proč se vyvine buňka z kontroly.

Setkáváte se jako lékař s případy, u kterých není naděje?

Naděje je vždycky. Každý hematolog má za život jednoho pacienta, jehož případ vypadal beznadějně a najednou došlo k závažnému obrátu.

Jakou roli hraje v boji s touto nebezpečnou chorobou ÚHKT?

Jsme specializované zdravotnické zařízení, které se koncentruje na hematologické zhoubné a nezhoubné choroby. Naši výhodou je, že nejsme jen nemocnice, ale že máme i vlastní transfúzní stanici vyrábějící léčebné produkty a k tomu rozsáhlý výzkum. Naše projekty se mohou hned použít v léčbě. Jsme takové center of excellence v léčbě leukémie v rámci ČR. Podobně jako je to v USA Národní institut zdraví v americké Bethesda nebo v Česku brněnský Masarykův onkologický ústav pro léčbu tzv. solidních, tedy pevných nádorů.



Jaká je situace ve financování vašeho ústavu? A jsou větší brzdou v boji s leukémií finanční nebo lidské kapacity?

Máme vyrovnané hospodaření a léčba je plně hrazena zdravotními pojišťovnami. To platí i pro moderní terapie včetně monoklonálních protilátek a CAR-T cells. Otázkou je budoucí vývoj, protože lék je na trhu čím dál více a ceny stoupají. Rozpočtu ústavu pomáhají i granty na výzkum, které v Česku získáváme. Aktuálně se snažíme spolu s našimi partnery v západní Evropě dosáhnout i na evropské peníze.

Jsou v ÚHKT výzkum a léčba odděleny nebo integrovány? Zkoumá nové léčebné postupy ten samý lékař, který pomáhá pacientům?

To je právě naše výhoda, že výzkum i léčba jsou pod jednou střešou a nově vyvinutý lék či postup můžeme i vyrobit a rovnou aplikovat na pacientech. S tím je ale spojená i velká odpovědnost a nervy, protože na počátku si nemůžeme být nikdy jisti, jak budou pacienti na novou léčbu reagovat.

Průmyslový holding CSG vám v tomto a příštím roce pošle na výzkum leukémie pět milionů Kč. Je to obvyklé, že soukromé firmy podporují v takovém rozsahu vaši činnost?

Není to obvyklé. Je to první případ, kdy nás soukromá firma takto podpořila, a doufám, že to je první vlaštovka, po které budou následovat další. S myšlenkou oslovit významné firmy přišla tisková mluvčí a tajemnice našeho ústavu Andrea Daňková, která dostala doporučení oslovit právě Czechoslovak Group. Velmi rychle jsme se sešli s majitelem Michalem Strnadem a domluvili jsme významnou podporu pro náš ústav.

Jsme ale do budoucna otevření i práci s drobnými dárci. S nadávkou řečeno, když někdo může sponzorovat orangutanu v zoo, mohl by si adoptovat i svého vědce, který v ÚHKT zkoumá novou metodu léčby rakoviny.

Daří se vám získávat nové schopné lékaře a vědce? Produkuje vzdělávací systém v ČR dostatek odborníků?

Musím to zaplepat: ano. Povedlo se nám teď naplnit dva nové týmy, a to jak zkušenými lékaři, tak studenty PhD. Pokud k nám někdo nastoupí po škole, musí to být srdeček, protože pracuje v Praze za plat, který je nižší než průměrná mzda v republice. Ale dostává se mu obrovské satisfakce, že dělá práci, která zachraňuje životy.

Dotýká se činnosti ústavu nějak situace na Ukrajině?

Situaci na Ukrajině sledujeme a diskutujeme s kolegy, co dělat. Jsme připraveni organizovat odběry krve pro Ukrajinu, ale zatím takový požadavek nepřišel. Jinak pomáháme ukrajinským spolupracovníkům a zapojujeme se individuálně do sbírek jako celá veřejnost.

Máte jako ředitel ústavu a k tomu praktikuji lékař čas na koníčky nebo na sport?

Času je málo. Rád fotografuji přírodu a občas si zaběhám.



Petr Cetkovský (* 1. dubna 1959) je český hematolog s odborným zaměřením na akutní leukémie, poruchy hemostázy, transplantace kmenových buněk krevetvorby a intenzivní hematologickou léčbu. V roce 1984 absolvoval všeobecné lékařství na Lékařské fakultě v Plzni Univerzity Karlovy (titul MUDr.) V začátcích své kariéry jezdil se záchrannou službou ke kritickým akutním případům. V roce 2004 habilitoval v oboru vnitřního lékařství na 1. lékařské fakultě UK v Praze, v roce 2010 získal titul MBA na americké Auburn University a v roce 2012 byl jmenován profesorem onkologie na LF MU. Od července 2013 vede jako ředitel Ústav hematologie a krevní transfuze. Učí mediky na lékařské fakultě a v každoročních evaluacích získává nejlepší ratingy v oblibenosti a v úrovni výkladu. Ve volném čase se věnuje umělecké fotografii a vydal vlastní knihu o historii legionářů.

[Zpět](#)