

Wytyczne dotyczące leczenia Mukopolisacharydozy typu II

Wytyczne zostały opracowane (aby pomóc w przygotowaniu świadczenia usług medycznych dla chorych na MPS II) przez interdyscyplinarną grupę, której skład stanowią:

Dr. A. Vellodi Consultant Paediatrician, Great Ormond Street Hospital, Londyn.

Dr J.E. Wraith Consultant Paediatrician, Royal Manchester Children's Hospital.

Dr. M.A. Cleary Consultant Paediatrician, Great Ormond Street Hospital, Londyn.

Dr. U. Ramaswami Consultant Paediatrician, Addenbrookes Hospital, Cambridge.

Mrs. C. Lavery Executive Director, The Society for Mucopolysaccharide diseases.

Dr. Edmund Jessop, Medical Advisor, National Specialist Commissioning Group (NSCAG).

Lekarze klinicyści z Cambridge, Manchesteru i Londynu uczestniczą w toczących się badaniach w zakresie leczenia mukopolisacharydoz i mają ogromne doświadczenie w stosowaniu enzymatycznej terapii substytucyjnej w terapii lizosomalnych chorób spichrzeniowych. Ośrodki te są stale zaangażowane w leczenie pacjentów w specjalistycznych poradniach i oddziałach szpitalnych oraz wszystkie są ośrodkami wyznaczonymi do diagnozowania i leczenia lizosomalnych chorób spichrzeniowych przez Krajową Specjalistyczną Grupę Doradczą (NSCAG).

Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę (The Society for Mucopolysaccharide Diseases) dostarcza informacji i wsparcia pacjentom dotkniętym mukopolisacharydozami i ich rodzinom.

DH INFORMATION READER BOX

Polityka	Zarządzanie nieruchomościami
HR/Grupa robocza	Wyniki
Zarządzanie	IM&T
Planowanie	Finanse
Kliniczne	Współpraca

Cel powstania dokumentu: Wytyczne Dobrej Praktyki	
ROCR Ref:	Gateway Ref: 7848
Tytuł	Wytyczne dotyczące leczenia Mukopolisacharydozy typu II
Autorzy	8UGDr.A Vellodi, Dr. J.E. Wraith, Dr. M.A. Cleary, Dr U. Ramaswami, Mrs C. Lavery, Dr. E Jessop, National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG)
Data publikacji	12 luty 2007 r.
Grupa docelowa	Lekarze
Opis	Wytyczne zostały przygotowane przez interdyscyplinarną grupę, aby pomóc uruchomić opiekę dla chorych na mukopolisacharydozę typu II. Członkowie grupy mają duże doświadczenie w stosowaniu enzymatycznej terapii substytucyjnej w lizosomalnych chorobach spichrzeniowych.
Oдноśnik	Wytyczne dla leczenia mukopolisacharydozy typu I
Dokument zastępowany	Nie dotyczy
Wymagane działania	Nie dotyczy
Ramy czasowe	Nie dotyczy
Dane kontaktowe	Dr Edmund Jessop NSCAGDepartment of Health Wellington House 11133-155Waterloo Road http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/NSCAG/index.htm LondonSE1 8UGDr
Dla użytku odbiorcy	

Spis treści

- 1.0 MPS II – przegląd z wynikami badań nad enzymatyczną terapią substytucyjną
- 2.0 Potwierdzenie diagnozy
- 3.0 Kryteria włączenia do leczenia
- 4.0 Kryteria wyłączenia i przeciwwskazania do leczenia
- 5.0 Badania podstawowe
 - 5.1 Kliniczne
 - 5.2 Laboratoryjne
- 6.0 Leczenie
- 7.0 Kontynuacja leczenia
- 8.0 Parametry końcowe dotyczące skuteczności
- 9.0 Parametry końcowe dotyczące bezpieczeństwa
- 10.0 Audyt

MPS II –Wprowadzenie

Mukopolisacharydoza typu II (MPS II, zespół Huntera) jest lizosomalną chorobą spichrzeniową związaną z chromosomem X, spowodowaną brakiem lub wadą enzymu sulfatazy iduronianu (I2S) [1]. MPS II jest rzadką chorobą, z szacowanym występowaniem 1:162,000 żywych urodzeń [2]. Mimo, że to mężczyźni są w przeważającym stopniu dotknięci schorzeniem, w literaturze została opisana mała liczba kobiet dotkniętych chorobą [3]. Choroba ma charakter postępujący i skraca długość życia [1].

Nagromadzenie się GAG ma wpływ na prawie wszystkie typy komórek, tkanek i narządów, w tym gardła, górnych dróg oddechowych, serca, wątroby i śledziony, kości i stawów, opon mózgowo-rdzeniowych i ośrodkowego układu nerwowego. Objawy kliniczne zespołu Huntera różnią się znacznie u poszczególnych pacjentów. Początek objawów występuje zwykle w wieku od 2,5 do 4,5 lat. Wcześniejsze wystąpienie objawów klinicznych, na ogół, choć nie zawsze, oznacza cięższy przebieg kliniczny choroby [1].

Do najczęstszych objawów klinicznych należą dyzostoza Hurlera ze zmniejszeniem zakresu ruchu stawów, szorstkie rysy twarzy, powiększony język, utrata słuchu, zniekształcenia stomatologiczne, zwężenie górnych dróg oddechowych z lub bez bezdechu sennego, obturacyjna choroba płuc, powiększenie wątroby i śledziony, choroba mięśnia sercowego, deformacje szkieletu, znaczny niedobór wzrostu [4, 5].

Choroba ma ogromny wpływ na jakość życia. Osoby z MPS II cierpią na przewlekłe, znaczące upośledzenie sprawności ogólnej które ma podłoże wieloczynnikowe. Początkowo, może to się objawiać jako upośledzenie rozwoju fizycznego w porównaniu z rówieśnikami. Następnie, możliwość poruszania się nawet na krótkie dystanse może zostać utracona i ostatecznie wielu pacjentów musi poruszać się na wózku inwalidzkim.

Równolegle zmniejsza się sprawność ogólna, pacjenci tracą zdolność do wykonywania nawet prostych codziennych czynności. Z biegiem czasu, powiększenie języka powoduje trudności w połykaniu i może również upośledzać wymowę [4, 5]. Stopniowe zmniejszenie ruchomości stawów oraz szerokie, szponiaste dłonie, krótkie palce mogą uniemożliwić codzienną samoobsługę, w tym ubieranie się, korzystanie z toalety i pielęgnację ciała. Pacjenci już w młodym wieku stają się zupełnie zależni od innych.

W późniejszych stadiach choroby, ciągła akumulacja GAG prowadzi do postępującej niewydolności narządów i znacznie skraca długość życia. W niektórych przypadkach, gromadzenie się GAG w ośrodkowym układzie nerwowym prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu neurologicznego, często nasilonego poprzez wodogłowie komunikujące lub zwiększone ciśnienie śródczaszkowe. Śmierć zwykle następuje w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, najczęściej z powodu niewydolności dróg oddechowych lub serca [1].

Istnieje znaczne kliniczne podobieństwo pomiędzy MPS I i MPS II. Są jednak co najmniej dwie istotne różnice, które mogą mieć wpływ na podjęcie decyzji dotyczącej leczenia.

1. U pewnej liczby pacjentów z MPS I obserwuje się bardzo łagodną postać, co nie zdarza się w przypadku MPS II. W drugiej dekadzie życia wszyscy ci pacjenci są dotknięci ciężką postacią choroby.
2. U niektórych, choć nie u wszystkich, może wystąpić stopniowe pogorszenie funkcji poznawczych. Jednakże, w odróżnieniu od MPS I, jest to bardzo trudne do przewidzenia u dzieci w wieku poniżej 5 roku życia.

Leczenie

Obecna metoda leczenia MPS II ma charakter objawowy. Na przykład, operacja zmniejszenia niedrożności dróg oddechowych i zastosowanie urządzenia do stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) były stosowane w leczeniu bezdechu sennego [6, 7]. U niektórych pacjentów przeszczepiono szpik (HSCT) [8]. Jednak długoterminowe wyniki są niezadowolające, a ryzyko zbyt duże, aby w chwili obecnej zalecać tę formę terapii.

1.1 Krótka informacja dotycząca badań nad enzymatyczną terapią substytucyjną

Preparat, który został wykorzystany w badaniach klinicznych enzymatycznej terapii substytucyjnej jest znany jako sulfataza iduronianu (Elaprase). Sulfataza iduronianu jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w hodowli ciągłej linii komórek ludzkich. Jest oczyszczoną postacią enzymu lizosomalnego. Reszty mannozo-6-fosforanu (M6P) na łańcuchach oligosacharydowych umożliwiają swoiste przyłączenie enzymu do receptorów M6P na powierzchni komórek prowadząc do wnikania enzymu do ich wnętrza i kierując go do lizosomów, co prowadzi do katabolizmu nagromadzonego GAG.

Badania fazy I/II. Dwunastu pacjentów wzięło udział w trwającym 24 tygodnie randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, rosnącej dawki leku, po którym nastąpiła kontynuacja leczenia w badaniu otwartym. Głównym wskaźnikiem skuteczności klinicznej była zmiana poziomu GAG w moczu.

Wyniki: poziom GAG w moczu został obniżony w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia podawania sulfatazy iduronianu i pozostał na niskim poziomie przez 48 tygodni ($p < 0,0001$). Wielkość wątroby oraz śledziona została zmniejszona po 24 tygodniach ($p < 0,01$) i 48 tygodniach ($p < 0,001$). Średni wynik 6-minutowego testu marszowego wzrósł o 48 metrów po 48 tygodniach ($p = 0,013$). Sześciu chorych z grup które otrzymywały wyższe dawki wytworzyło przeciwciała IgG, które nie wydają się mieć wpływu na kliniczne działanie sulfatazy iduronianu.

Badania fazy II/III. W dziewięciu ośrodkach na całym świecie zostało przeprowadzone randomizowane badanie kliniczne (TKT024), prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności dawki 0,5 mg/kg m.c. sulfatazy iduronianu podawanej co tydzień w porównaniu do placebo. Dodatkowo, badanie oceniło podawanie 0,5 mg/kg m.c. sulfatazy iduronianu w schemacie dwutygodniowym w porównaniu do placebo. Dziewięćdziesięciu sześciu pacjentów przydzielono losowo do jednej z trzech grup, w której każdy pacjent przyjął łącznie 52 infuzje sulfatazy iduronianu lub sulfatazy iduronianu na zmianę z placebo (co tydzień zmiana) lub placebo. Pierwszorzędowym kryterium oceny skuteczności był złożony wynik oparty na dwóch wartościach klinicznych - natężonej pojemności życiowej (FVC) oraz 6-minutowego testu marszowego (6 MWT).

Wyniki-skuteczność. U pacjentów otrzymujących dawkę 0,5 mg/kg m.c. sulfatazy iduronianu w schemacie tygodniowym wykazano statystycznie istotną różnicę ($p=0,0049$) w porównaniu do placebo. U pacjentów otrzymujących sulfatazę iduronianu na zmianę z placebo co dwa tygodnie wykazano statystycznie istotną różnicę ($p=0,0416$) w porównaniu do placebo.

Wyniki-bezpieczeństwo. Leczenie sulfatazą iduronianu było ogólnie dobrze tolerowane.

Najczęstsze zaobserwowane działania niepożądane były związane z objawami klinicznymi MPS II. Działania niepożądane były najczęściej związane z infuzją leku i z reguły miały łagodny charakter. W trakcie badania miały miejsce dwa przypadki zgonu pacjentów, z których oba zostały uznane za niezwiązane z leczeniem sulfatazą iduronianu. Przeciwciała IgG i IgM zaobserwowano u pacjentów leczonych sulfatazą iduronianu w różnych momentach badania. Nie zaobserwowano przeciwciał IgE. Żaden z pacjentów nie wycofał się z badania z powodu działań niepożądanych. Wszyscy pacjenci z wyjątkiem dwóch, którzy zmarli podczas badania TKT024 kontynuowali udział w przedłużonej fazie otwartej (TKT024EXT), które jest obecnie w toku.

2.0 Potwierdzenie diagnozy

Wszyscy pacjenci muszą mieć udokumentowany niedobór / brak aktywności enzymu sulfatazy iduronianu mierzony w odpowiednich tkankach, takich jak leukocyty lub hodowane fibroblasty skóry.

3.0 Kryteria włączenia do leczenia

Ze względu iż wszyscy pacjenci z MPS II rozwijają ciężką postać choroby przynajmniej w drugiej dekadzie życia, rozpoczęcie enzymatycznej terapii substytucyjnej w młodym wieku jest bardzo istotne.

Kwestia, czy leczyć pacjentów z poważnymi zaburzeniami zdolności poznawczych jest trudna do rozwiązania. Z jednej strony, enzymatyczna terapia substytucyjna może przynieść znaczące korzyści układowe. Z drugiej strony, dowody na to iż dożylnie podawany enzym przenika barierę krew-mózg są niewielkie, może to mieć niewielki lub żaden wpływ na stan funkcji poznawczych. Jednakże u małych dzieci bardzo trudno jest przewidzieć późniejsze pogorszenie zdolności poznawczych.

Proponujemy następujące kryteria włączenia

1. Udokumentowana diagnoza biochemiczna MPS II jak powyżej.
2. Wszyscy pacjenci poniżej piątego roku życia (obu płci).
3. Wszyscy pacjenci w wieku powyżej pięciu lat powinni mieć możliwość leczenia. Jednakże, jeśli na tym etapie istnieją dowody na postępujące i znaczące zaburzenia zdolności poznawczych, to w gestii lekarza prowadzącego, w porozumieniu z rodzicami, jest decyzja, czy należy rozpocząć leczenie.

4.0 Kryteria wyłączenia

1. Cięża lub laktacja.

2. Pacjenci w stanie skrajnym lub z postacią choroby na tyle zaawansowaną że nadzieje na jakąkolwiek poprawę w wyniku zastosowania enzymatycznej terapii substytucyjnej są nikłe.
3. Obecność innej choroby zagrażającej życiu pacjenta, gdzie na przyszłe rokowanie nie ma wpływu zastosowanie enzymatycznej terapii substytucyjnej.

5.0 Podstawowe badania

Pacjenci mogą nie być w stanie wykonać wszystkich badań. Podstawowe badania zostały zaznaczone tłustym drukiem. U pacjentów starszych (> 5 lat) podpunkty (e) i (f) powinny być uznane za niezbędne.

5.1 Kliniczne

- a) **Historia choroby**
- b) **Badanie kliniczne, w tym pomiar obwodu głowy**
- c) **Podstawowe parametry życiowe – tętno, częstość oddechu, ciśnienie krwi, gazometria**
- d) **Ocena laryngologiczna górnych dróg oddechowych z badaniem snu jeżeli jest wskazanie**
- e) **Testy wydolności płuc, szczególnie natężona pojemność życiowa**
- f) **6-minutowy test marszowy**
- g) **ECG i echokardiogram**
- h) **Ocena okulistyczna z badaniem elektrofizjologicznym narządu wzroku i oszacowanie ciśnienia wewnątrzgałkowego**
- i) **Badanie przewodnictwa nerwowego w celu wykluczenia Zespołu cieśni nadgarstka**
- j) **Pomiar zakresu ruchów w stawach, barkach, łokciach, kolanach i biodrach**
- k) **MRI mózgu i rdzenia przedłużonego**
- l) **Badanie układu kostnego- odcinka szyjnego kręgosłupa w zgięciu i odchyleniu, odcinka lędźwiowego kręgosłupa, bioder i miednicy**

5.2 Testy laboratoryjne

GAG w moczu (wskaznik GAG/kreatynina)

6.0 Leczenie

Leczenie odbędzie się z użyciem preparatu Elapraxe. Każda fiolka Elapraxe jest przeznaczona do jednorazowego użytku zawiera 3 ml produktu leczniczego (6 mg sulfataza iduronianu).

Stężenie leku wynosi 2 mg/ml.

Pacjenci będą otrzymywać cotygodniowy wlew 0,5 mg sulfatazy iduronianu / kg masy ciała.

Dawka zostanie podana w ciągu trwającego 3 godziny wlewu.

7.0 Kontynuacja leczenia

Pacjenci będą podawani ocenie ambulatoryjnej co 3 miesiące.

Podczas każdej wizyty:

Badanie kliniczne wraz z oceną podstawowych parametrów życiowych

GAG w moczu

Inne podstawowe badania mogą wymagać powtórzenia jeśli jest to klinicznie wskazane.

Po 12 miesiącach (następnie co roku):

Wszystkie badania wykonywane przed rozpoczęciem leczenia (z wyjątkiem badań radiologicznych) są powtarzane, chyba że istnieje kliniczne wskazanie dla częstszego ich wykonywania.

8.0 Parametry końcowe dotyczące skuteczności

Z powodu braku danych o naturalnym przebiegu schorzenia nie jest jasne, na jakim etapie choroba staje się nieodwracalna. W związku z tym, nasze zalecenia w sprawie rozpoczęcia leczenia i oceny skuteczności są ograniczone do doniesień literaturowych oraz naszego doświadczenia klinicznego..

Definicja skutecznego leczenia brzmi: „wystąpienie poprawy lub zapobieganie postępowi choroby polegające na stabilizacji stanu klinicznego związanej z poprawą objawów chorobowych obecnych w badaniu początkowym”.

Kryteria wyłączenia:

- a) Jeśli u pacjenta wystąpi zagrażające życiu powikłanie, na które korzystny wpływ enzymatycznej terapii substytucyjnej będzie mało prawdopodobny. W tym nie poddające się kontroli ciężkie działania niepożądane związane z infuzją.
- b) Nie przestrzeganie zaleceń lekarza prowadzącego dotyczących częstości i dawek stosowanego leku, oraz wizyt i badań kontrolnych.
- c) Postępujące pogorszenie zdolności poznawczych, ocenione przy pomocy odpowiednich testów klinicznych po omówieniu zaistniałej sytuacji z rodzicami.

9.0 Parametry końcowe dotyczące bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo będzie monitorowane poprzez badanie przedmiotowe i ocenę podstawowych parametrów życiowych.

Ponadto określanie poziomu przeciwciał i nadzór nad ich występowaniem będzie odpowiedzialnością lekarza prowadzącego leczenie we współpracy z producentem leku, który świadczy usługi w zakresie określania ich poziomu. Zasady postępowania w przypadku wystąpienia ewentualnych problemów w funkcjonowaniu układu odpornościowego zostaną opracowane, jeśli będzie to niezbędne.

10 Audyt

Wymagane jest, aby każdy ośrodek w którym odbywa się leczenie przeprowadzał własny audyt swoich usług, w tym badania satysfakcji pacjentów. Pozostałe działania audytu będą dokonywane na podstawie opracowanych danych krajowego rejestru i będą miały charakter ogólnokrajowy. Po uzyskaniu zgody od pacjenta, jego dane powinny być wprowadzone do odpowiedniego rejestru, jako że jest to wymagane przez obowiązujące pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu medycznego.

Bibliografia

- (1) Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2001: 3421-3452.
- (2) Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3):249-254.
- (3) Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol* 2005; 32(4):270-272.
- (4) Archer IM, Young ID, Rees DW, Oladimeji A, Wusteman FS, Harper PS. Carrier detection in Hunter syndrome. *Am J Med Genet* 1983; 16(1):61-69.
- (5) Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol* 1983; 25(4):481-489.
- (6) Ginzburg AS, Onal E, Aronson RM, Schild JA, Mafee MF, Lopata M. Successful use of nasal-CPAP for obstructive sleep apnea in Hunter syndrome with diffuse airway involvement. *Chest* 1990; 97(6):1496-1498.
- (7) Orliaguet O, Pepin JL, Veale D, Kelkel E, Pinel N, Levy P. Hunter's syndrome and associated sleep apnoea cured by CPAP and surgery. *Eur Respir J* 1999; 13(5):1195-1197.
- (8) Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22(5):638-648.