

NITIZINÓN

Hereditárna tyrozinémia (HT1) spolu s alkaptonúriou (AKU) patria medzi metabolické ochorenia. Kým hereditárna tyrozinémia je súčasťou balíka 23 chorôb, na ktoré sa na Slovensku vykonáva novorodenecký skrining zo suchej kvapky krvi, alkaptonúriu neskriningujeme. Hoci práve alkaptonúria, známa aj ako choroba čiernych kostí, sa z celého sveta najčastejšie vyskytuje práve na Slovensku (na Orave a Kysuciach).

■ Obe tieto choroby spája porucha metabolizmu aminokyseliny tyrozín. Tá sa stala spoločným menovateľom pri hľadaní liečby. Nitizinón bol v roku 2005 registrovaný so štatútom orphan na liečbu hereditárnej tyrozinémie. Ten mu už vypísal, ale v roku 2020 pribudla medzi indikácie nitizinónu ďalšia zriedkavá choroba a to alkaptonúria. Hoci sa nitizinón dnes používa na liečbu dvoch zriedkavých chorôb (hereditárnej tyrozinémie a alkaptonúrie), nemá už orphan štatút. Na Slovensku je zatiaľ kategorizovaný len pre prvú z dvojice – hereditárnu tyrozinémiu, pacienti s alkaptonúriou však pevne veria že čoskoro k nim pribudne aj alkaptonúria a ich každodenné bolesti sa zmiernia.

Čo je to hereditárna tyrozinémia?

Hereditárna tyrozinémia (HT1) nazývaná aj tyrozinémia I. typu alebo hepatorenálna tyrozinémia podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb 11 C50.11 je zriedkavé autozómovo-recesívne me-

tabolické ochorenie. Incidencia sa odhaduje na 1/100 000, oblasťou častého výskytu je Quebec v Kanade. Príčinou je deficit alebo zníženie aktivity enzýmu fumarylacetoacetát hydrolázy, posledného enzýmu v degradácii aminokyseliny tyrozínu. Dochádza k akumulácii metabolitov – maleylacetoacetátu a fumarylacetoacetátu, čo spôsobuje poškodenie pečene a obličiek. Ďalšími metabolitmi, ktoré sa v tele hromadia, sú sukcinylacetoacetát a 5-aminolevulinát. Spôsobujú neurologické krízy podobné krízam pri porfýrii.

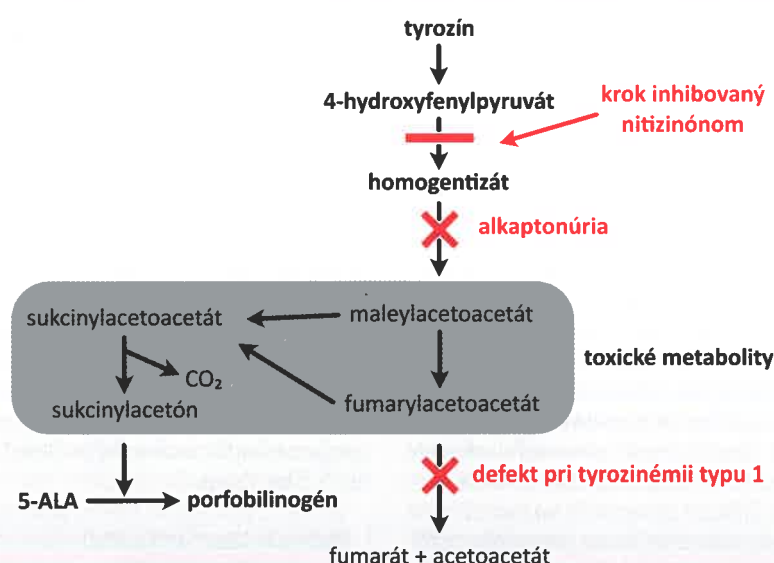
HT1 sa klinicky manifestuje už v prvých mesiacoch života ako akútne pečňové ochorenie, vedúce až k hepatálnemu zlyhaniu s poruchami koagulácie a ascitom. Subakútna a chronická forma charakterizuje progresívne postihnutie pečene, vedúce k cirhóze, s vysokým rizikom vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Typické je tiež postihnutie obličiek s tubulárnou dysfunkciou.

Čo je to alkaptonúria?

Alkaptonúria (AKU) je zriedkavá autozómálne recesívna dedičná metabolická porucha. V Medzinárodnej klasifikácii chorôb 11 je označená kódom C50.10. Prevalencia sa odhaduje na 1/250 000 až 1/1000 000, pričom na Slovensku a Dominikánskej republike sa odhaduje incidencia pri narodení 1/19 000. Príčinou je chyba v géne enzýmu homogénizát-1,2-dioxygenázy (HGD). Dochádza tak k poruchám v metabolizme tyrozínu a vzniku škodlivých metabolitov kyseliny homogentisovej (HGA). Akumulácia metabolitov HGA vedie k hromadeniu a postupnému poškodeniu v spojivovom tkanive. Najzávažnejšie sú ochrónóza a ochrónotická osteoartropatia, ktoré si často vyžadujú operáciu chrčtice či artroplastiku kĺbov. U chorých sa ochorenie prejavuje od narodenia. Charakteristickým znakom je stmavnutie moču po kontakte so vzduchom alebo alkalickým mydlom. Postupne sa rozvíjajú aj ďalšie prejavy AKU ochrónóza a ochrónotická osteoartropatia alebo modročierne zafarbenie sklér.

„HT1 sa klinicky manifestuje už v prvých mesiacoch života ako akútne pečňové ochorenie, vedúce až k hepatálnemu zlyhaniu s poruchami koagulácie a ascitom.“

Obrázok 1 Mechanizmus účinku nitizinónu, spracované podľa 11



Nitizinón – dôležitý kompetitívny inhibítor v metabolizme tyrozínu

Nitizinón pôsobí ako kompetitívny inhibítor 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenázy, enzýmu dôležitého pre štiepenie tyrozínu na škodlivé metabolity. Na druhej strane inhibícia katabolizmu tyrozínu môže mať za následok zvýšené plazmatické hladiny tyrozínu. Liečba nitizinónom si preto vyžaduje obmedzenie príjmu aminokyselín tyrozínu a fenylalanínu v strave.

Na čo sa nitizinón používa?

Nitizinón sa používa na liečbu:

- hereditárnej tyrozinémie typu 1 u pacientov v každom veku, ktorí dodržiavajú aj diétne obmedzenia,
- alkaptonúrie u dospelých.

Ako sa liek užíva?

Kým u alkaptonúrie je liečba indikovaná len u dospelých pacientov a dávkovanie je jednotné 10 mg denne, pri HT1 sa nitizinónom liečia predovšetkým detskí pa-



„Liečba nitizinómom si vyžaduje obmedzenie príjmu aminokyselín tyrozínu a fenylalanínu v strave.“

Najčastejšie nežiaduce účinky pri liečbe nitizinómom

Nežiaduce účinky pri liečbe nitizinómom sa vyskytujú pri zvýšených hladinách tyrozínu u liečených pacientov s alkaptonúriou a tyrozinémiou. Ich zoznam prehľadne ukazuje tabuľka 1.

Záver

Nitizinón efektívne zmierňuje prejavy HT-1 typu oproti pacientom na diéte. Jeho význam je najmä u pacientov bez poškodenia pečene. V liečbe alkaptonúrie dospelých je zníženie množstva kyseliny homogentisovej v moči sprevádzané zmiernením bolestivých symptómov alkaptonúrie v kĺboch. Pre slovenských pacientov nie je doposiaľ dostupný z verejného zdravotného poistenia. Hoci ide len o desiatky pacientov, veríme, že sa tak čoskoro stane a nitizinón sa dostane k pacientom buď vo forme originálneho alebo generického lieku s obsahom niti- zínónu.

Príspevok vznikol v rámci predmetu Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK. Projekt bol podporený grantom KEGA 089UK-4/2021.



Spájame teóriu s praxou

Mária Húserková
Michaela Bôtošová
študentky FaF UK v Bratislave
doc. PharmDr. Peter Křenek, PhD.
Katedra farmakológie a toxikológie
FaF UK v Bratislave

Tabuľka 1 Prehľad najčastejších nežiaducich účinkov

Veľmi časté	Časté	Menej časté
Môžu sa vyskytnúť u $\geq 1/10$ liečených pacientov	(Môžu sa vyskytnúť u $\geq 1/100$ až $\geq 1/10$ liečených pacientov)	(Môžu sa vyskytnúť u $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ liečených pacientov)
Zvýšené hladiny tyrozínu bolesť oka	Trombocytopénia, leukopénia, granulocytopenia	Leukocytóza
Keratopatia, bolesť oka	Konjunktivitída, keratitída, zákal rohovky, fotofóbia	Zápal viečka
		Svrbenie

cienti. Denná dávka detských a dospelých pacientov s HT1 sa vypočítava na základe hmotnosti pacienta (1 – 2 mg/kg).

Klinické štúdie dôležité pre registráciu

Najväčšia štúdia vo vývoji nitizinónu pre indikáciu HT1 zahŕňala 257 pacientov s HT1. Sledovaným parametrom bolo celkové prežívanie. Liečba nitizinómom sa porovnávala voči diétnym opatreniam. Liečení pacienti dodržiavali diétna opatrenia a dĺžka ich prežívania sa signifikantne predĺžila oproti tým, ktorí mali

iba diétna opatrenia bez liečby. Pri registračnej štúdii nitizinónu v indikácii alkaptonúria sa zapojilo 138 pacientov. Sledovaným parametrom bolo množstvo kyseliny homogentisovej v moči počas 24 hodín. U pacientov, ktorí sa liečili nitizinómom počas jedného roka bol zaznamenaný signifikantný pokles kyseliny homogentisovej v moči. Štúdia tiež znamenala priaznivý účinok nitizinónu na zníženie závažnosti ochorenia podľa medzinárodne dohodnutého súboru parametrov – Alkaptonuria Severity Score Index (skóre AKUSI).

Literatúra:

1. European Medicines Agency: EMA/602143/2020 An overview of Orfadin and why it is authorised in the EU [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orfadin](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orfadin/orfadin) November 2020
2. <https://www.kategorizacia.mzsr.sk>
3. European Medicines Agency: EMA/orfadin-epar-scientific-discussion https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/orfadin-epar-scientific-discussion_en.pdf, 2005
4. Clinical Review Report: Nitisinone (MDK-Nitisinone); (Mendel/KABS Inc.); Indication: For the treatment of patients with hereditary tyrosinemia type 1 in combination with dietary restriction of tyrosine and phenylalanine [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30457782/>
5. David A. Rudnick, Fayez K. Ghishan, Patricia Jones, ... Dinesh Rakheja, Stephen P. Christiansen MD, John W. Foreman, MAY ARROYO, JAMES M. CRAWFORD, RANDOLPH P. MATTHEWS, Michael K Davis MD, Joel M Andres MD, Science Direct - Tyrosinemia <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/tyrosinemia>
6. Huledal G, Olsson B, Önnestam K, Dalén P, Lindqvist D, Kruse M, Bröijersén A. Non randomized study on the potential of nitisinone to inhibit cytochrome P450 2C9, 2D6, 2E1 and the organic anion transporters OAT1 and OAT3 in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(3):313-320. doi: 10.1007/s00228-018-2581-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30443705/>
7. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/212321b1.pdf
8. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/orfadin-10-mg-tvrde-kapsuly-468703.html>
9. Jemma B Mistry, Marwan Bukhari, Adam M Taylor, Alkaptonuria, PMC3978898, doi: 10.4161/rdis.27475 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3978898/> December 2013
10. European Medicines Agency: EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000784-pip02-11-m01> September 2020
11. <https://musculoskeletalkey.com/history-of-nitisinone-ntbc/>