

Alkaptonúria: nové možnosti liečby a klinický manažment

Richard Imrich, Andrea Zaťková, Oľga Lukáčová, Jozef Lukáč, Jana Sedláková, Elizabeth Záhová, Danka Maceková, Miroslav Vlček, Adela Penesová, Žofia Rádková, Zuzana Popracová, Eva Ďurínová, Helena Glasová, Lakshminarayan Ranganath

Alkaptonúria (AKU) je vzácne metabolické ochorenie vznikajúce v dôsledku deficitu enzýmu homogentizát deoxigenázy, ktoré vedie k akumulácii kyseliny homogentizovej, ukladaní jej pigmentu, čo vedie k poškodeniu spojivových tkanív. V súčasnosti je pre pacientov s AKU schválená liečba nitizinónom, jeho účinkom však dochádza k zvýšeniu koncentrácie tyrozínu. To môže viesť k rozvoju keratopatie očnej rohovky a zníženie rizika tejto komplikácie vyžaduje dodržiavanie nízkoproteínovej diéty. Cieľom uvedenej dietetickej intervencie je znížiť koncentráciu tyrozínu aj zaručiť optimálny príjem živín na zamedzenie straty svalovej hmoty u AKU pacientov s postihnutím pohybového systému. Na zabezpečenie plnej šírky zdravotnej starostlivosti a zvládnutie komplexného manažmentu AKU je potrebná úzka spolupráca viacerých odborníkov v rámci jedného centra. Podobne ako v prípade iných nových liekov pre vzácne ochorenia, na zabezpečenie dostupnosti nitizinónu pre všetkých pacientov s AKU na Slovensku bude potrebné využiť nové prístupy pri úhradách zo zdravotného systému.

Kľúčové slová: alkaptonúria, ochronóza, nitizinón

Alkaptonuria: novel treatment and clinical management

Alkaptonuria (AKU) is a rare, metabolic disease due to deficiency of homogentisate dioxygenase, leading to accumulation of homogentisic acid (HGA), resulting in ochronotic HGA-pigment formation and damage to connective tissues. There is now an approved treatment in the form of nitisinone for AKU; however, nitisinone through its on-target effect also causes universal tyrosinaemia. Tyrosinaemia can cause corneal keratopathy and requires lower protein dietary management. The dietary approach needs to achieve lower tyrosine levels as well as ensure optimal health including avoiding sarcopenia in these susceptible, disabled patients. A single centre approach to patient management is required to ensure all patients can be seen and expertise developed. As in the case of many other novel drugs for rare diseases, a utilisation of innovative reimbursement models is necessary to ensure nitisinone access for all AKU patients in Slovakia.

Keywords: alkaptonuria, ochronosis, nitisinone

Interná med.2021; 21 (10): 439-443

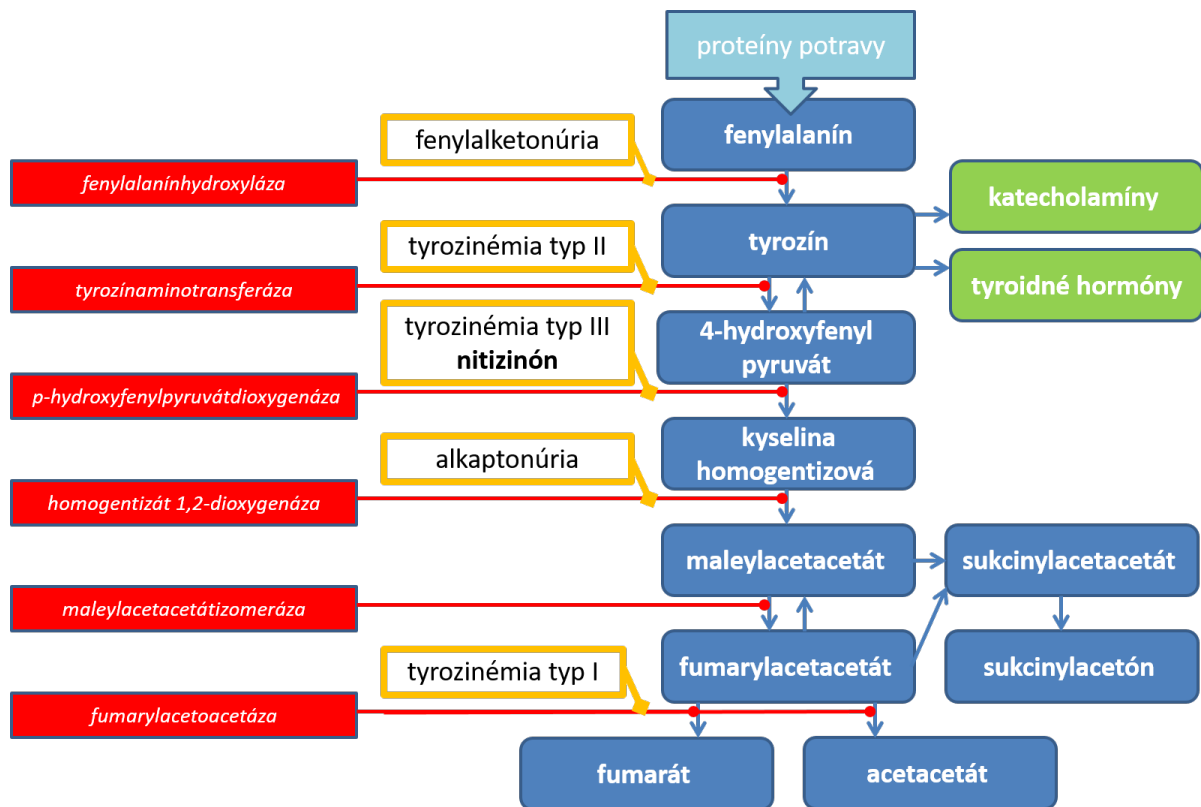
Farmakologická liečba AKU

Do roku 2020 predstavovali možnosti liečby AKU kombináciu nízkoproteínovej diéty, vysokých dávok vitamínu C, fyzioterapie, symptomatickej liečby NSA a chirurgického riešenia komplikácií ochronotickej artropatie či porúch chlopní srdca. V októbri 2020 Európska lieková agentúra schválila nitizinón ako prvý účinný liek u dospelých pacientov s AKU. Jedinou indikáciou nitizinónu bola do roku 2020 liečba hereditárnej tyrozinémie typu 1. V súčasnosti je nitizinón registrovaný firmou Swedish Orphan Biovitrum International pod obchodným názvom Orfadin. Nitizinón je inhibítor enzýmu p-hydroxyfenylpyruvátdehydrogenázy, ktorý je zodpovedný za premenu hydroxyfenylpyruvátu na HGA (**obrázok 1**).

Jednou z prvých, ktorá skúmala účinok nitizinónu u pacientov s AKU v klinickej štúdii, bola Wendy Introne na National Institute of Health (NIH, USA)⁽⁶⁾. Výsledky tejto štúdie na 20 pacientoch s priemerným vekom 52,2 roka síce ukázali, že 2 mg nitizinónu znižuje hladinu HGA v moči až o 95 %, nedošlo však k zlepšeniu pohyblivosti bedrového kĺbu ako primárnej premennej štúdie. O niekoľko rokov neskôr sa v Európe sformovalo konzorcium DevelopAKUre s cieľom dokázať účinnosť nitizinónu na väčšej vzorke pacientov s nižším vekom a, ako sa neskôr

ukázalo, aj vyššou dávkou nitizinónu. S finančnou podporou grantu 7. rámcového programu EÚ začalo v roku 2012 konzorcium DevelopAKUre pod vedením prof. Ranganatha novú sériu štúdií SONIA1, SONIA2 a SOFIA v troch klinických centrách: Royal Liverpool University Hospital (Liverpool), Národný ústav reumatických chorôb (Piešťany) a Hospital Necker (Paríž). Štúdia SONIA1 určila minimálnu dávku 8 mg nitizinónu denne na zníženie koncentrácie HGA v moči pacientov⁽¹¹⁾. Do nadväzujúcej dlhodobej štúdie SONIA2, ktorej cieľom bolo preukázať efektivitu a bezpečnosť nitizinónu na použitie v AKU, bolo zapojených 138 pacientov s priemerným vekom 48,3 roka. Počas 4 rokov boli sledované laboratórne a klinické parametre medzi kontrolnou skupinou 69 pacientov bez liečby a skupinou 69 pacientov, ktorí užívali 10 mg nitizinónu denne. Výsledky SONIA2 ukázali, že 10 mg nitizinónu denne pacienti dobre tolerovali. Po 12 mesiacoch došlo k zníženiu HGA v moči o 99,7 % v liečenej skupine. Po 48 mesiacoch sa pozoroval výrazne nižší nárast skóre cAKUSI ako v kontrolnej skupine, zastavenie progresie ochronózy v oku a dokonca regresia ochronotického pigmentu na ušniciach pacientov v dôsledku zníženia akumulácie HGA⁽¹²⁾. Podobná regresia ochronózy v ušnici bola zistená aj v observačnej štúdii vykonanej v National Alkaptonuria Center

Obrázok 1. Metabolizmus fenylalanínu a tyrozínu. Nitizinón inhibuje enzým p-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenázu, ktorý je zodpovedný za premenu 4-hydroxyfenylpyruvátu na kyselinu homogentizovú.



v Liverpoole. Najnovšie klinické výsledky teda jasne dokazujú, že nitizinón spomaľuje progresiu ochorenia⁽¹⁰⁾.

Výsledky nedávnej štúdie ukázali, že ochronóza bola prítomná v biotickom tkanive chrupky už v druhej dekáde, čo naznačuje včasný vznik ochronózy v tkanivách, a teda nutnosť preventívnej liečby u pediatrických pacientov⁽¹³⁾. V nasledujúcich rokoch bude preto potrebné zacieliť klinický výskum na odhalenie optimálneho veku pre začiatok liečby nitizinónom. Bude potrebné zistiť, či už v detskom veku sa začína poškodenie pohybového aparátu a či toto poškodenie je reverzibilné vplyvom nitizinónu. Z hľadiska bezpečnosti bude okrem faktorov prispievajúcich k rozvoju keratopatie potrebné skúmať aj potenciálne negatívny vplyv tyroziniémie na vývoj centrálného nervového systému u pediatrických AKU pacientov.

Nefarmakologická liečba AKU

Fyzioterapia, pohybová a športová aktivita aj fyzikálna terapia a balneoterapia patria k najdôležitejším prostriedkom na ovplyvnenie kĺbových manifestácií pri AKU^(2,8). Vhodne zvolenými fyzioterapeutickými postupmi a metódami možno ovplyvniť bolesť, stuhnutosť, rozsah pohybu v kĺboch, svalovú silu. Hlavným cieľom fyzioterapie u pacientov s AKU je udržanie funkčnej schopnosti a kvality života. Liečebne preventívne zásahy zamerané na ovplyvnenie ochronotickej artropatie sa v podstate zhodujú s opatreniami používanými pri liečbe degeneratívnej choroby chrčtice a kĺbov. Na udržanie rozsahu pohybu v jednotlivých kĺboch možno využiť pasívne, aktívne asistované alebo aktívne cviky. Pohyblivosť chrčtice je potrebné udržať precvičením jednotlivých segmentov v každom smere a rovine. Vhodné sú spinálne cviky, prvky z jogy či pilates. Použitie Kaltenbornovej metodiky treba vždy individuálne zvážiť, pretože u väčšiny

pacientov s postihnutím kolenných kĺbov nie je východisková poloha pri cvičení v podpore kľačmo vhodná. Pri postihnutí kolenných kĺbov je dôležité udržiavať pohyblivosť patelly mobilizačnými technikami. Pre oblasť bedrového a kolenného kĺbu možno využiť i trakčné techniky. V období zvýšenej bolestivosti bedrových kĺbov je výhodné využiť cvičenie v odľahčení, cvičenie v závese, napr. Redcord systém.

Vplyvom štruktúrnych zmien u pacientov s AKU dochádza aj k funkčným zmenám. Ochronotická artropatia kolena vedie k oslabeniu m. quadriceps femoris a ku skráteniu ischiokrurálnych svalov, neskôr k flekčnej kontraktúre a poruche statiky. Úloha fyzioterapie preto spočíva aj v ovplyvnení svalových dysbalancií, ktoré sa vytvárajú v okolí postihnutých kĺbov. Na zníženie svalového napätia hypertonických svalov aplikujeme mäkké techniky. Na vytiahnutie skrátených svalových štruktúr sa používa metóda postizometrickej alebo antigravitačnej relaxácie.

V rámci terapie svalových dysbalancií sa ďalej zameriavame na posilňovanie oslabených svalov. Svalovú silu zvyšujeme izometricky a rezistovanými cvikmi. Je potrebné dodržiavať zásadu kĺb zaťažovať, ale nepreťažovať, používať cviky s veľkosťou kontrakcie na 60 – 70 % maxima svalovej sily. Pri plánovaní týchto cvikov je, samozrejme, potrebné zohľadniť vek, pretože starší pacienti nie sú schopní takúto silu kontrakcie dosiahnuť. Silový tréning môže prebiehať aj na prístrojoch napr. kladkové zariadenie s nastaviteľnou záťažou pod dohľadom fyzioterapeuta. Pri zvýšenom riziku osteoporózy u pacientov s AKU je dôležité posilňovať svalstvo trupu, stabilitu v oblasti panvy a chrčtice. Nejde len o zvyšovanie svalovej sily hlbokého stabilizačného systému, ale predovšetkým o správne načasovanie, koordináciu svalov a neuromuskulárnu kontrolu.

Na zlepšenie prekrvenia a uvoľnenie svalstva v oblasti chrbta je vhodné aplikovať teplé zábaly a masáže. Na zníženie bolesti v dolnej časti chrbta sa odporúča použiť TENS prúdy a v oblasti kolenného kĺbu dobrý benefit prináša sonoforéza nesteroidných antireumatík (NSA gél), pri akútnych zápalových iritačných prejavoch lokálna kryoterapia. Pre pacientov s AKU je vhodná hydrokineziterapia, kde okrem vztlaaku a hydrostatického tlaku vody pôsobí liečivo aj teplo vodného kúpeľa. Vo vodnom prostredí môže pacient vykonávať pohyby vo všetkých smeroch do nebolestivého rozsahu. Náročnosť cvičenia prispôsobíme celkovému stavu a veku pacienta. Teplota vody má byť 35 °C, vyššia teplota sa neodporúča pre rýchlejší nástup únavy a možnosti komplikácií kardiovaskulárneho systému. Medzi vhodné pohybové aktivity patrí chôdza, nordic walking, bicyklovanie, plávanie či prvky z jogy alebo tajči. Medzi nevhodné aktivity patria všetky kontaktné športy (karate, džudo, zápasenie a pod.) dvíhanie ťažkých závaží.

Dietetické opatrenia a nutričná terapia AKU

Základom režimových opatrení u pacientov s AKU liečených nitizínom je celoživotná reštrikčná diéta s obmedzeným príjmom fenylalanínu a tyrozínu. Tento typ diéty bol aj v minulosti základom nefarmakologickej terapie tohto ochorenia, jej cieľom je však v súčasnosti minimalizácia rozvoja keratopatie, ktorá by mohla vzniknúť v dôsledku vysokej koncentrácie tyrozínu v cirkulácii a v tkanivách. V našej nedávnej štúdii sme však nezaznamenali asociáciu koncentrácie tyrozínu s rozvojom keratopatie u pacientov na nitizín⁽¹²⁾. Preto mechanizmus rozvoja a možnosti ovplyvnenia uvedeného nežiaduceho účinku bude vyžadovať ďalší výskum.

Všeobecné odporúčania minimálneho príjmu bielkovín pre malé deti vo veku 1 až 4 roky sú 1,25 g bielkovín na kg telesnej hmotnosti denne, zatiaľ čo toto množstvo bielkovín klesá na priemernú potrebu 0,70 g/kg denne pre adolescentov vo veku 16 – 19 rokov. Svetová zdravotnícka organizácia odporúča pre všetky rastúce deti príjem bielkovín v potrave najmenej 1,4 g/kg denne. V minulosti de Haas a kolektív (1998) sledovali 16 pacientov s AKU vo veku od 3 do 27 rokov, pričom po diéte s príjmom bielkovín 1 g/kg za deň preukázali výrazné zníženie vylučovania HGA⁽³⁾. Výsledky naznačili, že obmedzenie príjmu bielkovín môže mať priaznivý účinok na deti s AKU, ale pokračovanie takéhoto nutričného odporúčania do vyššieho veku je otázne a nepraktické.

Nedávna štúdia prvýkrát analyzovala základné nutričné údaje pomocou stravovacieho denníka a klinické dôsledky manažmentu 74 dospelých pacientov s AKU s priemerným vekom 55 rokov. V porovnaní s kontrolami mali AKU pacienti signifikantne menší ako predpokladaný obvod hornej časti paže, silu zovretia päste, BMI, celkový energetický príjem i príjem bielkovín a vyššie ako predpokladané percento telesného tuku⁽⁷⁾. Spĺňajú preto kritériá ESPEN hodnotenia ako „klinicky podvyživení“. Judd a spol. vo svojej štúdii konštatujú, že pacienti s AKU sú vystavení riziku nedostatku bielkovín spojeného s ďalšími rizikovými faktormi, a to hlavne historicky zle podložené odporúčania na zníženie celkového príjmu bielkovín, obmedzená hybnosť s progresiou stavu, zhoršujúca sa celková svalová integrita, časté hospitalizácie v prípade veľkých chirurgických zákrokov spojených s viacerými výmenami kĺbov, ktoré vedú ku kritickému zvýšeniu energetických potrieb a potenciálny dosah samotného ochorenia.

Nutričná terapia u pacientov s AKU neliečených nitizínom by mala zahŕňať zníženie príjmu tyrozínu a fenylalanínu, čo pomôže znížiť vylučovanie HGA a v prípade liečby nitizínom ako prevencia vzniku keratopatie. Pre dospelých pacientov s AKU sa preto odporúča diéta s nízkym obsahom bielkovín 0,3 – 1,3 g/kg na deň. Podávanie vysokých dávok vitamínu C odporúčaných v minulosti je v prípade pacientov na nitizín neobsoletné. Vylúčenie potravín s vysokou koncentráciou fenylalanínu sa týka prevažne potravín živočíšneho pôvodu, napr. mäsa, rýb, syrov, vajec, jogurtov, zmrzlín, a niektorých obilnín. Potraviny sú rozdelené do 3 skupín podľa obsahu fenylalanínu a tyrozínu. Do skupiny s veľmi nízkym obsahom fenylalanínu (< 30 mg/100 g) patrí napr. cukor, ovocie, niektoré druhy zeleniny, špeciálne potraviny bez fenylalanínu, ktorých príjem je neobmedzený. Pri potravinách so stredným obsahom fenylalanínu (30 – 100 mg/100 g), napr. zemiakov, špenáte, brokolici, niektorých druhoch špeciálneho chleba a špeciálnych cestovinách, je potrebná obmedzená konzumácia. Zo stravy treba vylúčiť potraviny s vysokým obsahom fenylalanínu (> 100 mg/100 g), napr. mäso: hovädzie, kuracie, bravčové, tofu, ryby, fazuľu, mlieko, orechy, semená, cestoviny, celozrnné výrobky, sladké zemiaky, a pod.). Potraviny s vysokým obsahom tyrozínu sú veľmi podobné tým s vysokým obsahom fenylalanínu. Špeciálne potraviny bez fenylalanínu sú v porovnaní s bežnou stravou nákladnejšie zhruba o 40-50 %. V súčasnosti vzniklo na slovenskom trhu niekoľko nových potravín bez fenylalanínu, ktoré sú nielen cenovo priaznivé, ale sú medzi nimi aj fermentované potraviny, ktoré môžu pomôcť obohatiť jedálny lístok pacientov. Každý pacient s AKU by mal denne skonzumovať lekárom odporúčané množstvo zmesi aminokyselín okrem fenylalanínu tak, aby boli pokryté požiadavky organizmu. Ich vstrebávanie do krvi je veľmi rýchle, odporúča sa ich pridávať do jedla alebo užívať po jedle. Odporúčanú dennú dávku je vhodné rozdeliť najlepšie do 3-5 dávok.

Obmedzenie príjmu mnohých potravín môže u pacientov s AKU viesť k rôznym deficitom mikronutrientov. Najčastejší je deficit vitamínu D, A, B₆ a B₁₂, ďalej nedostatok minerálnych látok ako vápnik, zinok, železo, jód a selén. S tým môže súvisieť aj väčšie riziko anémie a osteomalácie alebo osteoporózy. Preto si ochorenie môže vyžadovať suplementáciu deficitných vitamínov a minerálov. Neodporúča sa používanie umelého sladidla aspartámu, pretože sa rozkladá na fenylalanín. Benefitom diéty pri AKU by mohol byť nižší príjem živočíšnych produktov, a teda aj nasatovaných tukov. Hlavným odporúčaným zdrojom tukov pre AKU sú rastlinné oleje s polynenasýtenými mastnými kyselinami a nulovým obsahom cholesterolu. Odporúčané oleje: olivový, repkový, ľanový, tekvicový, menej slnečnicový. Maslo, masť, arašidové maslo sa odporúčajú občas a v obmedzenom množstve a vyhýbať sa treba tropickým olejom ako napr. palmový, palmojadrový, kokosový.

Klinický manažment pacienta s AKU

Doterajšie skúsenosti zo zahraničia ukazujú na nevyhnutnosť centralizovaného prístupu k manažmentu pacienta. V Spojenom kráľovstve vzniklo v roku 2012 The Robert Gregory National Alkaptonuria Centre na Royal Liverpool and Broadgreen University Hospital v Liverpoole, ktoré zabezpečuje komplexnú zdravotnú starostlivosť, okrem špecialistu na metabolické poruchy reumatológa a fyzioterapeuta, prístup k nitizínom a poradenstvo pre pacientov s AKU. Naše vlastné skúsenosti s nitizínom

počas štúdií SONIA1 a SONIA2 ukázali, že u pacientov s AKU je nevyhnutný multidisciplinárny prístup k manažmentu, ktorý musí zahŕňať skúseného reumatológa, fyzioterapeuta, oftalmológa aj kvalitné dietetické poradenstvo. Odporúčaná dávka nitizinónu u dospelých s AKU je 10 mg jedenkrát denne. Bezpečnosť a účinnosť nitizinónu u detí vo veku 0 až 18 rokov s AKU zatiaľ nebola sledovaná.

Už pred začatím liečby sa odporúča vyšetrenie očného pozadia a predného segmentu oka štrbinovou lampou. U pacientov, u ktorých sa vyvinie keratopatia, je potrebný monitoring plazmatických hladín tyrozínu, diéta s obmedzením príjmu tyrozínu a fenylalanínu, aby sa udržala plazmatická hladina tyrozínu pod 500 mikromol/l. Okrem toho je potrebné vysadiť nitizinón a podávanie sa má zaviesť znovu až po vymiznutí príznakov. Ak sa u pacienta počas liečby vyskytnú zrkovité poruchy, dráždenie alebo bolesť očí, mal by ho bez meškania vyšetriť oftalmológ. Opísaný bol aj vznik asymptomatickej korneálnej keratopatie s typickými dendritiformnými precipitátmi. Očné vyšetrenie štrbinovou lampou preto treba vykonávať u všetkých pacientov na liečbe minimálne dvakrát ročne.

U pacientov s AKU sa odporúča pravidelne sledovať hladiny trombocytov a leukocytov, keďže sa vyskytli prípady reverzibilnej trombocytopenie a leukopenie počas klinického hodnotenia HT-1. V klinickej štúdii SONIA2 sa zistila zvýšená náchylnosť na infekcie dýchacích ciest ako bronchitída či pneumónia. Nitizinón je miernym inhibítorom CYP 2C9, preto liečba môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií súčasne podávaných liekov metabolizovaných primárne prostredníctvom CYP 2C9, ako je napr. warfarín a fenytoín. Kontrolné návštevy sa majú vykonávať každých 6 mesiacov, častejšie pri výskyte nežiaducich účinkov.

V rámci manažmentu pacienta s AKU je nevyhnutné kvalitné nutričné poradenstvo s úpravou stravy s limitovaným príjmom tyrozínu a fenylalanínu, zároveň so zabezpečením adekvátneho príjmu jednotlivých mikro- aj makronutrientov. U pacientov je dôležité udržanie potrebnej svalovej hmoty a sily, aj keď tolerancia cvičenia môže byť limitovaná bolesťou. Takisto je potrebné zamedziť vzniku nadváhy a obezity a udržiavať optimálny výživový status aj počas opakovaných epizód zvýšených metabolických nárokov sprevádzajúcich chirurgické zákroky. U pacientov s rozvinutou ochrnutou artropatiou je potrebné zabezpečiť pravidelnú fyzioterapiu zameranú na udržanie funkčného stavu a sebestačnosti.

Reálna dostupnosť liečby AKU na Slovensku

V decembri roku 1999 schválila EÚ nariadenie EC No. 141/2000 o liekoch na zriedkavé ochorenia, ktoré vytvorilo základný rámec kvalitnej liečby pre pacientov so vzácnymi ochoreniami. V roku 2009 Európska komisia vydala odporúčanie zdôrazňujúce univerzálnosť princípov a hodnôt pri dostupnosti zdravotnej starostlivosti, princípov rovnosti a solidarity pre pacientov so vzácnymi ochoreniami. Ako priama reakcia na uvedený rámec členské krajiny vrátane Slovenska pripravili národné stratégie pre vzácne ochorenia a samotná Európska komisia investovala do výskumu vzácných ochorení približne 1,8 miliardy eur prostredníctvom viac ako 320 výskumných projektov. Hnacím motorom podpory vzácných ochorení sa od roku 2011 stalo hlavne International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Strategickým cieľom IRDiRC bolo prispieť k vývoju 200 nových terapií pre vzácne ochorenia do roku 2020⁽⁴⁾.

V súčasnosti možno konštatovať, že cieľ IRDiRC bol naplnený a do konca roku 2019 Európska lieková agentúra vydala označenie „orphan medicine“ pre viac ako 2200 liekov, viac ako 160 bola schválená registrácia (marketing authorization). Výsledky nášho konzorcia DevelopAKUre, ktoré prostredníctvom klinických štúdií SONIA1 a SONIA2 dokázalo, že nitizinón v dávke 10 mg na deň predstavuje bezpečnú a účinnú liečbu dospelých pacientov s AKU, potvrdila Európska lieková agentúra registráciou v októbri 2020. Toto schválenie sa tak stalo nielen historickým úspechom akademického klinického výskumu na Slovensku, ale aj potvrdením správnosti stratégie EÚ podporiť z verejných zdrojov výskum a vývoj nových liekov pre pacientov so vzácnymi ochoreniami.

Prísun nových liekov pre vzácne ochorenia v posledných rokoch však nevyhnutne neznamená aj ich priamu dostupnosť a úhradu v jednotlivých členských krajinách EÚ. Finančný tlak na jednotlivé zdravotné systémy oslabené hospodárskou krízou roku 2008 a minuloročnou koronakrízou vedie k prehodeniu cenotvorby, analýzam hodnoty za peniaze, vplyvu na rozpočty poisťovní a dlhodobú udržateľnosť zdravotných systémov jednotlivých členských krajín. Bohužiaľ, aj nitizinón v indikácii AKU sa stal obeťou vlastného úspechu. Po skončení štúdie SONIA2 koncom roku 2019 ani Všeobecná zdravotná poisťovňa ani Dôvera neschválili úhradu na platnú skupinovú výnimku na liečbu AKU nitizinónom. Situácia sa nezlepšila ani po schválení registrácie a len vďaka aktívnemu prístupu patientskej organizácie Klubu čiernych kostí a Národnému ústavu reumatických chorôb sa zatiaľ úspešne v súčasnosti darí zabezpečiť adekvátnu liečbu z prostriedkov darov a grantu poisťovne Dôvera. Pri aktuálnej platnej cene Orfadínu 10 mg, ktorá je kategorizovaná v indikácii familiárna hypertyrozínémia typu I, stojí ročná liečba jedného pacienta 13 267 €. Z teoretického počtu vyše 200 pacientov s AKU na Slovensku vrátane detí by liečbu nitizinónom potrebovalo odhadom asi 100-150 pacientov, čo by predstavovalo náklad takmer 2 milióny eur ročne.

Odhliadnuc od extrémne nákladnej génovej terapie, ktorá sa postupne dostáva aj do liečby vzácných chorôb, tak z hľadiska na relatívne nízky počet týchto pacientov sa odhadované zvýšenie predpokladá okolo 10 %. Zdravotné systémy budú preto musieť v najbližšom čase ešte intenzívnejšie využiť potenciálne úspory na generických a biosimilárnych liekoch⁽⁴⁾. Pre zvládnutie enormného nárastu nákladov pre zdravotné systémy v dôsledku príchodu nových liekov na vzácne ochorenia bude potrebné implementovať aj úplne nové stratégie tak na úrovni farmaceutického priemyslu (napr. uplatnenie princípu „fair price“) či cenotvorby mimo rámca európskych referencovaných cien (napr. European Transactional Price), ktoré by viedli k diferencovanej cenotvorbe na základe schopnosti systému v danej členskej krajine zvládnuť záťaž^(5,9). Pri vyjednávaniach o úhrade sa aj na Slovensku v oblasti liekov na vzácne ochorenia bude musieť začať používať cenotvorba, ktorá dynamicky a kontinuálne reaguje na sledovanie účinnosti liečby v klinickej praxi na základe plnenia určitých medicínskych indikátorov (outcome-based payment system), čo však v prípade preventívnej celoživotnej liečby nitizinónom u AKU pacientov nie je vhodný mechanizmus. Oveľa vhodnejšou možnosťou pre nitizinón je tzv. managed entry agreement (MAE), pri ktorom si dodávateľ s platcom dohodnú špecifický objem, napr. počet pacientov, prípadne počet balení za dané obdobie a na tento objem bude viazaná zľava na cenu lieku.

Záver

Nitizinón je prvou účinnou a bezpečnou liečbou dospelých pacientov s AKU, ktorá zastavuje progresiu ochrnotickej artropatie a ďalších orgánových zmien.

- Monitorovanie hladiny tyrozínu a dodržiavanie nízkoproteínovej diéty u pacientov na nitizinóne by malo minimalizovať rozvoj keratopatie ako nežiaduceho účinku.
- Fyzioterapia má za cieľ predchádzať strate svalovej hmoty, chrániť kĺby pred mechanickým preťažením a zabezpečiť ich funkčnosť u pacientov.
- Vzhľadom na multidisciplinárny prístup je potrebná centralizácia zdravotnej starostlivosti a vytvorenie štandardného diagnostického a terapeutického postupu.
- Z pohľadu klinického výskumu bude treba zamerať sa na zistenie účinnosti a bezpečnosti liečby nitizinónom u pediatrických pacientov, zlepšiť spoluprácu pacienta pri nutričnej intervencii. V rámci základného výskumu ostávajú otvoreným problémom mechanizmy vzniku keratopatie. Na zlepšenie medzinárodnej spolupráce v oblasti výskumu bude potrebné aj vytvorenie patientskeho registra a biobanky.

Podakovanie

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Systémová verejná infraštruktúra – biobanka pre nádorové a zriedkavé ochorenia, kód projektu ITMS2014+ 313011AFG5 spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Richard Imrich, DrSc.
Národný ústav reumatických chorôb, Nábr. I. Krasku 4, 921 12 Piešťany
Ústav klinického a translačného výskumu,
Biomedicínske centrum SAV
Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava
e-mail: richard.imrich@savba.sk

Literatúra

- Abbott A (2011) Rare-disease project has global ambitions. *Nature* 472:17
- Arnoux JB, Le Quan Sang KH, Brassier A, Grisel C, Servais A, Wippf J, Dubois S, Sireau N, Job-Deslandre C, Ranganath L, de Lonlay P (2015) Old treatments for new insights and strategies: proposed management in adults and children with alkaptonuria. *J Inher Metab Dis* 38:791-796
- de Haas V, Carbasius Weber EC, de Klerk JB, Bakker HD, Smit GP, Huijbers WA, Duran M, Poll-The BT (1998) The success of dietary protein restriction in alkaptonuria patients is age-dependent. *J Inher Metab Dis* 21:791-798
- Divino V, DeKoven M, Kleinrock M, Wade RL, Kim T, Kaura S (2016) Pharmaceutical expenditure on drugs for rare diseases in Canada: a historical (2007-13) and prospective (2014-18) MIDAS sales data analysis. *Orphanet J Rare Dis* 11:68
- Godman B, Bucsics A, Vella Bonanno P, Oortwijn W, Rothe CC, Ferrario A, Bosselli S, Hill A, Martin AP, Simoes S, Kurdi A, Gad M, Gulbinovic J, Timoney A, Bochenek T, Salem A, Hoxha I, Sauermann R, Massele A, Guerra AA, Jr., Petrova G, Mitkova Z, Achiotou G, Laius O, Sermet C, Selke G, Kourafalos V, Yfantopoulos J, Magnusson E, Joppi R, Oluka M, Kwon HY, Jakupi A, Kalemeera F, Fadare JO, Melien O, Pomorski M, Wladysiuk M, Markovic-Pekovic V, Mardare I, Meshkov D, Novakovic T, Furst J, Tomek D, Zara C, Diogene E, Meyer JC, Malmstrom R, Wettermark B, Matsebula Z, Campbell S, Haycox A (2018) Barriers for Access to New Medicines: Searching for the Balance Between Rising Costs and Limited Budgets. *Front Public Health* 6:328
- Introne WJ, Perry MB, Troendle J, Tsilou E, Kayser MA, Suwannarat P, O'Brien KE, Bryant J, Sachdev V, Reynolds JC, Moylan E, Bernardini I, Gahl WA (2011) A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Mol Genet Metab* 103:307-314
- Judd S, Khedr M, Milan AM, Davison AS, Hughes AT, Needham A, Psarelli EE, Shenkin A, Ranganath LR (2020) The nutritional status of people with alkaptonuria: An exploratory analysis suggests a protein/energy dilemma. *JIMD Rep* 53:45-60
- Lange U, Muller-Ladner U, Dischereit G (2014) [Severe osteoarthritic manifestations of ochronosis]. *Z Rheumatol* 73:420-423
- Nicod E, Annemans L, Bucsics A, Lee A, Upadhyaya S, Facey K (2019) HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries. *Health Policy* 123:140-151
- Ranganath LR, Khedr M, Milan AM, Davison AS, Hughes AT, Usher JL, Taylor S, Loftus N, Daroszewska A, West E, Jones A, Briggs M, Fisher M, McCormick M, Judd S, Vinjamuri S, Griffin R, Psarelli EE, Cox TF, Sireau N, Dillon JP, Devine JM, Hughes G, Harrold J, Barton GJ, Jarvis JC, Gallagher JA (2018) Nitisinone arrests ochronosis and decreases rate of progression of Alkaptonuria: Evaluation of the effect of nitisinone in the United Kingdom National Alkaptonuria Centre. *Mol Genet Metab* 125:127-134
- Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT, Dutton JJ, Fitzgerald R, Briggs MC, Bygott H, Psarelli EE, Cox TF, Gallagher JA, Jarvis JC, van Kan C, Hall AK, Laan D, Olsson B, Szamosi J, Rudebeck M, Kullenberg T, Cronlund A, Svensson L, Junestrand C, Ayoub H, Timmis OG, Sireau N, Le Quan Sang KH, Genovese F, Braconi D, Santucci A, Nemethova M, Zatkova A, McCaffrey J, Christensen P, Ross G, Imrich R, Rovinsky J (2016) Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis* 75:362-367
- Ranganath LR, Psarelli EE, Arnoux JB, Braconi D, Briggs M, Broijersens A, Loftus N, Bygott H, Cox TF, Davison AS, Dillon JP, Fisher M, Fitzgerald R, Genovese F, Glasova H, Hall AK, Hughes AT, Hughes JH, Imrich R, Jarvis JC, Khedr M, Laan D, Le Quan Sang KH, Luangrath E, Lukacova O, Milan AM, Mistry A, Mlynarikova V, Norman BP, Olsson B, Rhodes NP, Rovinsky J, Rudebeck M, Santucci A, Shweihdi E, Scott C, Sedlakova J, Sireau N, Stancik R, Szamosi J, Taylor S, van Kan C, Vinjamuri S, Vrtkova E, Webb C, West E, Zanova E, Zatkova A, Gallagher JA (2020) Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:762-772
- Steven RA, Kinshuck AJ, McCormick MS, Ranganath LR (2015) ENT manifestations of alkaptonuria: report on a case series. *J Laryngol Otol* 129:1004-1008

Mgr. Andrea Zatková, PhD.

Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum SAV, Dúbravská cesta 9, 814 39, Bratislava

MUDr. Oľga Lukáčová, PhD., doc. MUDr. Jozef Lukáč, CSc.
Národný ústav reumatických chorôb, Nábr. I. Krasku 4, 921 12 Piešťany
Fakulta zdravotníckych vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave,
Rázusova 1699/14, 921 01 Piešťany

MUDr. Jana Sedláková, PhD.
Národný ústav reumatických chorôb, Nábr. I. Krasku 4, 921 12 Piešťany
Fakulta zdravotníckych vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave,
Rázusova 1699/14, 921 01 Piešťany

MUDr. Elizabeth Záňová, PhD.
Národný ústav reumatických chorôb, Nábr. I. Krasku 4, 921 12 Piešťany

Ing. Danka Maceková, PhD.
Národný ústav detských chorôb, Limbová 1, 831 01 Bratislava

MUDr. Miroslav Vlček, PhD., MUDr. Adela Penesová, PhD.,
MUDr. Žofia Rádiková, PhD.
Národný ústav reumatických chorôb, Nábr. I. Krasku 4, 921 12 Piešťany
Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum SAV, Dúbravská cesta 9, 814 39, Bratislava
Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita,
Limbová 12, 833 03 Bratislava

doc. MUDr. Zuzana Popracová, PhD.
Fakulta zdravotníckych vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave,
Rázusova 1699/14, 921 01 Piešťany

Mgr. Eva Ďurinová
Fakulta zdravotníckych vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave,
Rázusova 1699/14, 921 01 Piešťany

MUDr. Helena Glasová, PhD.
Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta,
Slovenská zdravotnícka Univerzita, Limbová 12, 833 03 Bratislava

prof. Dr. Lakshminarayan Ranganath
Liverpool University Hospitals NHS Foundation Trust, Liverpool,
Spojené kráľovstvo