

NOVÁ LIEČEBNÁ MOŽNOSŤ PRE PACIENTOV S FENYLKETONÚRIOU

Fenylketonúria patrí k jedným z priekopníkov novorodeneckého skríningu na Slovensku. Jej prítomnosť zo suchej kvapky krvi sledujeme na Slovensku už od sedemdesiatych rokov a prítomnosť fenylalanínu v potravinách je jasne označená na väčšine produktov.

■ Napriek tomu existuje skupina pacientov, u ktorých sa nedarí udržiavať stabilné hladiny fenylalanínu v krvi. Práve pre nich je určená nová liečebná možnosť, registrovaná v Európe ako orphan v roku 2019, avšak stále nie prítomná v zozname kategorizovaných liekov.

Fenylektonúria

Fenylketonúria (PKU) je zriedkavá autozomálne recesívna vrodená chyba metabolizmu fenylalanínu spôsobená nedostatkom enzýmu fenylalanínhydroxylázy. Fenylalanínhydroxyláza katalyzuje reakciu fenylalanínu na tyrozín.¹ PKU patrí do skupiny 23 ochorení, na ktoré sa na Slovensku vykonáva novorodenecký skrínig zo suchej kvapky krvi. Prítomnosť fenylketonúrie sa tak darí potvrdiť v krátkom čase po narodení a deti automaticky prechádzajú na diétu, takže ochorenie sa nerozvinie. Prevalencia PKU sa odhaduje 1 : 10 000 obyvateľov EÚ, pričom vyššia je v Turecku, kde je to 1 : 4 000 obyvateľov EÚ. Naopak, výrazne nižšia je vo fínskej, africkej a japonskej populácii.

darí dostatočne kontrolovať hladiny fenylalanínu. Práve pre týchto pacientov je pegvaliáza – fenylalanín amoniak-lyáza vhodnou liečebnou alternatívou.

Mechanizmus účinku

Pegvaliáza je bakteriálny enzým fenylalanín amoniak-lyáza, ktorá katalyzuje degradáciu fenylalanínu na tyrozín. Bráni kumulácii fenylalanínu v tele a pomáha pri zmierňovaní symptómov fenylketonúrie. Enzým v pegvaliáze je tzv. pegylovaný (konjugovaný s NHS-metoxypolyetylén glykolom), čo jednak predlžuje biologický polčas a tiež znižuje rozpoznanie bakteriálneho proteínu imunitným systémom pacienta.²

Dáta dôležité pre registráciu pegvaliázy

Hlavná štúdia skúmajúca pegvaliázu u pacientov s PKU pozostávala z rôznych častí: PRISM-1 (štúdia 301), PRISM-2 (štúdia 302), hodnotiace obdobie a randomizované skúšobné obdobie vysadenia lieku. Išlo o randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú štú-

nylalanínu v krvi pod kontrolou u pacientov, ktorým sa podávala pegvaliáza. Vrátila sa však na úroveň zaznamenanú pred liečbou u pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Potvrdila sa tak účinnosť pegvaliázy oproti placebo.

V rozšírenej fáze štúdie pacienti dostávali jednotlivú optimalizovanú dávku lieku pegvaliázy. Preukázalo sa, že pokračujúca liečba pegvaliázou počas 18 mesiacov bola pre väčšinu pacientov účinná, pokiaľ ide o udržanie hladiny fenylalanínu v krvi pod kontrolou (menej než 600 mikromólov na liter).³ Celkovo 164 pacientov, ktorí boli predtým liečení pegvaliázou, pokračovalo v liečbe po dobu do 13 týždňov. Zo 164 pacientov, ktorí vstúpili do kvalifikačného obdobia štúdie PRISM-2, splnilo 86 pacientov kvalifikačné kritérium (dosiahlo minimálne 20% priemerné zníženie hladiny fenylalanínu v krvi na základe porovnania východiskových údajov pred liečbou s údajmi po 13 týždňoch liečby) a pokračovalo v randomizovanom skúšobnom období vysadenia liečby: 12 pacientov liečbu vysadilo. Až 57 pacientov však liečbu nevyradilo a pokračovalo v liečbe pegvaliázou v dlhodobom predĺženom období štúdie PRISM-2, kde bolo možné dávku liečiva zvýšiť.³

Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce účinky v klinických štúdiách (ktoré môže postihnúť viac ako 7 osôb z 10) boli reakcie v mieste vpichu, bolesť kĺbov a alergické reakcie. Medzi najvýznamnejšie alergické reakcie patria akútne systémové alergické reakcie, angioedém (opuch pod kožou v oblastiach, ako je napríklad tvár, hrdlo, ruky a nohy) a sérová choroba (alergická reakcia spôsobená živočíšnymi bielkovinami alebo sérom).²

Vo všeobecnosti výskyt nežiaducich účinkov klesal s dĺžkou liečby. Nežiaduce účinky sú všeobecne najvyššie v indukčnej a v titračnej fáze, keď dosahuje imunitná odpoveď proti pegvaliáze maximum. Jediným nežiaducim účinkom, ktorý má v udržiavacej fáze vyšší výskyt

” Skorá diagnostika novorodeneckým skrínigom a prakticky okamžité nasadenie diéty efektívne bránia rozvinutiu ochorenia.”

V medzinárodnej klasifikácii chorôb sa PKU označuje kódmi C50.00 a C50.01. Klasická PKU súvisí s úplným alebo takmer úplným nedostatkom fenylalanínhydroxylázy. Poruchu spôsobujú varianty v géne (PAH) kódujúcom fenylalanín (Phe) hydroxylázu. Výsledný nedostatok fenylalanínhydroxylázy vedie k toxickému kumulácii Phe v krvi a mozgu. Vznikajú tak komplikácie predovšetkým v centrálnom nervovom systéme a na periférii.

Skorá diagnostika novorodeneckým skrínigom a prakticky okamžité nasadenie diéty efektívne bránia rozvinutiu ochorenia. Napriek tomu najmä v neskoršom veku sa u dospievajúcich (16+) a dospelých s fenylketonúriou nie vždy

diu. Primárne sledovaným výsledkom bolo zníženie hladiny fenylalanínu v krvi, ktoré sa ukázalo ako signifikantné.⁴

Počas štúdie sa od pacientov vyžadovalo, aby udržiavali konštantnú úroveň príjmu bielkovín v strave, aby mohli byť zmeny v hladine fenylalanínu v krvi pripísané liečbe a nie zmenám v príjme bielkovín. Počas prvej časti sa všetkým pacientom podávala pegvaliáza v dávke 20 alebo 40 mg počas obdobia až 13 týždňov. Spolu 86 pacientov, ktorí odpovedali na liečbu (t. j. u ktorých sa hladina fenylalanínu v krvi znížila aspoň o 20%), dostávalo potom naďalej rovnakú dávku pegvaliázy alebo sa im podávalo placebo. Po 8 týždňoch liečby zostala hladina fe-



„Klasická PKU súvisí s úplným alebo takmer úplným nedostatkom fenylalanínhydroxylázy.“

hypofenylalaninémie, t. j. najmenej 2 po sebe nasledujúce hladiny fenylalanínu v krvi $<30 \mu\text{mol/l}$. V 80 % prípadov poklesli hladiny fenylalanínu v krvi pod $5 \mu\text{mol/l}$ (dolná hranica detekcie).

Monitorovanie hladiny fenylalanínu v krvi sa odporúča raz mesačne. Ak má pacient potvrdenú hladinu fenylalanínu pod $30 \mu\text{mol/l}$, je potrebné zvýšiť príjem bielkovín v potrave a potom, ak je to potrebné, znížiť dávku liečiva. U pacientov, u ktorých sa vyskytla hypofenylalaninémia napriek zvýšenému príjmu bielkovín, sa očakáva, že zníženie dávky bude najúčinnšie pri liečbe hypofenylalaninémie. U pacientov, u ktorých sa vyvinie hypofenylalaninémia, je potrebné sledovať hladinu fenylalanínu v krvi v 2 týždňových intervaloch a to až dovtedy, kým sa hladina fenylalanínu v krvi nedostane do klinicky prijateľného rozsahu. Na základe štúdií na zvieratách môže byť hypofenylalaninémia u tehotných žien s PKU liečených pegvaliázou spojená s nepriaznivými výsledkami pre plod. Hladiny fenylalanínu v krvi by sa preto

mali monitorovať častejšie pred a počas tehotenstva.⁵

Klinická bezpečnosť

Liečba pegvaliázou sa riadi indukčným, titračným a udržiavacím dávkovacím režimom. Pacientom sa začína podávať $2,5 \text{ mg}$ pegvaliázy raz týždenne subkutánne, aby sa indukovala znášateľnosť znížením citlivosti imunitného systému. Po tejto fáze nasleduje titračná fáza, počas ktorej sa dávka zvyšuje postupne na dávku tolerovanú pacientmi a dosahuje sa optimálny klinický účinok (najlepšie, ak je hladina fenylalanínu v sére pod $600 \mu\text{mol/l}$). Po titračnej fáze nastupuje stabilná udržiavacia fáza, v ktorej sa pokračuje v najnižšej účinnej dávke na dosiahnutie a udržanie kontroly hladiny fenylalanínu v krvi. Výskyt všetkých nežiaducich účinkov sa hodnotil podľa liečebnej fázy (indukcia, titrácia a udržiavanie).⁵

Pegvaliáza je kontraindikovaná u pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla závažná systémová reakcia z precitlive-

nosti alebo recidíva miernej až stredne závažnej akútnej systémovej reakcie z precitlivosti na pegvaliázu alebo iný pegylovaný liek. V prípade závažných systémových reakcií z precitlivosti alebo recidívy miernej až stredne závažnej akútnej systémovej reakcie z precitlivosti by pacienti mali vyhľadať okamžitú lekársku starostlivosť a podávanie pegvaliázy treba prerušiť natrvalo.

Napriek limitáciám európskej bezpečnostnej databázy Eudragilance, relatívne limitovaného počtu liečených pacientov vzhľadom k nedávnej registrácii a zriedkavému výskytu PKU je bezpečnostný profil pegvaliázy relatívne dobre popísaný. Za najväčšie obmedzenie sa považuje riziko akútnej systémovej reakcie z precitlivosti. Na zníženie tohto rizika boli do informácií o lieku zahrnuté podrobné varovania, ktoré majú predchádzať a pomôcť zvládnuť tieto situácie, ak k nim dôjde. Plánujú sa aj ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré majú ďalej varovať zdravotníckych pracovníkov a pacientov o tomto riziku a jeho výskyte. Budú sledované v ďalšej bezpečnostnej štúdii.⁵

Záver

Individualizácia farmakoterapie je vysoko aktuálnou témou aj u pacientov s PKU. Pegvaliáza redukuje koncentráciu fenylalanínu v krvi nezávisle od aktivity enzýmu PHA. Výzvou ostáva subkutánna aplikácia, ako aj sprístupnenie liečby pacientom mladším ako 16 rokov.



Spájame teóriu s praxou

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

Michaela Schvarcová
Ivana Behúlová
študentky Farmaceutickej fakulty UK
v Bratislave
doc. PharmDr. Peter Křenek, PhD.
Katedra farmakológie a toxikológie FaF
UK v Bratislave

Literatúra:

- van Wegberg, A. M. J.; MacDonald, A.; Ahring, K.; Bélanger-Quintana, A.; Blau, N.; Bosch, A. M.; Burlina, A.; Campistol, J.; Feillet, F.; Giżewska, M.; Huijbregts, S. C.; Kearney, S.; Leuzzi, V.; Maillot, F.; Muntau, A. C.; van Rijn, M.; Trefz, F.; Walter, J. H.; van Spronsen, F. J. The Complete European Guidelines on Phenylketonuria: Diagnosis and Treatment. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017, 12 (1), 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>.
- European Medicines Agency: EMA/161737/2019 - Palynziq (pegvaliáza), Prehľad o lieku Palynziq a prečo bol povolený v EÚ, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/palynziq-epar-medicine-overview_sk.pdf?fbclid=IwAR0SRDKt7g6WS20XwruIVtSH0pyOx5_XqiVlskXulRyrdofv8BjQEHBM, March 2021.
- European Medicines Agency: PRÍLOHA I - SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_sk.pdf?fbclid=IwAR1z4Wl01k2Tf-LU2ENzjff_3pramaT2iuhIPpcp6Nl4LMtoML5SfjDkws, March 2021.
- PALYNZIQ Trial Results | Palynziq HCP <https://www.palynziq.com/hcp/efficacy-and-safety/palynziq-trial-results> (accessed Mar 23, 2021).
- European Medicines Agency: EMA/CHMP/181920/2019 - Assessment Report: Palynziq, INN-Pegvaliase, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/palynziq-epar-public-assessment-report_en.pdf, March 2021.