

Tafamidis a hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia: mechanizmus účinku, klinické indikácie a výsledky liečby

Peter Špalek¹, Ivan Martinka², Ján Chandoga²

¹Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava - Ružinov

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Nemocnica Bratislava - Staré Mesto

Hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia (hATTR-PN) je závažná zriedkavá hereditárna polyneuropatia s autozómovo dominantným typom dedičnosti a s patogénnymi mutáciami v TTR géne. hATTR-PN je spôsobená transtyretínom – abnormným proteínom, ktorý produkuje pečeň. Patogénne amyloidogénne mutácie sú zodpovedné za destabilizáciu tetraméru TTR a asociáciu monomérov TTR do amyloidných formácií. Amyloid sa ukladá do všetkých periférnych nervov a spôsobuje ich deštrukciu. Hereditárna ATTR-PN sa manifestuje sa v dospelosti ako ťažká rýchlo progredujúca senzitivná, motorická a vegetatívna polyneuropatia. Prognóza neliečeného ochorenia bola infaustná, pacienti zomierali do 10 rokov od manifestácie prvých klinických príznakov. Dôkazom bola jedinou možnou liečbou transplantácia pečene, ktorá eliminovala zdroj mutantného transtyretínu. Zásadný prelom v liečbe a v prognóze hATTR-PN priniesol tafamidis, ktorý pôsobí ako špecifický stabilizátor TTR, zabráňuje transformácii transtyretínu na amyloid a jeho ukladaníu do periférnych nervov. Tafamidis schválila Európska lieková agentúra a FDA na liečbu hATTR-PN u dospelých v 1. symptomatickom štádiu polyneuropatie za účelom zabránenia neurologického poškodenia. Tafamidis sa podáva ako mäkká kapsula 1× denne v dávke 20 mg. Dôkazy z klinických štúdií, vrátane 18 mesačnej placebo kontrolovanej štúdie a následných dlhotrvajúcich, otvorených extenzívnych štúdií poskytujúcich údaje z liečby dlhšej ≥ 6 rokov potvrdili, že tafamidis výrazne zabráňuje zhoršovaniu neurologických funkcií a zachováva kvalitu života u pacientov s včasnou formou hATTR -PN a Val30Met mutáciami. Tafamidis stabilizuje tetramér transtyretínu prakticky u všetkých pacientov, udržiava alebo zlepšuje celkový nutričný status. Priaznivé výsledky sa zaznamenali s tafamidisom v nekomparatívnych štúdiách u pacientov s hATTR PN spojenou s inými patogénnymi mutáciami ako Val30Met. Extenzívne štúdie poukázali, že sklon k progresii polyneuropatie mali pacienti vo vyššom veku (late-onset hATTR - PN) a pacienti s dlhším trvaním ochorenia pred začatím liečby tafamidisom. Desiatročné údaje z centrálného registra a údaje štúdií v referenčných centrách svedčia o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti tafamidisu, najlepšie výsledky sa potvrdili pri ordinácii tafamidisu v prvom štádiu polyneuropatie h ATTR – PN. V článku referujeme o našich veľmi priaznivých terapeutických skúsenostiach s tafamidisom ordinovaným v prvom štádiu polyneuropatie u pacienta s early-onset hATTR-PN podmienenou mutáciou Val71Ala. **KLÍŤOVÉ SLOVÁ:** hereditárna amyloidná transtyretínová polyneuropatia, tafamidis, mechanizmus účinku, výsledky liečby

Tafamidis in hereditary amyloid transthyretin polyneuropathy – mechanism of action, clinical application and treatment results

Hereditary amyloid transthyretin polyneuropathy (hATTR-PN) is a severe and rare hereditary neuropathy with autosomal dominant inheritance with pathogenic mutations in TTR gene. hATTR polyneuropathy is caused by an abnormal protein transthyretin (TTR) produced by liver. Pathogenic amyloidogenic mutations are responsible for destabilisation of TTR tetramere and monomere association into amyloidogenic formations. Amyloid is placed in all peripheral nerves, causing their destruction. hATTR polyneuropathy is primarily characterized by progressive sensory, motor and autonomic neuropathy. If untreated the disease has an inexorable progressive course and death occurs within 10 years of symptoms onset. Until recently, the only accepted treatment was liver transplantation, which replaces the hepatic source of mutant TTR. Tafamidis has brought an essential breakthrough in treatment and prognosis of hATTR polyneuropathy patients. Tafamidis acts as a specific TTR stabilizer, prohibits TTR transformation into amyloid and its deposition to peripheral nerves. Tafamidis is worldwide approved for treatment of hATTR polyneuropathy in adults with stage 1 symptomatic polyneuropathy, to delay peripheral neurological impairment. Tafamidis is administered only once daily, as a soft capsule in a 20 mg dose. Evidence from clinical studies, including an 18-month placebo-controlled trial a subsequent long-term, open-label extension studies providing data from ≥ 6 years of treatment, indicate that tafamidis slowed deterioration of neurological function and maintained health-related quality of life in patients with early-stage hATTR-PN and the Val30Met mutation. TTR tetramers were stabilized in nearly all patients, and nutritional status was generally maintained or improved. Similar benefit was seen with tafamidis over 12 months in noncomparative trial in patients with non-Val30Met hATTR-PN, although disease progression in this population, which was older and had had hATTR-PN for longer than Val30Met patients, became more notable with continued therapy in an extension study. Data for up to 10 years from large registry and referral centre studies support the long term effectiveness and safety of tafamidis in delaying disease progression and conferring survival benefits in patients with stage 1 hATTR-PN. We describe our very beneficial experiences with tafamidis treatment starting in stage 1 polyneuropathy in a patient with early-onset hATTR-PN caused by Val71Ala mutation.

Keywords: hereditary amyloid transthyretin polyneuropathy, tafamidis, mechanism of action, treatment results

Úvod

Hereditárna amyloidná transtretínová polyneuropatia (hATTR - PN) je závažná dedičná polyneuropatia s autozómovo dominantným typom dedičnosti a zriedkavým výskytom. V nedávnej minulosti sa pre toto ochorenie používal názov familiárna amyloidná polyneuropatia (FAP). Podľa novej nomenklatury názov hATTR - PN vystihuje, že ide o geneticky podmienené ochorenie spôsobené patogénnymi mutáciami v *TTR* géne, a súčasne zdôrazňuje rozhodujúci význam abnormného proteínu transtretínu (*TTR*) v patogeneze polyneuropatie^(1,2). Podrobný článok o súčasných genetických a biochemických aspektoch patogenezy transtretínovej amyloidózy publikoval v r. 2020 Chandoga⁽²⁾. *TTR* gén je lokalizovaný na 18 chromozóme (18q11.2-12), obsahuje 4 exóny^(2,3). Doteraz bolo v *TTR* géne identifikovaných > 150 amyloidogénnych patogénnych mutácií, ktoré sú zodpovedné za konformačnú zmenu a destabilizáciu tetraméru *TTR* do monomérov a následne do amyloidných formácií. Amyloid sa ukladá do všetkých periférnych nervov a spôsobuje postupnú progresívnu deštrukciu senzitivných, motorických a vegetatívnych nervových vlákien. Val30Met je najčastejšou amyloidogénnou patogénnou mutáciou v *TTR* géne, ktorá sa celosvetovo vyskytuje približne u 60 % pacientov s hATTR polyneuropatiou^(4,5,6,7). Naopak, niektoré patogénne mutácie v *TTR* géne majú vzácny výskyt. V SR sa najčastejšia mutácia Val30Met vyskytuje v dvoch rodinách s late-onsetom výskytom, v ďalšej rodine s late-onsetom výskytom sa vyskytuje mutácia Ile127Val. Vzácna amyloidogénna mutácia Val71Ala sa vyskytuje v jednom príbuzenstve s early-onset vznikom, v ďalšej rodine spôsobuje early-onset formu hATTR-PN patogénna mutácia Leu12Pro^(2,5).

Špalek v r. 2020 podrobne popísal epidemiológiu, klinickú symptomatológiu early-onset a late-onset hereditárnych foriem a vzácnu sporadickú formu ochorenia⁽⁵⁾. Zameril sa aj na variabilnú klinickú expresivitu rôznych patogénnych mutácií v *TTR* géne, ktorú ovplyvňujú aj epigenetické procesy a vonkajšie vplyvy⁽⁵⁾. Ďalšie kapitoly článku boli zamerané na diagnostiku a na súčasné možnosti liečby hereditárnej amyloidnej transtretínovej polyneuropatie.

Cieľom tejto práce je poukázať na tafamidis ako prvý farmakologický prípravok v liečbe hATTR - PN, mechanizmus jeho účinku, indikačné kritériá pre aplikáciu tafamidisu a na faktory ovplyvňujúce terapeutickú účinnosť tafamidisu u pacientov s hATTR - PN. Článok poukazuje aj na najnovšie poznatky o význame včasnej identifikácie potenciálnych biomarkerov ochorenia, ktoré by odôvodňovali ordináciu liečby tafamidisom nielen v iníciaľnom 1. štádiu h-ATTR, ale už v presymptomatickom štádiu polyneuropatie, čo je rozhodujúcim predpokladom pre optimálnu prognózu pacientov.

Základné klinické charakteristiky hereditárnej ATTR polyneuropatie

Nosiči patogénnych amyloidogénnych mutácií majú cirkulujúci variant abnormného *TTR* od svojho fetálneho obdobia, ale až do dospelosti bez vytvárania amyloidných depozícií v periférnych nervoch a bez symptomatického ochorenia. Predpokladá sa, že vývoj hATTR polyneuropatie je pravdepodobne spojený s biochemickými faktormi starnutia^(3,5,7,8). Vplyv na klinickú expresivitu patogénnych mutácií v *TTR* géne majú aj epigenetické

mechanizmy a vonkajšie vplyvy – strava, životné prostredie, životný štýl, chorobné procesy, lieky, atď.^(2,5,7,8,9). Epigenetika prináša vysvetlenia mechanizmov zapnutia či vypnutia (demytlácie/metylácie) príslušného génu. Pri epigenetických procesoch sa metylové skupiny buď naviažu na určité sekvencie DNA („uspia“ daný gén), alebo ich odstránia z určitých miest na molekule DNA („aktivujú“ gén), a tak ovplyvňujú fungovanie génov bez toho, aby sa menila štruktúra, resp. poradie nukleotidov DNA. Medzi epigenetické mechanizmy patria aj chemické modifikácie histónov a mRNA. Podľa veku pri vzniku sa hATTR polyneuropatia delí na dve formy – early-onset forma so vznikom vo veku 25–35 rokov a late-onset forma so vznikom vo veku nad 50–60 rokov^(3,5,6,7,10).

Klinická penetrancia hATTR polyneuropatie a amyloidogénne mutácie v *TTR* géne

Obe hereditárne formy (early-onset; late-onset) sú celosvetovo najčastejšie (> 60 %) spôsobené patogénnou mutáciou Val30Met v *TTR* géne^(2,3,5,6,7,9,10). V dvoch našich slovenských rodinách s late-onset formou sme zistili, že mutácia Val30Met je najčastejšou patogénnou mutáciou aj v SR⁽⁵⁾. U tretej slovenskej rodiny s late-onset vznikom sme zistili zriedkavú amyloidogénnu mutáciu Ile127Val, ktorej klinická penetrancia je u našich pacientov najmenej výrazná. Prvé príznaky hATTR - PN sa v tejto rodine manifestovali až vo vysokom veku nad 65 rokov a progresia polyneuropatie je relatívne pomalá⁽⁵⁾. Najzávažnejšie polyneuropatie s rýchlou progresiou a fatálnou prognózou sme zaznamenali v dvoch rodinách s early-onset formou hATTR - PN, u jednej rodiny s amyloidogénnou mutáciou Val71Ala a u druhej rodiny s mutáciou Leu12Pro⁽⁵⁾.

Klinická penetrancia hATTR - PN niekedy vykazuje výrazné rozdiely, aj keď je spôsobená rovnakou patogénnou amyloidogénnou mutáciou. Medzi early-onset a late-onset formami hATTR-PN indukovanej najčastejšou mutáciou Val30Met môžu byť významné klinické rozdiely nielen vo veku pri vzniku ochorenia, ale aj v charaktere a intenzite polyneuropatických ťažkostí (**tabuľka 1**). U pacientov so skorým vznikom pred 30 rokom života sú ako prvé postihnuté distálne malé myelinizované a nemyelinované nervové vlákna sprostredkujúce algickú a termickú citlivosť^(3,4,5,7,10,11). Tieto poškodenia sa manifestujú nepríjemnými parestéziami, dyzestéziami, alodýniou, hyperalgiou alebo spontánnym bolesťami v nohách a zníženou termickou citlivosťou. K prvotným príznakom patrí aj subjektívny pocit „včasnej nasýtenosti“ („early satiety“), ktorá je spojená

Tabuľka 1. Variabilná klinická penetrancia a klinické rozdiely pri early-onset a late-onset forme hATTR PN vyvolanej patogénnou mutáciou Val30MeT

	EARLY-ONSET FORMA	LATE-ONSET FORMA
Klinická penetrancia	> 90%	> 60%
Vek pri vzniku	do 35 rokov	nad 50 rokov
Závažnosť polyneuropatie	++++	++
Vegetatívne príznaky	+++	±
GIT príznaky	+++	±
Kardiomyopatia	±	+

s nedostatočným príjmom potravy. Poruchy gastrointestinálnej motility sa obvykle prejavujú striedavými hnačkami a obštipáciou, niekedy je v popredí obštipácia alebo nauzea. Dôsledky gastrointestinálnych porúch zvyčajne úbytok telesnej hmotnosti. Neskôr dochádza k postihnutiu veľkých myelinizovaných senzitivných a motorických nervových vlákien^(3,4,5,7,10,11). S progresívnym vývojom polyneuropatie sa vyvíjajú chabé parézy, výrazná atrofizácia svalstva a ťažké poruchy citlivosti. Objavujú sa a zhoršujú výrazné vegetatívne prejavy – ortostatiká hypotenzia, neurogénny mechúr, retencia moču, impotencia a ťažká gastrointestinálna dysfunkcia. Ťažké postihnutie vegetatívnych nervových vlákien sa prejavuje v pokročilých štádiách rôznymi orgánovými zlyhávaniami. V klinickom vývoji hereditárnej amyloidnej transtyreťinovej polyneuropatie sa rozlišuje 5 funkčných štádií polyneuropatie 0-IV^(3,5). Stručné klinické charakteristiky všetkých 5 funkčných štádií polyneuropatie sú uvedené v **tabuľke 2**. Fakultatívne sa hATTR - PN môže manifestovať aj amyloidnou kardiomyopatiou, nefropatiou a depozitmi amyloidu v sklovci^(3,5,6, 7,9,11,12). Výskyt amyloidnej kardiomyopatie a nefropatie je u slovenských pacientov zriedkavý. Častejšie sa vyskytujú depozitá amyloidu v sklovci, ktoré možno operačne odstrániť.

Prognóza neliečenej hATTR-PN je infaustná. Ochorenie má chronicko-progredientný vývoj, postupne sa zhoršujú všetky motorické, senzitivné a autonómne prejavy generalizovanej polyneuropatie. Neliečené ochorenie končí úmrtím po 5–15 rokoch od manifestácie prvých príznakov, medián prežívania neliečenej hATTR - PN je nižší ako 10 rokov^(3,4,5,7,9). Príčinou úmrtia je terminálne štádium extrémne ťažkej senzitivno-motoricko-vegetatívnej polyneuropatie, sekundárne zápalové komplikácie, orgánové zlyhania alebo kardiálne zlyhanie.

V súčasnosti je už ochorenie liečiteľné, preto je veľmi dôležité určiť správnu diagnózu už vo včasnom štádiu. U pacientov s familiárnym výskytom polyneuropatie s autozómovo dominantným typom dedičnosti a s klinickým obrazom chronickej progresívnej senzitivno-motoricko-autonómnej polyneuropatie je vždy nutné myslieť na diagnózu hereditárnej amyloidnej transtyreťinovej polyneuropatie, podľa veku pri vzniku ochorenia buď early-onset alebo late-onset formu. Zložitú diagnostickú situáciu predstavujú sporadické formy amyloidnej transtyreťinovej polyneuropatie spôsobené de novo mutáciami v *TTR* géne^(2,3,5,13,14,15). Sporadické formy sa najčastejšie manifestujú ako idiopatické progresívne senzitivno-motorické polyneuropatie axonálneho typu alebo ako bolestivé iritačné senzitivné polyneuropatie. Definitívny dôkaz diagnózy hereditárnej aj sporadickej formy polyneuropatie poskytuje DNA nález patogénnej amyloidogénnej mutácie v *TTR* géne.

Liečba

V nedávnej minulosti bola jedinou možnou terapiou hATTR - PN ortotopická transplantácia pečene s cieľom eliminovať produkciu abnormného transtyreťínu, a tým zabrániť tvorbe amyloidných depozít v periférnych nervoch a zastaviť progresiu polyneuropatie^(3,5,7,16, 17). Transplantáciu pečene ako jedinu možnú liečbu sme realizovali aj u pacientov s hATTR -PN v SR^(6,6). Benefity a riziká transplantácie pečene ovplyvňujú časový faktor (trvanie polyneuropatie od vzniku po transplantáciu), klinická závažnosť polyneuropatie, komorbidita, vek pacienta a nutnosť trvalej imunosupresívnej liečby po transplantácii proti rejekcii transplantovanej pečene^(3,5,6,7,16,17). Prognosticky negatívne

Tabuľka 2. Hereditárna amyloidná transtyreťinová polyneuropatia
Funkčné vývojové štádia polyneuropatie

0 štádium
<ul style="list-style-type: none"> • presymptomatickí jedinci, nositelia amyloidogénnej mutácie v <i>TTR</i> géne • žiadne subjektívne ťažkosti • normálny neurologický nález
I štádium
<ul style="list-style-type: none"> • neuropatické bolesti • senzitivné iritačné a zánikové ťažkosti • vegetatívne príznaky (obštipácia, hnačky, erektilná dysfunkcia...)
II štádium
<ul style="list-style-type: none"> • motorické ťažkosti postihujúce DK, chôdza ešte bez opory, hypotrofizácia svalstva • chabé parézy • zhoršujúce sa poruchy citlivosti pre všetky kvality - iritačné a zánikové
IIIa štádium
<ul style="list-style-type: none"> - zhoršená chôdza, možná len s francúzskou barlou - zhoršovanie motorických funkcií HK, chabé parézy a vývoj svalových atrofií - výrazné poruchy citlivosti pre všetky kvality, neuropatické bolesti
IIIb štádium
<ul style="list-style-type: none"> • chôdza len s 2 francúzskymi barlami alebo pomocou 2 osoby • ťažké generalizované chabé parézy, výrazná atrofizácia celého svalstva • ťažké poruchy citlivosti, bolesti • výrazné vegetatívne poruchy
IV štádium terminálne
<ul style="list-style-type: none"> • imobilizačný syndróm • extrémna malnutrícia, kachexia • ťažké poruchy citlivosti a bolesti • orgánové zlyhania • sekundárne zápalové komplikácie • úmrtie

faktory sú mutácie iného typu ako Val30Met, dlhšie predoperačné trvanie polyneuropatie, vegetatívna dysfunkcia a malnutrícia^(3,5,7,17). Podľa niektorých štúdií sa priaznivé výsledky dosahovali u mladých pacientov s genotypom Val30Met, krátkym predtransplantačným trvaním ochorenia a s ľahkou polyneuropatickou symptomatológiou v čase transplantácie^(3,5,7,17). U niektorých pacientov sa po transplantácii len zmiernili vegetatívne prejavy, ale iné príznaky klinického zlepšenia sa nepozorovali. U viacerých pacientov polyneuropatia progredovala aj po transplantácii. Po transplantácii pečene boli u pacientov s hATTR-PN popísané náhle úmrtia spôsobené kardiálnymi arytmiami alebo kondukčnými blokmi⁽¹⁷⁾. Za špecifickú príčinu úmrtia sa považuje autonómna denervácia srdca rezistentná na ionotropné a chrotonotropné účinky liekov používané pri kardiopulmonálnej resuscitácii⁽¹⁷⁾. Príčinou úmrtia po transplantácii môže byť aj celková reakcia organizmu na rejekciu transplantovanej pečene^(3,5,16).

Tafamidis

Tafamidis znamenal zásadný prelom v liečbe a prognóze pacientov s hATTR - PN. Tafamidis je prvý farmakologický prípravok, ktorý pôsobí ako špecifický stabilizátor transtyreťínu^(18,19,20,21,22). Tafamidis sa selektívne a intenzívne viaže na tetramér transtyreťínu. Zabraňuje disociácii tetraméru na monoméry a pôsobí inhibične na amyloidnú kaskádu. Týmto mechanizmom

tafamidis zabraňuje transformácii transtyreťínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov, prípadne do ďalších tkanív. V r. 2011 bola v USA ukončená pilotná štúdia s tafamidisom v súbore 127 pacientov s hATTR polyneuropatiou⁽¹⁸⁾. Išlo o randomizovanú dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú multicentrickú štúdiu. Do štúdie boli zaradení pacienti vo včasnom štádiu ochorenia, ktorí mali DNA analýzou potvrdenú mutáciu Val30Met. Do súboru neboli zaradení pacienti s transplantovanou pečeňou. Pacienti dostávali tafamidis v dávke 20 mg/deň v priemere počas 538 dní. Po 6 týždňoch liečby tafamidisom sa zistilo, že 95 % pacientov malo stabilizovaný tetramér transtyreťínu, po 6 a 12 mesiacoch liečby mali tetramér stabilizovaný všetci pacienti⁽¹⁸⁾. Klinicky sa u všetkých pacientov dosiahla stabilizácia ochorenia, u väčšiny pacientov sa dosiahlo zlepšenie nutričného statusu a zníženie funkčného poškodenia periférnych nervov. Pacienti hodnotili pozitívne vplyv tafamidisu na kvalitu života. Priaznivé výsledky dosiahnuté v skupine pacientov liečených tafamidisom boli signifikantne lepšie ako v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo. Tafamidis má výborný bezpečnostný profil, u žiadneho pacienta nemusel byť vysadený pre nežiaduce účinky. Európska lieková agentúra v r. 2011 na základe dosiahnutých výsledkov odporučila tafamidis na liečbu hereditárnej amyloidnej transtyreťínovej polyneuropatie v 1. funkčnom stupni polyneuropatie (**tabuľka 2**) s ľahkou vegetatívnou a senzitivnou symptomatológiou pre pacientov so všetkými patogénnymi mutáciami v *TTR* géne⁽⁴⁾. European Network for TTR-FAP v r. 2016 odporučila schváliť liečbu tafamidisom v I. stupni polyneuropatie so senzitivnou, vegetatívnou symptomatológiou a navyše s prítomnosťou motorických príznakov na DK, bez obmedzenia chôdze, nález na HK musí byť v norme, bez motorických príznakov. Tento benevolentnejší prístup k ordinácii tafamidisu je realizovaný v niektorých štátoch západnej Európy. Vo viacerých krajinách EÚ, vrátane SR, však platí striktné indikačné rozhodnutie Európskej liekovej agentúry, ktoré je viazané na I. funkčný stupeň polyneuropatie s prípustnou manifestáciou len senzitivných a vegetatívnych príznakov^(3,5).

Cieľom včasnej ordinácie tafamidisu je odvrátiť, oddialiť vývoj periférnych neurologických príznakov. H ATTR polyneuropatia má variabilnú klinickú penetranciu, čo zdôrazňuje význam pravidelného neurologického a elektromyografického sledovania presymptomatických jedincov s dokázanou mutáciou v *TTR* géne, ktorí sú kandidátmi na liečbu tafamidisom^(5,9,10,13,14,23). U presymptomatických nosičov amyloidogénnych mutácií majú byť realizované v pravidelných intervaloch vyšetrenia, ktoré sú

Tabuľka 3. Hereditárna amyloidná transtyreťínová polyneuropatia. Pravidelné monitorovanie presymptomatických jedincov - nositeľov amyloidogénnych mutácií v *TTR* géne (v 6 mesačných intervaloch)

- Detailné anamnestické pátranie po subjektívnych ťažkostiach
- Podrobné neurologické vyšetrenie zamerané na periférny nervový systém
- Senzitívny neurogram
- Testovanie vegetatívnych funkcií
 - monitorovanie posturálneho tlaku
 - EKG Holter
 - sudomotorické testovanie
 - sympatiková kožná odpoveď
- Echokardiografia
- Kožná biopsia: neuropatia tenkých nervových vlákien; mikrokutánný amyloid

uvedené v **tabuľke 3**. Waddington Cruz et al. v r. 2018 referovali o výsledkoch priemernej 5,5-ročnej liečby u 71 pacientov, ktorí mali tafamidis 20 mg/deň ordinovaný v 1. funkčnom štádiu polyneuropatie len so senzitivnými a vegetatívnymi príznakmi⁽¹⁹⁾. Autori štúdie zistili priaznivé terapeutické výsledky s pozitívnym ovplyvnením subjektívnych príznakov polyneuropatie, dobrý nutričný status a výborný bezpečnostný profil tafamidisu. Autori zdôraznili, že najlepšie výsledky s úpravou symptomatológie sa dosiahli u pacientov s veľmi včasnou ordináciou tafamidisu⁽¹⁹⁾.

U niektorých patogénnych amyloidogénnych mutácií ako Val30Met je klinický benefit tafamidisu menej výrazný, dokáže však spomaľovať deterioráciu polyneuropatických príznakov⁽²⁴⁾. Amass et al. (2018) zistili, že účinnosť tafamidisu súvisela najmä so stupňom intenzity klinických príznakov polyneuropatie pri vstupe do štúdie^(21,22). U závažnejších foriem bola terapeutická efektívnosť tafamidisu menej evidentná.

V Centre pre neuromuskulárne ochorenia sme liečbu tafamidisom prvýkrát ordinovali v júli 2019 u 29-ročného pacienta s early-onset formou hereditárnej amyloidnej polyneuropatie podmienenej amyloidogénnou mutáciou Val71Ala v *TTR* géne. V príbuzenstve zomrelo na ochorenie niekoľko jedincov vo viacerých generáciách. Matka pacienta s early-onset formou zomrela vo veku 37 rokov, syn mal vtedy 9 rokov. Po dosiahnutí plnoletosti sa podrobil DNA analýze, ktorou sa potvrdila patogénna amyloidogénna mutácia Val71Ala v *TTR* géne. Pacient bol 11 rokov do 29 r. života asymptomatický, resp. presymptomatický. Počas týchto 11 rokov sme pacienta dispenzarizovali v Centre pre NMO v 6-mesačných intervaloch podľa odporúčaní Európskej liekovej agentúry a World Peripheral Nerve Society. Pacient bol stále bez subjektívnych ťažkostí. Objektívny neurologický nález, EMG nález, senzitivný neurogram boli vždy v norme. V júni 2019 sa náhle objavili príznaky postihnutia distálnych malých myelinizovaných a nemyelinizovaných nervových vlákien, ktoré sa subjektívne manifestovali nepríjemnými parestéziami, dyzestéziami, alodýniou, hyperalgéziou alebo spontánnym bolesťami v nohách a zníženou termickou citlivosťou. Z vegetatívnych príznakov bol prvotný subjektívny pocit „včasnej nasýtenosti“ („early satiety“), ktorá je spojená s nedostatočným príjmom potravy a úbytkom telesnej hmotnosti. Manifestovali sa poruchy gastrointestinálnej motility, obvykle striedavými hnačkami a obštipáciou, niekedy bola v popredí obštipácia alebo nauzea. Dôsledky gastrointestinálnych porúch zvýraznili úbytok telesnej hmotnosti. Ako prejav vegetatívnej dysfunkcie sa prejavila erektilná dysfunkcia. U pacienta sme potvrdili manifestáciu I. funkčného štádia polyneuropatie, ktoré je podľa odporúčaní Európskej liekovej agentúry a World Peripheral Nerve Society okamžitou indikáciou k liečbe tafamidisom. Začiatkom júla 2019 sme požiadali s doložením všetkých relevantných dokumentov príslušnú zdravotnú poisťovňu o súhlas k úhrade registrovaného lieku tafamidis neuvedeného v Zozname kategorizovaných liekov pre poisťencov. Administratívny proces prebehol rýchlo, pacient je od 27. 7. 2019 nastavený na liečbu tafamidisom 1 cps á 20 mg ráno. Stav pacienta sa po 3 mesiacoch liečby začal zlepšovať. Prvé ustúpili nepríjemné bolesti, postupne vymizli páľivé parestézie, upravila sa obštipácia, zlepšil sa príjem potravy, pacient pribral na pôvodnú hmotnosť 78 kg. Máva ešte problémy s erektilnou dysfunkciou. Pri poslednej kontrole dňa 8. 2. 2021 po 19 mesiacoch liečby tafamidisom je objektívny neurologický a elektromyografický nález v norme. Naša skúsenosť, aj niektoré výsledky štúdií nasvedčujú, že po nasadení

tafamidisu u pacientov v I. funkčnom štádiu polyneuropatie, aj vzhľadom na možnosť existencie variabilnej klinickej penetrancie, nemusí dôjsť k úplnej klinickej remisii. U pacienta môžu pretrvávajúť reziduálne klinické príznaky a s absolútnou istotou nemožno vylúčiť veľmi pozvoľnú progresiu polyneuropatie. Optimálnym riešením by mohlo byť *identifikovanie spoľahlivých biomarkerov už v presymptomatickom štádiu* u jedincov s amyloidogénnou mutáciou. Perspektívnou metodikou sa javí kožná biopsia, ktorá môže detekovať jednak redukciu tenkých nervových vlákien (neuropatia tenkých nervových vlákien je iniciálnym príznakom hATTR-PN), alebo sa kožnou biopsiou môže detekovať ako biomarker kutánnu amyloid (25,26). Dve nedávne štúdie poukázali, že ľahkoreťazcové sérové neurofilamenty majú vzťah k aktivite hereditárnej ATTR polyneuropatie a mohli byť jej včasným biomarkerom (27,28). Identifikácia spoľahlivých biomarkerov by mohla umožniť ordinovať tafamidis už v presymptomatickom štádiu polyneuropatie, a tým významne zlepšiť výsledky liečby a prognózu pacientov.

Nové možnosti liečby hATTR - PN sa zakladajú na princípe využitia RNAi technológie, ktorou sa utlmí expresia TTR génu, čo následne spôsobí redukciu hladín TTR proteínu v sére a zároveň redukuje akumuláciu TTR proteínu v tkanivách. Princípom je, že malá dvojvláknová interferujúca dvojvláknová interferujúca RNA obalená do lipidovej nanočastice sa transportuje do hepatocytov, kde prichádza k špecifickej väzbe na sekvenciu transtyreťínovej mRNA. Takto pôsobí **Patisiran**, ktorý degraduje transtyreťínovú mRNA, zamedzuje tvorbu TTR v pečeni a deponuje amyloidu v periférnych nervoch, prípadne v ďalších tkanivách. V klinických štúdiách fázy II a III (štúdia Apollo) bola potvrdená efektívnosť a bezpečnosť patisiranu v porovnaní s placebo (29). Iným prípravkom je antisense nukleotid **Inotersen**, ktorý inhibuje hepatálnu produkciu transtyreťínu (30). Patisiran a inotersen dokázali klinickú účinnosť u pacientov s hATTR -PN. Výhodou tafamidisu je jeho jednoduché používanie v dennej dávke 1 cps. Liečba patisiranom a inotersenom zahŕňa komplex molekulárno-genetických mechanizmov, ktoré môžu v porovnaní s tafamidisom spôsobiť väčšiu variabilitu v terapeutických efektoch, ale metodologicky sú náročnejšie a ekonomicky nákladné.

Záver

Hereditárna amyloidná transtyreťínová polyneuropatia (hATTR - PN) je zriedkavé ochorenie s autozómovo dominantným typom dedičnosti a je spôsobená patogénnymi amyloidogénnymi mutáciami v TTR géne. Podľa veku pri manifestácii iniciálnych

príznakov sa hATTR - PN delí na early-onset a late-onset formu. Vzácne sa vyskytujú sporadické formy podmienené de novo mutáciami v TTR géne. Hereditárne formy aj sporadickú formu spôsobuje abnormný proteín transtyreťín, ktorý produkuje inak zdravá pečeň. Transtyreťín sa transformuje v amyloid, ktorý sa ukladá do periférnych nervov a spôsobuje ich progresívnu deštrukciu. Hereditárna amyloidná transtyreťínová polyneuropatia sa klinicky prejavuje ako ťažká progredujúca motorická, senzitivná a autonómna polyneuropatia. Neliečené ochorenie malo fatálnu prognózu, k úmrtiu dochádzalo do 10 rokov od prvých príznakov ochorenia. Tafamidis je prvý farmakologický prípravok, ktorý pôsobí ako špecifický stabilizátor transtyreťínu a účinne zabraňuje transformácii transtyreťínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov. Európska lieková agentúra v r. 2011 na základe štúdie a docielených výsledkov odporučila tafamidis na liečbu hereditárnej amyloidnej transtyreťínovej polyneuropatie v 1. funkčnom stupni polyneuropatie s ľahkou vegetatívnu a senzitivnou symptomatológiou pre pacientov so všetkými patogénnymi mutáciami v TTR géne. Rýchle určenie správnej diagnózy a včasná ordinácia adekvátnej liečby významne zlepšujú prognózu pacientov. Patisiran a inotersen sú nové účinné farmaká, ktoré každé svojím osobitným mechanizmom, signifikantne redukovujú hladinu transtyreťínu a majú priaznivý terapeutický efekt na hATTR - PN.

Konflikt záujmov. Prednášajúci: Sanofi Genzyme, Pfizer, Takeda, Alnylam.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava - Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

TAFAMIDIS - základné charakteristiky

- Prvý schválený liek modifikujúci priebeh hATTR - PN (EMA r. 2011)
- Stabilizuje tetraméry transtyreťínu a zabraňuje premenne transtyreťínu na amyloid
- Zastavuje alebo spomaľuje rozvoj polyneuropatických príznakov
- Má výborný bezpečnostný profil, je vhodný na dlhodobé podávanie

Literatúra

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Sipe JD, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018; 25: 215-219.
2. Chandoga J. Genetické a biochemické aspekty patogenézy transtyreťínovej amyloidózy. *Neurológia* 2020; 15 (1): 5-14.
3. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31. Cloi.10.1186/1750-1172-8-31
4. Conceicao I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong ML, Amass L. „Red-flag“ symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Periph Nerv Syst* 2016; 21: 5-9.
5. Špalek P. Hereditárna amyloidná transtyreťínová polyneuropatia: klinické formy, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2020; 15 (1): 17-24.
6. Špalek P. Familiárna amyloidná polyneuropatia. *Neurol praxi* 2013; 14: 296-300.
7. Kapoor M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of TTR Amyloidosis. *J Neuromusc Dis* 2019; 6: 189-199.
8. Špalek P, Martinka I, Mattošová S, Veverka J, Chandoga J. Prvý prípad sporadickej late-onset formy transtyreťínovej familiárnej amyloidnej polyneuropatie v SR. *Neurol prax* 2019; 20 (4): 304-310
9. Adams D, Suhr OB, Hund D, Obici L, Tournev I, Campistol JM, Slama MS, Hazenberg PK, Coelho T from the European Network for TTR-FAP (ATTRreUNET): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 (Suppl 1): S14-S26.
10. Finsterer J, Igliseder S, Wanschitz J, Topkian R, Löscher WN, Grisold W. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand* 2019; 139: 92-105.

11. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 1-0.
12. Conceicao I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong ML, Amass L. „Red-flag“ symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Periph Nerv Syst* 2016; 21: 5-9.
13. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 6-23.
14. Špalek P, Chandoga J. Projekt vyhľadávania pacientov s transtyreťínovou amyloidnou polyneuropatiou v SR. *Neurológia* 2018; 13: 146-147.
15. Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, Sobue G. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* 2011; 18: 53-62.
16. Suhr OB, Ericzon BG. Selection of hereditary transthyretin amyloid patients for liver transplantation: the Swedish experience. *Amyloid* 2012; 19 (Suppl 1): 78-80.
17. Cha S, Kin J, Choi SJ, Kim G.S. Domino living donor liver transplantation of familial amyloid polyneuropathy patient – a case report. *Anest Pain Med* 2020; 15? 472-477.
18. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, Cruz MW, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceicao IM, Schmidt HHJ, Trigo P, Kelly JW, Chan J, Packman J, Wilson, A, Grogan Dr. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy – a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785-792.
19. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5,5-year) delay of neurologic progression in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2016; 23: 178-183.
20. Plante-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache LL, Le Corvoisier Ph, Azoulay D, Feray C, Damy T, Lefaucheur J-P. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol* 2017; 264: 268–276.
21. Amass L, Li H, Gundapaneni BK, Schwartz JH, Keohane DJ. Influence of baseline severity on disease progression and the associated disease-modifying effects of tafamidis in patients with transthyretin amyloid polyneuropathy. *Orphanet J rare Dis* 2018; 13: 225. doi.org/10.1186/s13023-018-0947-7.
22. Lam YN, Deeks ED. Tafamidis: A review in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Drugs* 2019; 79: 863-874.
23. Dohrn FM, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano, Gebere Ch, Greteher N, Hagenacker T, Hund E, Sachau J, Schilling M, Schmidt J, Schlute-Mattler W, Sommer C, Weiler M, Wunderlich G, Hahn K. Change or challenge, spoil for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrina position and review of the literature. *J Neurol* 2020; Jun 4, doi: 10.1007/s00415-020-09962. Online ahead of print.
24. Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behavior* 2019;00:e01371. Doi.org/10.1002/brb3.1371.
25. Ebenezer GJ, Liu Y, Judge DP, Cunningham K, Truelove S, Carter ND, Sebastian B, Byrnes K, Polydefkis M. Cutaneous nerve biomarkers in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Ann Neurol* 2017; 82: 44-56.
26. Chao Ch, Hsueh W, Hung-Wei K. Skin Nerve Pathology: Biomarkers of Pre-manifest and Manifest Amyloid Neuropathy. *Ann Neurol* 2019; 85: 560-573.
27. Maia LF, Maceski A, Conceicao I, Oboci L, Magalhaes R, Cortese A, Leppert D, Merlini G, Kuhle J, Saraiva MJ. Plasma neurofilament light chain: an early biomarker for hereditary ATTR amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2020; 8: 1-6.
28. Louwsma J, Brunger AF, Bijzet J, Kroesen BJ, Roeloffzen WWH, Bischof A, Kuhle J, Drost G, Lange F, Kuks JBM, Gans ROB, Hazenberg BPC, Nienhuis HLA. Neurofilament light chain, a biomarker for polyneuropathy in systemic amyloidosis. *Amyloid* 2020; 9: 1-6.
29. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, Gollob J, Coelho T. Trial design and rationale for APOLLO, a phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol* 2017; 17: 181-193.
30. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck MD, Wang AK, Planté-Bordeneuve Barroso FA, Merlini G, Obici L, Scheinberg M, Brannagan TH. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379:22-31.