

Diflunisal – nová možnosť účinnej farmakologickej liečby familiárnej amyloidnej polyneuropatie?

Komentár k článku „Familiárna amyloidná polyneuropatia“ *Neurol. prax* 2013, 14(6): 296–300.

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

Neurol. praxi 2014; 15(1): 52

V poslednom čísle *Neurológia pre prax* 2013, 14(6): 296–300 bol uverejnený môj článok „Familiárna amyloidná polyneuropatia“ (1). Článok bol zameraný na aktuálne poznatky o patogenéze, diagnostike a liečbe vrátane našich skúseností s týmto ochorením v Slovenskej republike. Familiárna amyloidná polyneuropatia (FAP) je letálne autozómovo dominantné dedičné ochorenie zapríčinené mutantnou formou transthyretínu transformujúceho sa do amyloidu, ktorý sa ukladá do všetkých periférnych nervov. V súčasnosti je známych viac ako 100 mutácií transthyretínového génu. Okrem FAP s autozómovo dominantným typom hereditity sa vyskytujú aj sporadické formy transthyretínovej amyloidnej polyneuropatie, ktoré sú podmienené de novo mutáciami. Klinicky sa FAP prejavuje príznakmi senzitivnej, motorickej a autonómnej polyneuropatie, u niektorých pacientov sa môžu vyskytovať kardiomyopatia, gastrointestinálne poruchy, nefropatia a amyloid sa môže ukladať aj do sklovca. Ochorenie má progredujúci vývoj a končí úmrtím približne 10 rokov po manifestácii prvých príznakov. Mutantná forma transthyretínu je produkovaná heparom, preto sa v 90. rokoch 20. storočia začali realizovať transplantácie pečene s cieľom eliminovať abnormný transthyretín a zastaviť progresiu ochorenia. V článku sme poukázali, že transplantácia pečene bola donedávna jedinou dostupnou liečbou, u viacerých pacientov však zaťažená značnou morbiditou a mortalitou. Podrobne je referované o prvom farmakologickom preparáte, ktorý je účinný v liečbe FAP. Ide o tafamidis, ktorý sa selektívne a intenzívne viaže na tetramér transthyretínu. Zabraňuje disociácii tetraméru na monoméry a pôsobí

inhibične na amyloidnú kaskádu. Týmto mechanizmom tafamidis zabraňuje transformácii transthyretínu na amyloid a jeho ukladaniu do periférnych nervov, prípadne do ďalších tkanív. V roku 2011 v USA bola s priaznivými výsledkami ukončená pilotná randomizovaná dvojito zaslepená placebo kontrolovaná multicentrická štúdia s tafamidisom v súbore 127 pacientov (2). Na základe pozitívnych výsledkov tejto štúdie Food and Drug Administration Committee v USA a European Medicines Agency v Európskej únii schválili tafamidis na liečbu transthyretínovej FAP pri manifestácii prvých príznakov ochorenia. Cieľom tejto včasnej indikácie je odvrátenie alebo oddialenie vývoja periférnych neurologických príznakov. Kandidátmi na liečbu tafamidisom sú všetci asymptomatickí pacienti (v SR t. č. traja) s dokázanou mutáciou TTR génu. Včasné určenie správnej diagnózy transthyretínovej FAP a včasná ordinácia liečby tafamidisom môžu významne zlepšovať prognózu pacientov s týmto ochorením.

V druhej polovici decembra 2013 boli v presťižnom časopise *Journal of American Medical Association* publikované výsledky medzinárodnej multicentrickej dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdie, ktorá v súbore 130 pacientov hodnotila účinok diflunisalu na progresiu transthyretínovej familiárnej amyloidnej polyneuropatie (3). Diflunisal je známy nesteroidný protizápalový preparát, používaný v USA od roku 1971. Zistilo sa, že diflunisal in vitro stabilizuje tetraméry transthyretínu a zabraňuje jeho transformácii na amyloid. Diflunisal dostávalo 64 pacientov s FAP dvakrát denne (2 krát 250 mg) a 66 pacientov s FAP dostávalo 2-krát denne placebo počas dvoch rokov. Pacienti s transthyretínovou

FAP boli sledovaní v 8 amyloidných centrách v 5 krajinách (USA, Veľká Británia, Japonsko, Švédsko a Taliansko). Pacienti boli sledovaní veľmi detailne klinicky, vrátane Neuropathy Impairment Score plus 7 nervových testov (NIS+7) a elektrofyziologickými vyšetreniami. Mnohopočetnými štatistickými analýzami sa zistilo, že diflunisal v porovnaní s placebo signifikantne redukoval progresiu neurologického nálezu a zachovával úroveň kvality života. Hoci budú potrebné ďalšie dlhodobé štúdie, doterajšie výsledky poukazujú, že diflunisal je účinný v liečbe pacientov s familiárnou amyloidnou polyneuropatiou.

Literatúra

1. Špalek P. Familiárna amyloidná polyneuropatia. *Neurol prax* 2013; 14: 296–300.
2. 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, Pack, am J, Wilson A, Grogan Dr. Tafamidis for transthyretin familial amyloid-polyneuropathy – a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785–792.
3. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, Heneghan MA, Gorevic PD, „itchy WJ, Wiesman JF, Nordh E, Corato M, Lozza A, Cortese A, Robinson-Papp J, Colton T, Rybin DV, Bisbee AB, Ando Y, Ikeda SI, Seldin DC, Merlini G, Skinner M, Kelly JW, Dyck JP. for the Diflunisal Trial Consortium. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy A Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 310(24): 3658–2667.

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne
ochorenia, UNB Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
peter.spalek@seznam.cz

