Vliv migalastatu na renální a multisystémové komplikace během 3,9 roku užívání: z reálného sledování pacientů s Fabryho chorobou

Hughes DA, Sunder-Plassmann G, Jovanovic A, et al. Renal and multisystem effectiveness of 3.9 years of migalastat in a global real-world cohort: Results from the followME Fabry Pathfinders registry.
J Inherit Metab Dis 2025;48:e12771.

KLÍČOVÁ SLOVA: α-galaktosidáza A – Fabryho choroba – chaperon – migalastat – progrese

Fabryho choroba je vzácné dědičné onemocnění, které patří mezi lysozomální choroby ze střádání. Je způsobeno mutací genu pro enzym α-galaktosidázu A, který se účastní odbourávání glykosfingolipidů. Gen je lokalizován na chromozomu X (gen *GLA*), prevalence choroby se odhaduje na jeden případ na 40 tisíc nově narozených chlapců. Část pacientů s mírnější formou má tzv. migalastatem upravitelné varianty *GLA*. Jedná se o chaperon, který po navázání na enzym α-galaktosidázu A zvyšuje jeho účinnost. Výhodou je možnost podávání v tabletách. V klinických studiích migalastat stabilizoval eGFR a zmenšil hypertrofii levé komory.

V článku byla zpracována data pacientů z registru pacientů s Fabryho chorobou (real-world study) z 59 různých center. Pacienti byli rozděleni na skupinu s variantami léčitelnými migalastatem a na skupinu s enzymatickou terapií. Jako kontrolní skupina byli vybráni pacienti z registru, kteří dříve nebyli léčeni.

Migalastatem bylo v průměru 3,9 roku léčeno 125 pacientů (60 % mužů). Věk pacientů na začátku byl v průměru 58 let (muži 57 let, ženy 60 let), průměrná odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) dosahovala 83,7 ml/min/1,73 m² (muži 83,7, ženy 83,8), 16 pacientů mělo chronické onemocnění ledvin (CKD) stadia G3, eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m². Poměr albumin/kreatinin v moči (UACR) byl dostupný jen u 40 pacientů, průměr u žen činil 26 mg/g, u mužů 14 mg/g. Průměrný index hmotnosti svaloviny levé komory dosahoval 115,1 g/m² (muži 131,2 g/m², ženy 98 g/m²), výsledky byly dostupné jen u 60 % pacientů. U 62 % pacientů byla přítomna hypertrofie levé komory. U 60,8 % pacientů bylo zjištěno postižení více než dvou orgánů.

Byly sledovány změny eGFR, poměr albumin/kreatinin z ranní moči (ACR), hmotnost svaloviny levé komory (LVM). Dále byly zaznamenávány významné komplikace asociované s Fabryho chorobou – renální (zdvojnásobení koncentrace kreatininu, zahájení dialýzy), kardiovaskulární (infarkt myokardu, arytmie, srdeční selhání, operace), cerebrovaskulární (cévní mozková příhoda [CMP], tranzitorní ischemická ataka [TIA]).

Renální funkce byly po celou dobu sledování u pacientů stabilní. Roční pokles eGFR u pacientů s Fabryho chorobou na migalastatu dosahoval –0,9 ml/ min/1,73 m²/rok u mužů i u žen. U pacientů s CKD ve stadiu G1 a G2 činil pokles eGFR –1 ml/min/1,73 m²/rok, u pacientů s CKD stadia G3 –0,4 ml/min/1,73 m²/rok. Osmdesát procent pacientů užívajících migalastat během sledování neprodělalo žádnou významnou renální, kardiální nebo cerebrovaskulární příhodu. Přepočteno na 1 000 pacientoroků byla incidence významných komplikací 89,3. Čtyřiadvacet pacientů (19,2 %) prodělalo významnou kardiální příhodu (nejčastěji fibrilace síní, infarkt myokardu), dva pacienti TIA a u jednoho pacienta se během sledování zdvojnásobila koncentrace kreatininu v séru. Žádný pacient neprodělal CMP. Snížení hmotnosti svaloviny levé komory při léčbě bylo dostupné u méně než 50 % pacientů, nebylo statisticky významné.

Stran mutací byla nejčastěji přítomna varianta p.N215S u 30 % pacientů, u 8 % varianta p.S238N a u 7,2 % pacientů varianta p.F113L. Varianta N215S je nejčastěji spojována s kardiálním postižením u pacientů s Fabryho chorobou. Pokles eGFR byl u všech variant obdobný, kardiální příhody byly u pacientů s variantou N215S častější.

Závěrem tohoto sledování bylo, že pokles eGFR u pacientů s Fabryho chorobou na migalastatu byl obdobný jako u věkově odpovídající zdravé populace. Pokles eGFR nezávisel na stadiu chronické renální insuficience. Celkem 80 % pacientů neprodělalo během 3,9 roku sledování významnou renální, kardiální nebo cerebrální příhodu. Nejčastější příhody byly kardiovaskulární.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

U Fabryho choroby mutace genu GLA *způsobují absolutní nebo relativní nedostatek enzymu a jeho důsledkem je hromadění globotriaosylceramidu (Gb3) v lysozomech buněk různých tkání a jejich poškození. Ke střádání dochází již intrauterinně. Akumulace Gb3 vede postupně k poškození tkání a následně k orgánovému selhání. Klasická forma choroby se projevuje již v dětství postižením periferní nervové soustavy (bolestmi, pálením dlaní a chodidel, gastrointestinálními příznaky, nejčastěji projevy dráždivého tračníku). Časté je snížené pocení (hypohidróza), u dětí se mohou objevit febrilie nejasné etiologie (občas i hypertermické krize). Později vznikají až u 80 % dospělých kožní léze, tzv. angiokeratomy. Ve druhém a třetím decenniu se přidává postižení srdce (hypertrofická kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu, vzácně i postižení srdečních chlopní) a také postižení ledvin, které vede k jejich terminálnímu selhání. Častěji se vyskytují také cévní mozkové příhody. Nejčastěji jsou popsány ischemické mozkové příhody již okolo třetí dekády. Může se vyskytovat i mozkové krvácení. Časté jsou projevy vertebrobazilární insuficience. Typické je postižení očí (tzv. cornea verticillata), na spojivce i sítnici bývají vinuté a dilatované cévy.*

U mužů s klasickou formou Fabryho choroby je přítomna minimální (většinou < 3 %) nebo nulová hodnota enzymu, a proto se příznaky vyskytují již od dětství a bez léčby progredují do multiorgánového selhání, především srdce a ledvin.[1] Tito pacienti mají často mutace, jež vedou ke kratšímu proteinu s minimální nebo nulovou aktivitou enzymu. Léčí se náhradní enzymatickou léčbou podávanou v infuzi jednou za dva týdny.

Pacienti s mírně sníženou aktivitou enzymu (tzv. pozdní forma Fabryho choroby), většinou s missense (záměnnými) mutacemi genu GLA*, mají obvykle mírnější symptomy během života a často je u nich diagnóza stanovena opožděně. U řady z nich bývají přítomny záměnné mutace, často se jedná o varianty upravitelné chaperonem (migalastat). Migalastat je nízkomolekulární imunosacharidový analog terminálních galaktózových zbytků Gb3. Migalastat je efektivní jen u mutací, které dovolují syntézu funkčního proteinu. Ten je však v důsledku abnormální konfigurace destruován při průchodu endoplazmatickým retikulem. Vazba na chaperon, který je kompetitivním antagonistou samotného enzymu, brání jeho degradaci a umožňuje průchod až do lysozomu.[2] Chaperon je podáván jednou za dva dny, aby mohlo dojít k disociaci a enzym se mohl uplatnit. Mutace, jejichž působení tento mechanismus umožňuje, jsou označovány jako amenabilní. Výhodou migalastatu je perorální podávání.*

Z těchto dat z reálného světa (ne ze studie) vyplývá, že migalastat vede u pacientů s Fabryho chorobou a amenabilními mutacemi ke stabilizaci renální funkce. Pokles eGFR byl u pacientů s Fabryho chorobou užívajících migalastat obdobný jako u věkově odpovídající zdravé populace. Pokles eGFR nezávisel na stadiu chronické renální insuficience. U 80 % sledovaných pacientů s Fabryho chorobou nedošlo k žádné klinicky významné komplikaci spojené s Fabryho chorobou. Přepočteno na 1 000 pacientoroků byla incidence významných komplikací 89,3. Ve studii ATTRACT byla incidence těchto nežádoucích příhod u pacientů léčených migalastatem 18 měsíců nižší (61). U pacientů s nižší aktivitou enzymu léčených enzymatickou léčbou byla incidence ve studii ATTRACT 327/1 000 pacientoroků.[3] Jednalo se však o pacienty s klasickou, závažnou formou onemocnění. Pacienti v této práci byli starší, 82 % pacientů bylo starších 40 let.

Vyšší výskyt kardiálních příhod (19 %) ve srovnání s pacienty v klinické studii ATTRACT mohl být ovlivněn také vyšším věkem pacientů, vstupně již vyšší hmotností svaloviny levé komory, ale i 30% výskytem mutace p.N215S, která je spojena s postižením srdce u pacientů s Fabryho chorobou.

Závěrem dat z reálného sledování pacientů s Fabryho chorobou je, že migalastat stabilizuje renální funkci. I u starších pacientů s Fabryho chorobou léčených migalastatem je nízká incidence významných kardiovaskulárních komplikací. U těchto pacientů užívajících migalastat se nevyskytly žádné významné cerebrovaskulární příhody.

LITERATURA

1. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicentric study. J Am Soc Nephrol 2017;28:1631–1641.
2. Yam GH, Zuber C, Roth J, et al. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. FASEB J 2005;19:12–18.
3. Hughes D, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomized phase III ATTRACT study. J Med Genet 2017;54:288–296.