

Desetileté podávání agalsidázy beta u pacientů s Fabryho chorobou

Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353–358.

Fabryho choroba je vzácné dědičné onemocnění patřící mezi lysosomální choroby ze strádání. Je způsobeno mutací genu pro enzym α -galaktosidázu A, který se účastní odbourávání glykosfingolipidů. Gen je lokalizován na chromosomu X (gen *GLA*), jde tedy o gonosomálně recesivní dědičnost. Mutace způsobuje absolutní nebo relativní nedostatek enzymu a jeho důsledkem je hromadění globotriaosylceramidu (Gb3) v lysosomech buněk různých tkání a jejich poškození. Prevalence choroby se odhaduje na jeden případ na 40 000 nově narozených chlapců a na 20 000 nově narozených dívek. Ke strádání dochází již intrauterinně. Akumulace Gb3 vede postupně k poškození tkání a následně k orgánovému selhání.

V této práci se jednalo o pokračování klinické studie III. fáze a její prodloužení s agalsidázou beta (NCT00074971). Renální funkce, echokardiografické nálezy a ostatní významné nežádoucí klinické příhody (selhání ledvin, infarkt myokardu, srdeční selhání, cévní mozková příhoda, úmrtí) byly hodnoceny při podávání agalsidázy beta během deseti let.

Studie se zúčastnilo 52 pacientů s Fabryho chorobou (50 mužů, 2 ženy) z osmi pracovišť čtyř zemí (USA, Velká Británie, Nizozemsko, Francie). Do studie byli zařazeni pacienti s Fabryho chorobou, jejíž diagnóza byla potvrzena nízkou sérovou koncentrací α -galaktosidázy A a nalezením mutace v genu *GLA*. Medián délky léčby byl deset let (7,3–10,3 roku). Data byla získána z původní 54měsíční studie a následně z registru Fabryho choroby (NCT00196742). Léčba agalsidázou beta (Fabrazyme, Genzyme) byla podávána klasicky intravenózně v infuzi každé dva týdny v dávce 1 mg/kg hmotnosti.

Renální funkce byly hodnoceny pomocí rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) a proteinurie s použitím poměru protein/kreatinin v moči (urine protein-to-creatinine ratio, UPCR). Při vstupu do studie byl u pacientů hodnocen počet glomerulů s fokální a globální sklerózou z renální biopsie. Pacienti pak byli rozděleni do dvou skupin: s mírným renálním postižením (UPCR \leq 0,5 g/g; $<$ 50 % sklerotických glomerulů) a se závažnějším renálním postižením (UPCR $>$ 0,5 g/g; \geq 50 % sklerotických glomerulů).

Hodnota odhadované glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration, eGF) poklesla u 32 pacientů s mírným renálním postižením průměrně o 1,89 ml/min/1,73 m² a u 20 pacientů se závažnějším renálním postižením o 6,82 ml/min/1,73 m². U pacientů s mírným renálním postižením se míra poklesu eGF lišila podle proteinurie; u pacientů s UPCR \leq 0,5 g/g byl pokles v průběhu terapie nejmenší (o 1,48 ml/min/1,73 m²) ve srovnání s pacienty s UPCR $>$ 0,5 g/g, u nichž eGF poklesla o 2,6 ml/min/1,73 m².

Z echokardiografických parametrů se sledovala tloušťka zadní stěny levé komory a tloušťka interventrikulárního septa. U pacientů užívajících enzymovou substituční léčbu (ERT) byly uvedené parametry stabilní, k významnému nárůstu obou parametrů došlo pouze u pacientů, u nichž byla ERT zahájena až po 40. roce věku.

Plazmatická koncentrace Gb3 se normalizovala během šesti měsíců a zůstala normální během celých deseti let ERT. U většiny pacientů se během tří měsíců vytvořily protilátky IgG proti agal-

sidáže beta, ale jejich titry s postupem let klesaly. Titr protilátek nekoreloval s reakcemi na infuzi ani s terapeutickou odpovědí.

Do ukončení studie 81 % pacientů neprodělalo žádnou významnou nežádoucí příhodu a 94 % pacientů žilo. Nejčastěji se vyskytly cévní mozkové příhody (u 9,6 % pacientů – u čtyř s mírným renálním postižením a u jednoho se závažnějším renálním postižením). U dvou pacientů se po 20. roce věku vyskytly opakované ischemické mozkové příhody. U čtyř pacientů se závažnějším renálním postižením došlo k selhání ledvin a dva pacienti zemřeli z kardiálních příčin. Kardiální a renální nežádoucí příhody byly častější u pacientů starších 40 let.

Před zahájením ERT se u řady pacientů vyskytly významné srdeční, renální a mozkové příhody již ve čtvrtém decenniu života, což vedlo k předčasnému úmrtí již okolo 50. roku věku. Největší přínos ERT byl zjištěn při jejím zahájení u mladých pacientů (v průměru ve věku 25 let) s proteinurií < 0,5 g/g kreatininu, což koreluje s méně než 50 % sklerotických glomerulů z renální biopsie. U pacientů se závažnějším renálním postižením (s průměrným věkem při zahájení ERT 38 let) s proteinurií vyšší než 0,5 g/g kreatininu již prakticky nedochází k ovlivnění progresu renální insuficience. I u těchto nemocných je však při podávání ERT nižší výskyt významných kardiovaskulárních příhod.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Komentovaná studie je nejdelším desetiletým sledováním enzymové terapie agalsidázou beta. Potvrdil se předpoklad, že zahájení ERT u mladších pacientů s nižší proteinurií a menším procentuálním podílem sklerotických glomerulů (v úvodu studie byly pacientům odebrány bioptické vzorky) vede k významnému zmírnění poklesu glomerulární filtrace (GF). Při zahájení ERT v mladším věku dochází i k příznivému ovlivnění kardiovaskulární prognózy. Jednoznačný vliv na výskyt cévních mozkových příhod u některých pacientů nebyl prokázán.

Fabryho choroba 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, obvykle ve čtvrtém decenniu (nejčastěji mezi 36. a 38. rokem). U neléčených pacientů s Fabryho chorobou poklesla GF v průměru o 7 ml/min/1,73 m². Častěji se vyskytují také cévní mozkové příhody, a to již okolo druhého decennia.

Enzymová substituční terapie se stala dostupnou teprve v průběhu posledních deseti let. Na trhu existují dva přípravky – agalsidáža beta a agalsidáža alfa. Rozdíl ve složení jsou minimální, liší se pouze v glykosylaci a v doporučené dávce. Léčivo se podává v nitrožilní infuzi jedenkrát za 14 dní. Tolerance léku je zpravidla dobrá, ale mohou se vyskytnout nežádoucí účinky a alergické reakce. Léčivo dokáže vyčistit tkáň od Gb3 a zpomalit progresi onemocnění. Léčbou je možné zpomalit nebo zastavit zhoršování renálních funkcí, zpomalit progresi hypertrofie myokardu, zabránit kardiovaskulárním komplikacím a zlepšit kvalitu života. Klinické studie prokazují také vliv na prognózu nemocných (pokles výskytu závažných kardiovaskulárních a renálních příhod).

Zmíněná studie navazovala na 20týdenní placebem kontrolovanou studii, která potvrdila bezpečnost a účinnost terapie agalsidázou

beta (Eng et al., 2001). Všechny 58 pacientů bylo následně léčeno agalsidázou beta po dobu 54 měsíců a u většiny nemocných došlo ke stabilizaci renálních parametrů. Po prvních šesti měsících podstoupili téměř všichni pacienti biopsii ledvin, srdce a kůže; v těchto vzorcích byla prokázána kompletní clearance buněk cévního endotelu od Gb3. Po 54 měsících ERT podstoupilo osm pacientů opět biopsii ledvin a srdce a buňky cévního endotelu neobsahovaly Gb3. Pouze podocyty jako pravděpodobně terminálně diferencované buňky vykazovaly jen částečnou clearance od Gb3 (Germain et al., 2007). U kratší studie s agalsidázou alfa (1–4,5 roku) byl popsán pokles eGF o 2,9 ml/min/1,73 m², tedy poloviční než u pacientů bez léčby (West et al., 2009).

Léčba pacientů s Fabryho chorobou je finančně velmi nákladná. V České republice je péče soustředěna do Centra pro Fabryho chorobu při II. interní klinice – klinice kardiologie a angiologie – 1. LF UK a VFN v Praze. Léčbu je možné zahájit jen se souhlasem příslušné zdravotní pojišťovny a vedení nemocnice po posouzení indikace k léčbě. Léčba je zahajována po zjištění symptomů nebo jasných laboratorních známek onemocnění.

Komentovaná studie je významná délkou podávání ERT, rozdělením pacientů do skupin podle výchozí závažnosti postižení ledvin a dostupnými histologickými nálezy, které potvrzují účinek léčby.

Literatura

Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001;68:711–722.

Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1547–1557.

West M, Nicholls K, Mehta A, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1132–1139.