

Léčba Fabryho choroby – agalsidáza alfa versus agalsidáza beta, mezinárodní studie

Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, et al.

Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. J Med Genet 2018;55:351–358.

Fabryho choroba je vzácné dědičné onemocnění patřící mezi lysozomální choroby ze strádání. Je způsobeno mutací genu pro enzym α -galaktosidázu A, který se účastní odbourávání glykosfingolipidů. Gen je lokalizován na chromozomu X (gen *GLA*), jedná se tedy o gonozomálně recesivní dědičnost. Mutace způsobuje absolutní nebo relativní nedostatek enzymu a jeho důsledkem je hromadění globotriaosylceramidu (Gb₃) v lysozomech 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.

Jedná se o multicentrickou retrospektivní studii, kde byli pacienti léčeni agalsidázou alfa 0,2 mg/kg/dva týdny nebo agalsidázou beta 1 mg/kg/dva týdny. Do studie byli zahrnuti pacienti ze tří evropských center z Nizozemska, z Velké Británie a z Německa. Celkem bylo analyzováno 387 pacientů (192 žen). Průměrný věk zahájení estrogenní substituční terapie (enzyme replacement therapy, ERT) byl 46 ± 15 let. Celkem 248 pacientů bylo léčeno agalsidázou alfa, 139 pacientů agalsidázou beta. Podávaná ERT nebyla náhodná, závisela na používané ERT v centru a na rozhodnutí pacienta. Pacienti byli rozděleni na nemocné s klasickou a s neklasickou formou Fabryho choroby podle aktivity α -galaktosidázy A a dle symptomů. Průměrná doba podávání ERT byla 4,9 roku (0,8–14,4).

Sledované parametry byly zjišťovány až do klinicky významné události, jakou je renální selhání CKD 5, zahájení dialýzy nebo transplantace, z kardiologie implantace defibrilátoru nebo pacemakeru, cévní mozková příhoda, úmrtí pacienta. Z renálních parametrů byla monitorová-

na odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) dle Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), mikroalbuminurie (MAU)/proteinurie, z kardiologie byla vypočítávána masa levé komory. Byly měřeny plazmatické koncentrace globotriaosylsfiningosinu (lysoGb₃, biomarker) a protilátky proti ERT.

U 27 % pacientů se vyskytla významná událost v obou skupinách ERT, deset pacientů zemřelo. V poklesu hodnoty eGFR nebyl rozdíl podle podávané ERT. Nevýznamné zmenšení levé komory bylo zjištěno u pacientů léčených agalsidázou beta. V dalších letech byla masa levé komory stabilní.

Koncentrace lysoGb₃ po zahájení ERT rychle poklesla a pak zůstala stabilní. Pokles koncentrace lysoGb₃ byl významnější u mužů s klasickou Fabryho chorobou léčených agalsidázou beta než agalsidázou alfa. Pokles hodnoty lysoGb₃ byl výraznější, ale bez statistické významnosti při léčbě agalsidázou beta i u mužů s neklasickou formou a u žen. Perzistující protilátky proti agalsidáze alfa byly zjištěny u 28 % pacientů a proti agalsidáze beta u 52 % pacientů. Protilátky proti agalsidáze beta však jen minimálně ovlivnily koncentrace lysoGb₃, pozitivita protilátek proti agalsidáze alfa byla spojena s určitým vzestupem koncentrace lysoGb₃.

Tato studie dospěla k závěru, že není rozdíl ve významných klinických událostech při léčbě agalsidázou alfa nebo beta. Léčba agalsidázou beta vede k významnější biochemické odpovědi a k redukci objemu levé srdeční komory zvláště u pacientů s klasickou nejtěžší formou Fabryho choroby i v přítomnosti zvýšených hodnot protilátek proti ERT.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Enzymová substituční terapie prokázala účinnost v tkáňových kulturách i v klinických studiích. Lék dokáže vyčistit tkáň od Gb3 a zpomalit progresi onemocnění. Léčba dokáže zpomalit nebo zastavit zhoršování renálních funkcí, zpomalit progresi hypertrofie myokardu, zabránit kardiovaskulárním komplikacím a zlepšit kvalitu života. První dostupnou ERT na trhu se stala agalsidáza alfa (Replagal, Shire). Následně byly v Evropě a Kanadě registrovány dva přípravky – kromě agalsidázy alfa i agalsidáza beta (Fabrazyme, Sanofi Genzyme). Ve Spojených státech amerických získal licenci pouze Replagal. Přestože struktura obou přípravků je velmi podobná, je doporučována pětikrát vyšší dávka agalsidázy beta (1 mg/kg/dva týdny) než agalsidázy alfa (0,2 mg/kg/dva týdny). Zatím porovnávaly účinnost obou látek pouze dvě malé randomizované studie a nebyly zjištěny významné klinické rozdíly v působení obou přípravků.^{1,2}

Klinické studie prokazují vedle regrese orgánového postižení a zlepšení kvality života také pozitivní vliv na prognózu nemocných (pokles výskytu závažných kardiovaskulárních a renálních příhod). Při šestiměsíčním podávání placebo pacientům s Fabryho chorobou činil pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) 7 ml/min/1,73 m². Při léčbě agalsidázou alfa po dobu 1–4,5 roku byl pokles poloviční – představoval 2,9 ml/min/1,73 m². Nejdelší studie s agalsidázou beta trvala deset let a prokázala významné zpomalení poklesu eGFR hlavně u pacientů mladších 25 let s lehkým renálním postižením (proteinurie < 0,5 g/24 h, méně než 50 % sklerotických glomerulů), u kterých dosáhl při léčbě ERT pokles eGFR za rok 1,89 ml/min/1,73 m². V nedávné retrospektivní studii byl zdůrazněn především vliv fenotypu na pokles eGFR. Pokles eGFR u mužů s klasickou formou CDK 1 a 2 představuje bez terapie 2,1 až 2,9 ml/min/1,73 m² a pro CKD 3 a nižší snížení eGFR 3,3 až 5,6 ml/min/1,73 m².³

Mezi prediktory progresu choroby patří pohlaví, věk a fenotyp. Mezi prediktory odpovědi na ERT patří především renální funkce, proteinurie a do určité míry i stupeň kardiální fibrózy a hypertenze. Z renálního hlediska je proto nejvýhodnější zahájit léčbu při eGFR převyšující 60 ml/min/1,73 m² a při mikroalbuminurii. Plazmatické koncentrace lysoGb3 jsou pravděpodobně odrazem akumulovaných glykosfingolipidů a korelují s fenotypem a závažností klinického průběhu.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří infuzní reakce, které vznikají zpravidla na podkladě alergie asi v 5 %. Nejčastěji se jedná o třesavky, zimnice, febrilie, bolesti hlavy či bolesti kloubů a nevolnost. Tyto reakce zpravidla odezní po zpomalení nebo přerušení infuze nebo po podání antipyretik, antihistaminik či kortikoidů. Nejzávažnější reakcí je anafylaxe. Vyskytuje se ojediněle, ale s jejím rizikem je nutno vždy počítat. Tyto reakce jsou spojeny s IgE protilátkami, zatímco většina neutralizujících protilátek jsou IgG protilátky. U pacientů léčených agalsidázou alfa je výskyt protilátek spojen s nevýznamným vzestupem koncentrace lysoGb3, u léčených agalsidázou beta výskyt protilátek nevede k vzestupu koncentrace lysoGb3. Většina studií dříve neprokázala rozdíl v klinickém průběhu při výskytu protilátek proti ERT.

Tato retrospektivní studie má i řadu nedostatků, randomizace pacientů nebyla náhodná, přechod pacientů na léčbu agalsidázou alfa byl ovlivněn přechodnou nedostupností agalsidázy beta. Hodnota lysoGb3 nebyla měřena u všech pacientů. V jedné studii již ale také byl popsán prudší pokles eGFR u pacientů převedených na terapii agalsidázou alfa.⁴

Tato studie tedy ukazuje na větší redukci hodnoty lysoGb3 u pacientů s klasickou formou Fabryho choroby léčených agalsidázou beta ve srovnání s agalsidázou alfa. Při léčbě oběma přípravky nebyl významný rozdíl v klinických událostech, což se ovšem může projevit až po delší době.

LITERATURA

1. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0,2 mg/kg. PLOS One 2007;2:e598.
2. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, et al. Outcomes of patients treated through Canadian Fabry disease initiative. Mol Genet Metab 2014;111:499–506.
3. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. PLOS One 2017;12:e0182379.
4. Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, et al. Patients with Fabry disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-year follow-up. J Am Soc Nephrol 2016;27:952–962.