

Pokles renální funkce dle věku u pacientů s Fabryho chorobou s enzymatickou terapií: longitudinální studie

Madsen CV, Granqvist H, Petersen HJ, et al. Age-related renal function decline in Fabry disease patients on enzyme replacement therapy: a longitudinal cohort study.

Nephrol Dial Transplant 2018;10:1–9.

Už od roku 2002 je pro pacienty s Fabryho chorobou dostupná enzymatická terapie (ERT). Zde se jednalo o observační longitudinální studii dánských pacientů s Fabryho chorobou, kteří byli léčeni enzymatickou terapií a neměli renální selhání. Cílem této studie bylo stanovení měřené glomerulární filtrace (mGFR) a proteinurie u pacientů s Fabryho chorobou dlouhodobě léčených enzymatickou terapií. Dále byl určován vliv věku na mGFR.

Studie nakonec zahrnuje sledování celkem 52 pacientů (32 žen, 20 mužů). Všichni pacienti měli potvrzenou mutaci v genu *GLA* – 85 % missense mutaci, 8 % nonsense mutaci a u 8 % pacientů byla v genu přítomna delece. mGFR byla u pacientů měřena jednou za šest měsíců při dynamické scintigrafii za použití chromitého komplexu kyseliny etylendiaminotetraoctové (Cr-EDTA). Medián sledování byl sedm let (1–13 let) a výsledek mGFR byl uváděn i u kontrolního vzorku zdravé populace, který tvořilo 428 dospělých (218 žen) ve věku 19–72 let. Dále byla u všech pacientů a u kontrolního souboru stanovována odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) vypočtená dle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), proteinurie a mikroalbuminurie z ranního vzorku moči (UACR). U všech pacientů léčených ERT byla měřena plazmatická koncentrace globotriaosylceramidu (Gb-3) a koncentrace lysozomálního globotriaosylsfiningo-

sinu (lyso-Gb-3). Testy ELISA byly použity ke stanovení protilátek proti ERT.

Průměrná mGFR před zahájením ERT dosahovala 90 ± 3 ml/min/1,73 m² s následným ročním poklesem $-0,9 \pm 0,2$ ml/min/1,73 m² během terapie. Výsledky měření mGFR byly standardizovány k věkově srovnatelným zdravým kontrolám, z-skóre deviace bylo $-0,8$ ($-0,03$ skóre směrodatné odchylky [SDS]/rok). Pokles mGFR v obou skupinách koreloval s věkem, u pacientů starších 50 let byl rychlejší, pokud trpěli Fabryho chorobou ($p = 0,007$). Pomalejší pokles mGFR byl spojen s úpravou koncentrace lyso-Gb-3 do normálních hodnot. Vyšší UACR/proteinurie korelovaly s rychlejším poklesem mGFR. Pokud byli pacienti s Fabryho chorobou léčeni ERT a zdraví dobrovolníci rozděleni dle věku, byl pokles mGFR rychlejší u pacientů s Fabryho chorobou starších 50 let. U mladších věkových skupin rozdíl poklesu mGFR nebyl významný. Koncentrace lyso-Gb-3 zůstala abnormální i přes ERT u 34 % pacientů (12 mužů, 4 ženy). Tito pacienti měli rychlejší pokles mGFR. Protilátky byly pozitivní u pěti pacientů. Vysoká UACR (nad 300 mg/g) byla nezávislým negativním prognostickým faktorem poklesu mGFR u pacientů s Fabryho chorobou. Tři pacienti (6 %) během sledování dospěli do renálního selhání, pět pacientů (10 %) během sledování zemřelo (nejčastěji náhlé úmrtí z nejasné příčiny).

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Jedná se o první studii, která porovnává mGFR u pacientů s Fabryho chorobou léčených ERT s věkově odpovídající zdravou populací, u níž byla také glomerulární filtrace měřena. eGFR, která se v současné době nejčastěji počítá z rovnice CKD-EPI, glomerulární filtraci nadhodnocuje. Pokud v různých

věkových skupinách této studie (u pacientů s Fabryho chorobou léčených ERT i u zdravých kontrol) byla mGFR a eGFR porovnávána, u mladých jedinců eGFR výrazně klesala, i když ještě v rámci normy, zatímco mGFR zůstávala stabilní.

Na trhu existují dva přípravky – agalsidáza beta a agalsidáza alfa. Agalsidáza beta se vyrábí na tkáňových kulturách ovariálních buněk čínských křečků. Agalsidáza alfa se vyrábí na lidských tkáňových kulturách. Rozdíly ve složení jsou minimální, liší se pouze v glykosylaci a v doporučené dávce. Lék se podává v nitrožilní infuzi jedenkrát za 14 dní. Tolerance léku je zpravidla dobrá, ale mohou se vyskytnout nežádoucí účinky a alergické reakce. Léčba je finančně velmi nákladná.

Studie je však observační a nerandomizovaná. Počet pacientů z dánského registru je relativně nízký, mají různé mutace genu GLA a byli léčeni různými dávkami a různými ERT. Pacienti nebyli rozděleni dle závažnosti onemocnění. Prognóza pacientů s klasickou formou Fabryho choroby (velmi nízkou nebo nulovou aktivitou enzymu) je významně horší. Až u 30 % pacientů se nepodařilo znormálnízovat hodnotu lyso-Gb-3 během léčby, což jistě také mohlo ovlivnit negativně dlouhodobou prognózu onemocnění a řadu závažných komplikací, které se u pacientů vyskytly. Většina pacientů před zahájením ERT nebyla léčena inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo sartany, což je léčba, která je u Fabryho choroby na rozdíl od ostatních glomerulopatií s proteinurií stále podceňována. Na druhé straně velká randomizovaná studie, kde by část pacientů nebyla léčena ERT, již dostupná nebude. Doba sledování dosahovala v průměru sedmi let.

U neléčených pacientů s Fabryho chorobou dochází k akumulaci Gb-3 v podocytech, endoteliálních, mezangiálních i intersticiálních buňkách, postupně nastávají ischemické změny při poškození malých arteriol a následně se vyvine glomeru-

loskleróza a tubulointersticiální fibróza.¹ U těžších forem je přítomna mikroalbuminurie již v dětství, u 52letých pacientů byla proteinurie doložena ve 100 %. Nejčastěji dochází k selhání ledvin mezi ve věku 35–47 let. Čím dříve se zahájí ERT, tím lze výrazněji ovlivnit pokles glomerulární filtrace. Při desetiletém sledování pacientů léčených agalsidázou beta představoval u nemocných s mírným renálním postižením (proteinurie < 0,5 g/24 h, < 50 % sklerotických glomerulů v renální biopsii) pokles eGFR $-1,89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Naproti tomu u pacientů s větší proteinurií a s více než 50 % sklerotických glomerulů byl i přes ERT pokles glomerulární filtrace rychlý $-6,82 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.² Pacienti s klasickou formou Fabryho choroby s minimální aktivitou enzymu galaktosidázy alfa mají významně vyšší výskyt závažných nežádoucích příhod, nižší glomerulární filtraci, větší masu levé komory než pacienti s neklasickou formou onemocnění, s částečně zachovanou aktivitou enzymu.³ Při metaanalýze 166 studií s ERT u Fabryho choroby byl prokázán nejvýznamnější efekt ERT u mužů na plazmatickou koncentraci Gb-3, eGFR a na kardiální stránku. Po delší době podávání ERT nebyl často prokázán další vliv ERT na pokles eGFR, ale došlo ke stabilizaci choroby.⁴

Největší přínos této malé observační studie se ukazuje při porovnání mGFR s věkově odpovídající zdravou populací. Nedostatkem je především nerozdělení pacientů do skupin na klasické a neklasické formy. U pacientů ve věku do 50 let léčených ERT nebyl zaznamenán pokles glomerulární filtrace významně větší než u zdravé populace.

LITERATURA

1. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134–138.
2. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of ERT with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52:353–358.
3. 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.
4. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet and Metab Reports* 2019;19:100454.