

Vliv enzymoterapie na pokles renální funkce u Fabryho choroby

Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol Dial Transplant 2012;27:1042–1049.

Fabryho choroba je střádavé lysosomální onemocnění způsobené geneticky nedostatkem enzymu α -galaktosidázy A. Gen zodpovědný za toto onemocnění je umístěn na pohlavním chromosomu X, proto těžší průběh onemocnění bývá u mužů. Postižení ledvin je u pacientů s Fabryho chorobou velmi časté.

Průměrný věk, kdy se začne nefropatie projevovat, a to nejčastěji mikroalbuminurií a následně proteinurií s poklesem renálních funkcí, je 27 let. Průměrný věk, kdy pacienti dospějí do selhání ledvin, je 38 let (Ortiz et al., 2010). U neléčených pacientů byla proteinurie shledána hlavním rizikovým faktorem progresse renální insuficience.

Do výše zmíněné analýzy údajů od pacientů z Fabryho registru bylo zahrnuto 152 mužů a 62 žen, kteří byli léčeni minimálně dva roky agalsidázou β (Fabrazyme, Genzyme Corporation, Cambridge, MA) v doporučené dávce 1 mg/kg/2 týdny. Průměrný věk při zahájení enzymoterapie byl 38 let u mužů a 43 let u žen. U pacientů byla sledována sérová koncentrace kreatininu, glomerulární filtrace (eGF) a proteinurie (v g/g kreatininu).

Při hodnocení byli pacienti rozděleni do čtyř skupin dle rychlosti poklesu glomerulární filtrace (skupina 1 se stabilní funkcí ledvin: $-0,1$ ml/min/1,73 m², skupina 4 s nejrychlejší progresí renální insuficience: $-6,7$ ml/min/1,73 m²). V těchto krajních skupinách bylo 38 mužů ve skupině 1 a 37 mužů ve skupině 4. Pacienti ve skupině 1 s dobrou prognózou onemocnění měli průměrnou proteinurii 0,7 g/g, ve skupině s nejrychlejší progresí renální insuficience 1,7 g/g. Dále se tyto skupiny lišily vstupní eGF (99 vs. 72 ml/min/1,73 m²) a průměrným věkem, kdy byla léčba agalsidázou β zahájena (20 vs. 35 let). Při hodnocení celé skupiny mužů měli pacienti s proteinurií > 1 g/g kreatininu 4,5krát vyšší riziko rychlejší progresse renální insuficience i při podávání enzymoterapie než pacienti s proteinurií $< 0,3$ g/g kreatininu.

U všech pacientů byla provedena i mutační analýza DNA. Muži s nonsense mutacemi vedoucími ke vzniku kratšího proteinu tvořili 75 % pacientů ve skupině 3 a 4 a pouze 25 % pacientů ve skupině 1 a 2. Naopak muži s missense mutacemi (vedoucími jen k záměně aminokyseliny) tvořili 62 % pacientů skupiny 1 a 2.

Co se týče žen – přenašeček Fabryho nemoci – byly počty po rozdělení do skupin dle poklesu eGF malé (okolo 15). U žen s rychlou progresí renální insuficience byla významně vyšší proteinurie. Při hodnocení celé skupiny měly ženy s proteinurií > 1 g/g 12krát vyšší riziko progresse renální insuficience než pacientky s proteinurií $< 0,3$ g/g kreatininu. V této skupině pacientů pouze 46 % mužů a 61 % žen bylo současně léčeno inhibitory ACE nebo blokátory AT₁ receptorů pro angiotensin II.

Z této studie je jednoznačně patrné, že účinnost podávané enzymoterapie ovlivňují některé faktory už před léčbou. Střední proteinurie, horší renální funkce a pozdní zahájení enzymoterapie jsou spojeny s rychlejší progresí renální insuficience i při enzymové terapii. Střední proteinurie byla zjištěna jako negativní prediktivní faktor terapeutické odpovědi i u žen s Fabryho chorobou.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Fabryho choroba vede k chronickému onemocnění ledvin, které může být nyní cíleně léčeno podáváním enzymoterapie. Léčba zmírňuje subjektivní projevy onemocnění (jako jsou především neuropatické bolesti), ale snižuje i kardiovaskulární mortalitu a četnost cerebrovaskulárních příhod.

Do enzymoterapie byly od počátku vkládány velké naděje stran stabilizace renální funkce. Již z prvních studií se zjistilo, že enzymoterapie vede ke stabilizaci renální funkce pouze u pacientů s mírným renálním postižením. U pacientů s proteinurií > 1 g/24 h a eGF < 60 ml/min/1,73 m² již enzymová terapie neovlivnila progresi renální insuficience (Germain et al., 2007). V jedné z posledních studií s 208 pacienty léčenými minimálně

pět let agalsidázou α (Replagal, Shire Human Genetics Therapies, Dublin, Ireland) došlo ke stabilizaci renální funkce pouze u žen ($-0,7$ ml/min/1,73 m²). U mužů s Fabryho chorobou došlo ke zpomalení progresse renální insuficience ($-2,2$ ml/min/1,73 m²). Jednoznačně negativním prediktorem terapeutické odpovědi byla proteinurie > 1 g/24 h (Feriozzi et al., 2012).

Nedostatky této studie plynou z retrospektivní analýzy dat. Mnoho pacientů nemělo pravidelně stanovenou eGF ani proteinurii, takže nemohli být do analýzy zahrnuti. Je možné, že byli analyzováni především pacienti s těžším průběhem onemocnění, u nichž byly eGF a proteinurie pravidelně vyšetřovány. Dále nebyla přítomna kontrolní skupina pacientů s Fabryho chorobou, která enzymoterapii nedostávala (dnes již takovou skupinu prakticky nelze najít).

S registru vyplývá, že inhibitory ACE/AT₁ blokátory je léčeno pouze 50–60 % pacientů. S nedostatečným podáváním těchto léčiv se u pacientů s Fabryho chorobou setkáváme často. Lékaři s jejich nasazením u pacientů s Fabryho chorobou a normálním nebo nižším krevním tlakem často váhají. Neustále však přibývá důkazů, že podávání inhibitorů ACE/AT₁ blokátorů u pacientů s Fabryho chorobou snižuje proteinurii, a tím zlepšuje renální prognózu těchto pacientů i přes počáteční častou hypotenzi. Zatím proběhla malá prospektivní studie u 11 pacientů, kteří dostávali jak agalsidázu β , tak inhibitor ACE/AT₁ blokátor. Po 30 měsících byla proteinurie významně redukována a nedošlo k žádné vážné komplikaci z počáteční hypotenze (Tahir et al., 2007).

Závěrem lze shrnout, že enzymoterapie u pacientů s Fabryho chorobou by měla být zahájena co nejdříve. Nyní je možné terapii zahájit až poté, co se objeví první příznaky orgánového postižení. U pacientů s Fabryho chorobou nelze rovněž opomíjet podávání inhibitorů ACE/AT₁ blokátorů. Jejich podávání vede k poklesu proteinurie a tím ke zlepšení renální prognózy při současné enzymoterapii. Inhibitory ACE/AT₁ blokátory by měly být podávány všem pacientům s proteinurií i při hypotenzii. V budoucnu se pravděpodobně budou podávat již pacientům se zjištěnou mikroalbuminurií. Nejdůležitější je proto včasná diagnostika Fabryho choroby. Z nefrologického hlediska je nutné včasné a pravidelné vyšetřování renální funkce a proteinurie/mikroalbuminurie. Proteinurie je jednoznačně negativní prediktivní faktor jak průběhu Fabryho choroby, tak odpovědi na enzymoterapii.

Literatura

- Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, et al. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:60–69.
- Germain D, 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.
- Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:769–775.
- Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained in proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2609–2617.