

Dlouhodobý efekt migalastatu na kardiální, cerebrovaskulární a renální ukazatele pacientů s Fabryho chorobou

Hughes DA, Bichet DG, Giugliani R, et al. Long-term multisystemic efficacy of migalastat on Fabry-associated clinical events, including renal, cardiac and cerebrovascular outcomes.

J Med Genet 2023;60:722–731.

KLÍČOVÁ SLOVA: enzymatická léčba – Fabryho choroba – chaperony – migalastat

Fabryho choroba je X-vázané lysozomální stádavé onemocnění způsobené mutacemi genu *GLA*, které vedou k funkčnímu deficitu enzymu alfa-galaktosidázy A. Nedostatek tohoto enzymu vede k progresivní akumulaci glykosfingolipidů, především globotriaosylceramidu (Gb3) v různých tkáních, kde především mechanismem chronického zánětu s fibrózou dochází k jejich poškození. Limitujícím je nejčastěji postižení srdce, cév, nervového systému a ledvin. Perorální migalastat byl v roce 2020 schválen v Evropě k léčbě pacientů s Fabryho chorobou ve věku od 16 let s mutací ovlivnitelnou chaperonem.

Jednalo se o *post hoc* analýzu dat 97 pacientů s Fabryho chorobou (37 mužů, 60 žen), u kterých byla zjišťována incidence závažné nežádoucí příhody (kardiální, cerebrovaskulární nebo renální) během léčby migalastatem. Ženy tvořily 61,9 %, průměrný věk pacientů byl 46,4 roku. Z renálního hlediska bylo jako významná příhoda hodnoceno zdvojnásobení koncentrace kreatininu v séru nebo renální selhání, z kardiálního hlediska infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, dekompenzace srdečního selhání, symptomatická arytmie a z neurologické oblasti tranzitorní ischemická ataka nebo centrální mozková příhoda. Pacienti byli léčeni až 8,6 roku, medián léčby byl pět let. Bylo sledováno 48 pacientů ze studie FACET (původně nedostávali enzymatickou léčbu) a 49 pacientů ze studie ATTRACT (byli na enzymatické léčbě minimálně 12 měsíců). Všichni pacienti měli glomerulární filtraci převyšující 0,5 ml/s, 48 % pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) nižší než 1,5 ml/s. Pouze 41 % pacientů užívalo inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron. Zda je aktivita varianty ovlivnitelná chaperonem, bylo stanoveno na lidské embryonální renální tkáni. Pacienti dostávali 123 mg migalastatu obden. Pacienti s nestabilní

kardiální a cerebrovaskulární chorobou byli vyloučeni (např. infarkt myokardu a mozková příhoda do tří měsíců od prodělání, dekompenzovaná kardiální nedostatečnost). Incidence nežádoucích příhod byla kalkulována jako příhody na 1 000 pacientoroků. Čas do první nežádoucí příhody byl stanoven Kaplanovou–Meierovou analýzou, individuálně byly vstupně posuzovány další variabilní faktory jako věk, pohlaví, doba od stanovení diagnózy, předchozí nežádoucí příhoda, proteinurie, masa levé komory srdeční, eGFR.

Průměrná incidence nežádoucí příhody byla 48,3 na 1 000 pacientoroků při terapii migalastatem. Většina pacientů během léčby migalastatem neprodělala žádnou významnou nežádoucí příhodu – jednalo se o 77,1 % pacientů bez předchozí enzymatické terapie a 87,8 % pacientů původně na enzymatické terapii. Celkově tedy 17,5 % (22) pacientů užívajících migalastat prodělalo nějakou nežádoucí příhodu, u 1 % došlo ke zdvojnásobení koncentrace kreatininu, 12,4 % mělo významnou kardiální příhodu (pět pacientů arytmií – nejčastěji fibrilace síní, u dvou nestabilní angina pectoris) a 5,2 % pacientů významnou cerebrovaskulární příhodu (čtyři tranzitorní ischemické ataky, jedno krvácení, jedna embolie). Celková incidence dosahovala 30,7 kardiální příhody, 4,4 renální příhody a 13,2 cerebrovaskulární příhody na 1 000 pacientoroků. Časový medián do první významné příhody při podávání migalastatu činil 2,6 roku. Nebyl zjištěn významný rozdíl v incidenci nežádoucích příhod u pacientů původně na enzymatické léčbě a u pacientů rovnou léčených migalastatem. Vyšší incidence nežádoucích příhod byla zaznamenána u mužů především s klasickým fenotypem (s velmi nízkou nebo žádnou aktivitou enzymu, s projevy často již od dětství) a u pacientů ve věku nad 40 let.

Při analýze dalších variabilních faktorů do první příhody byla pouze nižší eGFR stanovena jako nezávislý negativní prognostický faktor. Při porovnání pacientů užívajících migalastat a enzymatickou léčbu (pouze 15 pacientů ze studie ATTRACT) byla zjištěna nižší incidence nežádoucích příhod při léčbě migalastatem (29 % versus 44 %).

Tyto incidence nežádoucích příhod při užívání migalastatu jsou nízké. Jsou srovnatelné z předchozích studií s náhradní enzymatickou léčbou (ERT), při porovnání s nesrovnatelným vzorkem jsou ale nižší. Nižší eGFR je nezávislým prediktorem dalších nežádoucích kardiálních a cerebrovaskulárních příhod.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Migalastat je analogem terminální galaktózy v Gb3, jedná se o farmakologický chaperon, který stabilizuje nedostatečně fungující enzym alfa-galaktosidázu A. Chaperony usnadňují buněčný transport neplně funkčního enzymu z endoplazmatického retikula do lysosomů, kde se od enzymu odpojí. Migalastat se podává perorálně v dávce obden. Působí pouze u některých záměnných mutací genu GLA. Pokud se aktivita enzymu po přidání chaperonu zvýší minimálně o 3 % na kultuře lidských embryonálních buněk ledvin, označuje se mutace jako ovlivnitelná chaperonem. Výhodou podávání migalastatu oproti enzymatické léčbě je, kromě podávání ve formě tablet, velký distribuční objem a dobrý průnik do centrální nervové soustavy a dalších tkání. Další výhodou oproti enzymatické léčbě je, že nedochází ke zvýšenému riziku tvorby protilátek proti enzymu, což jistě může ovlivnit dlouhodobé pozitivní působení chaperonu.

V této studii bylo sledováno 97 pacientů s Fabryho chorobou, u nichž byla přítomna mutace ovlivnitelná migalastatem, asi polovina pacientů byla nejdříve léčena enzymatickou léčbou. Významnou nežádoucí příhodu (kardiální, neurologickou nebo renální) prodělalo pouze 17,5 % pacientů při mediánu sledování pět let. Při analyzování dat ze studie ATTRACT během 18 měsíců byly významné příhody zjištěny u 29 % pacientů užívajících migalastat a u 44 % pacientů na enzymatické léčbě, i když na enzymatické léčbě bylo jen 15 pacientů. Tyto výsledky byly obdobné i po 30 měsících léčby.¹ V jiné studii s agalsidá-

zou B také 17 % pacientů prodělalo významnou příhodu během pěti let od zahájení enzymatické léčby.² Vyšší počet významných nežádoucích příhod byl pozorován během prvních šesti měsíců léčby, dále u mužů a pacientů, kteří zahájili enzymatickou léčbu až ve věku po 40. roce.

Z nefrologického pohledu je důležité, že u pacientů léčených migalastatem (2 01508,6 roku) byla prokázána dlouhodobá stabilizace renální funkce bez ohledu na pohlaví, a to jak u pacientů léčených, tak i neléčených enzymatickou léčbou před zahájením podávání migalastatu. I v této analýze byla vstupní hodnota eGFR stanovena jako nezávislý prediktor incidence všech závažných příhod během dlouhodobé léčby migalastatem. Podocyty jsou terminálně diferencované buňky a u Fabryho choroby jsou často již částečně zničeny během dětství. Včasné zahájení léčby Fabryho choroby je tedy zásadní jak z hlediska stabilizace nebo zpomalení poklesu renálních funkcí, tak i pro snížení výskytu nežádoucích kardiálních a neurologických příhod. Do budoucna se možná bude zvažovat i zahájení léčby Fabryho choroby u pacientů mladších 16 let.

Závěrem této studie bylo, že dlouhodobé podávání migalastatu (až 8,6 roku) je účinné a bezpečné, a to jak u pacientů předléčených, tak i nepředléčených enzymatickou léčbou. Vstupní eGFR představuje nejdůležitější prediktor výskytu významných nežádoucích příhod jak renálních, tak kardiovaskulárních a neurologických.

LITERATURA

1. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab* 2020;131:219–228.
2. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry registry. *J Med Genet* 2016;53: 495–502.