

Účinnost a bezpečnost lumasiranu u dětí s primární hyperoxalurií typu 1: 12měsíční analýza fáze 3 studie ILLUMINATE-B

Hayes W, Sas DJ, Magen D, et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial.

Pediatr Nephrol 2023;38:1075–1086.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronické onemocnění ledvin – interference RNA – lumasiran – oxalát – primární hyperoxalurie

Primární hyperoxalurie představuje skupinu vzácných hereditárních onemocnění, pro kterou je charakteristická nadprodukce oxalátu. Známe tři typy primárních hyperoxalurií, z nichž nejzávažnější je primární hyperoxalurie typu 1 (PH1), jež postihuje 70–80 % pacientů ze všech nemocných s primární hyperoxalurií. Jedná se o vzácné autozomálně recesivní onemocnění způsobené deficiencí peroxizomálního enzymu alanin-glyoxylát aminotransferázy (AGT), jenž je kódován genem AGXT. Při dysfunkci AGT není glyoxylát efektivně konvertován na glycin a dochází k jeho oxidaci a vzniku oxalátu v játrech. Ten se poté z těla eliminuje ledvinami. Vazba oxalátu s kalcium vede ke vzniku kalcium oxalátových krystalů a k jejich ukládání v ledvinném parenchymu s následným vznikem nefrokalcinózy, recidivující nefrolitiázy a progresivní renální insuficience. S postupným poklesem funkce ledvin klesá i jejich schopnost oxalát vylučovat, ten se pak usazuje v podobě systémové oxalózy v řadě dalších orgánů, jako jsou oči, kosti, kůže, cévní stěna, myokard a centrální nervový systém. Primární hyperoxalurie 2. a 3. typu se vyskytují vzácněji a nejsou předmětem tohoto sdělení.

Věk manifestace PH1 je různý, ale u většiny pacientů se diagnostikuje v dětském věku (medián 5–5,5 roku). Nejčastěji se onemocnění projevuje v dětství renální symptomatologií. Obzvláště závažný průběh spojený s vysokou mortalitou bývá u malých kojenců s tzv. infantilní oxalózou, charakterizovanou konečným selháním funkce ledvin do jednoho roku věku. Standardní léčebné možnosti pro pacienty s relativně zachovanou funkcí ledvin představují hyperhydratace, dietní opatření, podávání inhibitorů krystalizace a léčba vysokodávkovaným pyridoxinem, koenzymem AGT. Asi 10–30 % pacientů s PH1 odpoví na léčbu pyridoxinem signifikantním poklesem močové

exkrece oxalátů. U pacientů s pokročilým selháním ledvin se přistupuje k invazivním procedurám, jako jsou dialýza, transplantace jater či kombinovaná transplantace jater a ledvin. Právě transplantace jater a současně provedená hepatektomie vlastních jater je pro pacienty definitivně kurativní, jelikož dojde k opravě enzymatického defektu. Jaterní transplantace je ale spojena s mnoha komplikacemi (nežádoucí účinky imunosupresivní léčby, infekce, malignity, ztráta funkce jaterního štěpu).

V roce 2020 byl americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) a posléze i Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, EMA) schválen lék lumasiran k léčbě PH1. Jedná se o podkožně aplikované léčivo účinkující na podkladě interference RNA, což je biologický proces určený k regulaci/útlumu genové exprese pomocí malých interferujících RNA (RNAi), krátkých dvoušroubovic RNA, jež interferují s buněčnou translací. Lumasiran specificky zvyšuje degradaci mRNA glykolát oxidázy a snižuje koncentraci glyoxylátu, prekursoru oxalátu. Ve studii ILLUMINATE-B bylo studováno po dobu šesti měsíců podávání lumasiranu u 18 dětí mladších šesti let s PH1 a glomerulární filtrací (GFR) > 45 ml/min/1,73 m². Podmínkou zařazení dětí mladších 12 měsíců byla normální GFR a absence známek systémové oxalózy. Léčba lumasiranem prokázala u těchto jedinců rychlou a trvalou redukci exkrece oxalátu do moči – o 72 % po šesti měsících léčby. Největší snížení močové koncentrace oxalátů (84,2 %) bylo pozorováno u dětí v hmotnostní kategorii < 10 kg, 50 % pacientů dosáhlo koncentrací oxalátu/kreatininu v moči ≤ 1,5 hodnoty horní hranice normy. Zároveň byl patrný i signifikantní pokles plazmatických koncentrací oxalátů. Osmnáct pacientů, kteří se zúčastnili studie ILLUMINATE-B, následně

podstoupilo další alespoň šestiměsíční léčbu lumasiranem. Medián doby léčby byl 17,8 (12,7–20,5) měsíce. Významně snížené plazmatické koncentrace oxalátů, které byly patrné po šesti měsících léčby (průměrný pokles o 32 %), po 12 měsících terapie ještě více poklesly (47 %). Močová exkrece oxalátů po 12 měsících terapie zůstala významně

snížená. U 57 % dětí došlo po šesti měsících léčby ke zmírnění závažnosti nefrokalcinózy, po roce sledování byl počet dětí s mírnějším nálezem nefrokalcinózy ještě vyšší (78 %). Léčba lumasiranem nebyla spojena se závažnějšími nežádoucími účinky, nejčastěji se vyskytovaly přechodné erytémy či bolest v místě vpichu injekce.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Doposud bylo spektrum léčebných opatření PH1 velmi omezené. Konzervativní opatření mají za cíl snížit koncentraci kalcium oxalátu v moči, a tím minimalizovat usazování oxalátů v renálním parenchymu a oddalovat progresi postižení ledvin. U významné části pacientů s PH1 dojde ke zhoršení funkce ledvin s nutností zahájení dialýzy a provedení kombinované transplantace jater a ledvin. Porozumění biochemickým mechanismům podmiňujícím PH1 vyústilo ve vývoj nových RNAi léčiv s cílem snížit akumulaci a následné usazování oxalátů v těle nemocných. Přípravek lumasiran snižuje hodnoty glyoxylátu, substrátu pro tvorbu oxalátu. Provedené studie prokazují jeho výbornou účinnost a minimální výskyt nežádoucích účinků. Právě pokles tvorby oxalátů je hlavním faktorem, jenž zpomaluje progresi této nemoci. Provedené studie prokázaly, že zvýšená plazmatická koncentrace oxalátu je prediktorem poklesu funkce ledvin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (stadium 3b–5) a že elevace koncentrací oxalátů v moči hraje klíčovou roli ve vzniku nefrokalcinózy, nefrolitiázy a renálního selhání. RNAi léčiva schopná snížit expresi konkrétního genu nacházejí svoje využití právě u genetických chorob, jako je PH1. ILLUMINATE-B je první studií prokazující výborný efekt lumasiranu i u malých dětí. Delší sledování těchto pacientů ukázalo přetrvávající účinnost i bezpečnost této léčby. Podávání lumasiranu vedlo k setrvalému snížení močové koncentrace i plazmatických koncentrací oxalátu po 12 měsících od zahájení léčby. Dlouhodobé podávání

RNAi léčiva vedlo k zachování funkce ledvin a ke zvýšení počtu dětí s nižším stupněm nefrokalcinózy v porovnání s nálezy před zahájením terapie. Výsledky 12měsíční observace těchto pacientů jsou příznivé, nicméně další sledování je vhodné. Studie ILLUMINATE-B navazuje na ILLUMINATE-A, randomizovanou dvojité zaslepenou studii, do které byli zahrnuti pacienti ve věku šest a více let s $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, jimž byl podáván lumasiran po dobu šesti měsíců. Lumasiran prokázal 53,5% pokles močové exkrece oxalátů, u 84 % léčených pacientů dosahovala po šesti měsících podávání lumasiranu 24hodinová močová exkrece oxalátů $\leq 1,5$ násobku horního rozmezí normy. Lumasiran významně snížil rovněž plazmatické koncentrace oxalátů. V současnosti již známe i výsledky studie ILLUMINATE-C, jež posuzuje efekt lumasiranu u pacientů s PH1, kteří jsou rovněž v pokročilém stadiu chronického onemocnění ledvin ($GFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u dětí ve věku 12 měsíců a více nebo elevace sérové koncentrace kreatininu u dětí mladších jednoho roku). Skupina A sestávala z nedialyzovaných pacientů, do skupiny B byli zařazeni pacienti dialyzovaní. Léčba lumasiranem vedla k průměrnému 33% snížení plazmatických koncentrací oxalátu ve skupině A a k průměrnému 42% snížení těchto koncentrací ve skupině B. Rovněž bylo pozorováno v této době významné snížení močových koncentrací oxalátů. Na základě současných poznatků lze konstatovat, že RNAi léčiva představují převratnou, velmi efektivní léčbu PH1.

LITERATURA

- Hayes W, Sas DJ, Magen D, et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. *Pediatr Nephrol* 2023;38:1075–1086.
- Sas DJ, Magen D, Hayes W, et al.; ILLUMINATE-B Workgroup. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med* 2022;24:654–662.
- Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al.; ILLUMINATE-A Collaborators. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med* 2021;384:1216–1226.
- Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis* 2023;81:145.e1–155.e1.