

ПОМПЕ



**ЧИ ЗМОЖЕ ВОНА
ПІДВЕСТИСЯ ТА ЖИТИ –
ЗАЛЕЖИТЬ ВІД ТОЧНОСТІ
ВАШОГО ДІАГНОЗУ**

Змініть
майбутнє
пацієнтів із
хворобою
Помпе

Хвороба
ПОМПЕ

SANOFI GENZYME 

Аналіз довгострокових результатів терапії алглюкозидазою альфа у пацієнтів із хворобою Помпе в реальних клінічних умовах

Хвороба Помпе, або глікогеноз 2-го типу – рідкісне генетичне захворювання з автосомно-рецесивним механізмом успадкування. Хвороба Помпе є одним із небагатьох нервово-м'язових розладів, для якого доступне ефективне лікування. К. Gutschmidt et al. провели дослідження в реальних клінічних умовах з метою визначити довгострокові результати ферментозамісної терапії (ФЗТ) алглюкозидазою альфа у пацієнтів із пізнім початком хвороби Помпе. Було підтверджено терапевтичну ефективність ФЗТ упродовж перших років із подальшим покращенням низки клінічних показників. Отримані результати опубліковані у виданні Journal of Neurology (2021; 268: 2482-2492).

Хворобу Помпе спричиняє дефіцит ферменту кислоти α -глюкозидази (GAA) у лізосомах (Hers, 1963). Вперше її було незалежно описано J.C. Pompe, G. Bischoff та W. Putschar 1932 р. Кількість мутацій гена GAA, що зумовлюють дефіцит ферменту GAA різного ступеня, безперервно зростає: натеper відомо понад 500. За оцінкою великої європейської когорти, поширеність хвороби Помпе у дорослих із гіперкреатиніназемією та/або м'язовою слабкістю кінцівок становить 2,4% (Meikle et al., 1999).

Загалом захворюваність на цю патологію коливається в межах від 1 на 200 тис. до 1 на 40 тис. залежно від етнічної належності та регіону проживання, охоплюючи спектр розладів із раннім (інфантильна форма з дебютом у віці до 12 років) та пізнім початком (Poorthuis et al., 1999). На даний час хвороба Помпе із пізнім початком розглядається як мультисистемний розлад, що переважно супроводжується слабкістю проксимальних та аксіальних м'язів із виразним порушенням дихання (van der Beek et al., 2006; Toscano et al., 2019). Пацієнти мають високий ризик потреби в неінвазивній або інвазивній штучній вентиляції легень (ШВЛ) (Wenninger et al., 2019).

ФЗТ алглюкозидазою альфа (Міозим*) отримала схвалення у Європі 2006 р. та відтоді є єдиною доступною фармакотерапією хвороби Помпе. Застосування алглюкозидази альфа, безперечно, сприяло значному поліпшенню клінічних результатів у пацієнтів із раннім та пізнім початком захворювання (Hahn et al., 2018; Chien et al., 2015). У дослідженнях із подальшим періодом спостереження до п'яти років, де вивчали вплив ФЗТ в осіб із пізнім розвитком патології, після початкового поліпшення спостерігалася вторинна стабілізація або зменшення симптомів (Scheidegger et al., 2018; Nagura et al., 2019). Проте є небагато робіт, присвячених аналізу довгострокових результатів ФЗТ у цій когорті хворих (Semplicini et al., 2020; Stockton et al., 2020).

Тож K. Gutschmidt et al. (2021) вирішили дослідити ефективність та безпеку ФЗТ у пацієнтів із пізнім початком хвороби Помпе впродовж тривалого періоду в реальній клінічній практиці, а саме силу м'язів, здатність пересуватися, функцію легень, а також зміни/прогресування захворювання під час лікування.

Матеріали й методи дослідження

Критерії включення/виключення

У багатоцентровому ретроспективному дослідженні взяли участь 68 осіб із хворобою Помпе (жінок – 51,5%; європейців – 92,6%, азіяців – 7,4%) із п'яти центрів нервово-м'язових захворювань, розташованих в Іспанії, на Тайвані, в Італії та Німеччині (Spain, Taiwan, Italy, Germany – STIG). Медіана віку на момент встановлення діагнозу була 43,5 років (мінімальний та максимальний – 4 і 69 років відповідно), на час початку проведення ФЗТ – 45,5 років. Загальний період спостереження становив до 14 років.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік від восьми років;
- готовність та можливість надати письмову інформовану згоду на участь;
- підтверджений діагноз хвороби Помпе на основі молекулярно-генетичного дослідження за наявності двох мутацій гена GAA та/або виявлення зниженої активності кислоти α -глюкозидази;
- застосування ФЗТ принаймні впродовж трьох років.

Критеріями виключення були: одночасна участь в іншому клінічному дослідженні із застосуванням алглюкозидази альфа або іншого лікування; клінічно значуще органічне захворювання, за винятком пов'язаних із хворобою Помпе симптомів, зокрема серцево-судинні, печінкові, легеневі, неврологічні, ниркові патології тощо; серйозні супутні хвороби; обставини, які виключали участь у дослідженні або потенційно зменшували виживаність пацієнтів.

Процедури та клінічна оцінка

Початковий етап був визначений як рік ініціювання ФЗТ. Послідовна щорічна клінічна оцінка включала визначення сили м'язів, оцінювання здатності пересуватися та функції легень.

Для оцінки сили скелетних м'язів використовували модифіковану шкалу Комітету медичних досліджень (MRC). Сумарний показник сили проксимальних м'язів визначали на основі даних щодо шийних флексорів, абдукторів плеча, флексорів та екстензорів стегна. Результати представлені у відсотках від максимально можливого бала (MRC_{%max}).

Обчислення функціональної витривалості за результатом тесту шестихвилинної ходьби (6MWT) були перетворені на відсотки від прогнозованих нормальних значень (6MWT_{%pred}). Дослідження функції легень включало вимірювання форсованої життєвої ємності легень (FVC) у положенні сидячи і лежачи. Значення у положенні сидячи представлені у відсотках від прогнозованих нормальних значень (FVC_{%pred}) для корегування впливу таких характеристик, як вік, вага, зріст і стать.

Індивідуальний аналіз

Для оцінки клінічних результатів використовували сумарний бал MRC_{%max} і показники 6MWT_{%pred} та FVC_{%pred}. Дослідники визначали, чи поліпшився / погіршився / лишився стабільним стан окремого пацієнта під час ФЗТ. Наведені нижче граничні значення були визначені як мінімальні клінічно значущі зміни.

1. MRC_{%max}: абсолютна зміна показника принаймні на 2 бали (> 5,70%) вважалася значущою. Для порівняння середніх значень MRC_{%max} був застосований Т-критерій Вілкоксона.

2. 6MWT_{%pred}: для виявлення стійких клінічно значущих змін слугувало граничне значення у 10%. Було визначено, що у хворих із відносною зміною відстані ходьби на >10% вплив лікування вважався клінічно значущим.

3. FVC_{%pred}: абсолютну зміну FVC_{%pred} на >4% автори визначили як граничну величину для класифікації пацієнтів із погіршенням, стабільністю або поліпшенням стану. Згідно із критерієм Шапіро – Уїлка, всі показники мали нормальний розподіл.

На початковому етапі фіксували такі додаткові дані, як вік, зріст, вага, стать, раса, генотип, вік на момент встановлення діагнозу, допоміжні засоби (використання інвалідного візка, вентиляційна підтримка), супутні захворювання, патології серця.

Статистичний аналіз

Описовий і дослідницький аналіз проводили для всіх демографічних, базових характеристик та оцінки безпеки. Кількісна лінійна модель із парним двостороннім критерієм Стьюдента була використана для всіх метричних, нормально розподілених підсумкових показників при порівнянні середніх значень. Дані вважали статистично достовірними при $p < 0,05$. Нормальний розподіл перевіряли за критерієм Шапіро – Уїлка (в одному випадку – Колмогорова – Смирнова). Метричні значення без нормального розподілу аналізували та порівнювали за допомогою критерію Вілкоксона.

Лонгitudинальний аналіз проводили за допомогою загальних одновимірних лінійних моделей та моделей лінійної регресії. Дослідники перевіряли, чи впливали відмінності у тяжкості захворювання та інших незалежних змінних на його перебіг під час ФЗТ відповідно до основних критеріїв оцінки: MRC_{%max}, FVC_{%pred} і 6MWT_{%pred}.

Результати дослідження

Характеристики пацієнтів

Середня тривалість подальшого спостереження хворих на ФЗТ у всіх медичних центрах становила 6,5 років. Усі пацієнти мали дефіцит ферменту GAA. Крім того, у 85,3% діагноз підтвердився молекулярно-генетичним аналізом: мутації в сайті сплайсингу гена GAA виявлені у 78% осіб.

На час включення у дослідження 4,4% пацієнтів залежали від інвалідних візків, ШВЛ потребували 33,8%, з яких 29,4% – неінвазивної та 4,4% – інвазивної. Щодо супутніх захворювань та станів: перед початком ФЗТ було зареєстровано ранковий головний біль (10,3%), артеріальну гіпертензію (16,2%), сколіоз (17,6%) та поперековий лордоз (22,1%).

Оцінка сили м'язів

Підсумкові дані MRC були отримані у 54 пацієнтів. Середнє значення MRC_{%max} становило 77,14% (рисунок). Показник MRC в осіб із хворобою Помпе на тлі ФЗТ значуще поліпшився (на 2,66%) від вихідного рівня до першого року подальшого спостереження і незначуще (на 1,78%) – до другого.

* Лікарський засіб Міозим, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 50 мг, зареєстрований в Україні. Р/п № UA/11618/01/01. Наказ МОЗ України від 03.11.2016 № 1166; зміни внесено: Наказ МОЗ України від 16.03.2021 № 485.

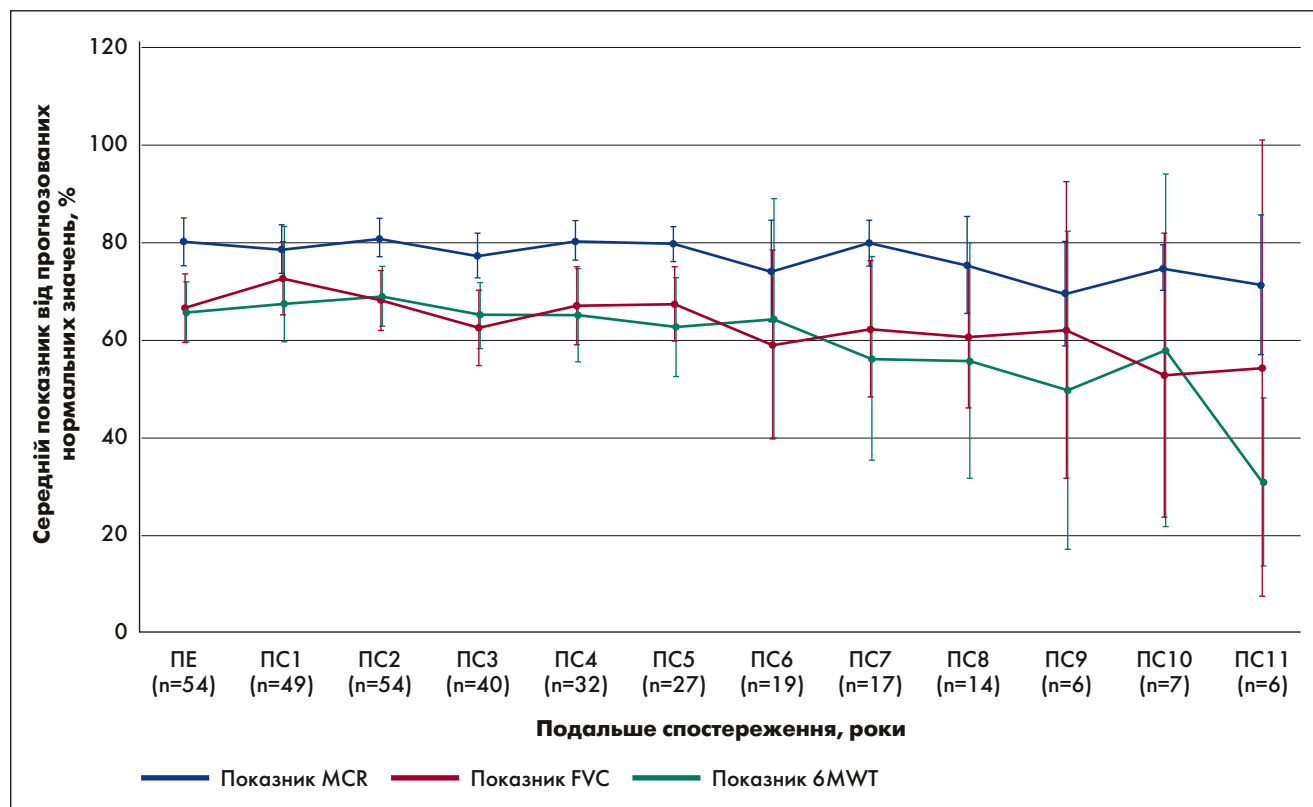


Рисунок. Показники MRC_{%max}, 6MWT_{%pred} та FVC_{%pred} у пацієнтів із пізнім початком хвороби Помпе на тлі ФЗТ у довгостроковому періоді

Примітки: ПЕ – початковий етап, ПС – подальше спостереження.

Адаптовано за K. Gutschmidt et al., 2021

Закінчення на наст. стор.

Таблиця. Порівняння клінічних результатів відповідно до погіршення, стабільності та поліпшення стану пацієнтів із хворобою Помпе від початку дослідження та упродовж подальшого спостереження за роками

	MRC _{%max} n (%)				FVC _{%pred} n (%)				6MWT _{%pred} n (%)			
	n	Погіршення	Стабільність	Поліпшення	n	Погіршення	Стабільність	Поліпшення	n	Погіршення	Стабільність	Поліпшення
ПР-ПС1	44	5 (11,4)	24 (54,5)	15 (34,1)	46	11 (23,9)	21 (45,7)	14 (30,4)	29	5 (17,2)	17 (58,6)	7 (24,1)
ПР1-ПС2	46	9 (19,6)	25 (54,3)	12 (26,1)	43	12 (27,9)	24 (55,8)	7 (16,3)	28	3 (10,7)	21 (75,0)	4 (14,3)
ПС2-ПС3	36	15 (41,7)	17 (47,2)	4 (11,1)	37	17 (45,9)	17 (45,9)	3 (8,1)	26	7 (26,9)	17 (65,4)	2 (7,7)
ПС3-ПС4	23	4 (17,4)	16 (69,6)	3 (13)	24	10 (41,7)	8 (33,3)	6 (25)	18	1 (5,6)	11 (61,1)	6 (33,3)
ПС4-ПС5	22	3 (13,6)	15 (68,2)	4 (18,2)	27	5 (18,5)	11 (40,7)	11 (40,7)	17	5 (29,4)	11 (64,7)	1 (5,9)
ПС5-ПС6	14	2 (14,3)	11 (78,6)	1 (7,1)	21	5 (23,8)	13 (61,9)	3 (14,3)	13	6 (46,2)	5 (38,5)	2 (15,4)
ПС6-ПС7	10	2 (20)	8 (80)	0 (0)	14	2 (14,3)	10 (71,4)	2 (14,3)	9	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)
ПС7-ПС8	12	2 (16,7)	8 (66,7)	2 (16,7)	12	3 (25)	7 (58,3)	2 (16,7)	8	2 (25)	5 (62,5)	1 (12,5)
ПС8-ПС9	5	2 (40)	3 (60)	0 (0)	8	2 (25)	4 (50)	2 (25)	7	3 (42,9)	4 (57,1)	0 (0)
ПС9-ПС10	4	0 (0)	3 (75)	1 (25)	7	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0)	6	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0)
ПС10-ПС11	4	2 (50)	1 (25)	1 (25)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50)	3	3 (100)	0 (0)	0 (0)
ПС11-ПС12	1	0 (0)	1 (100)	0 (0)	3	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ПС12-ПС13	2	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1	0 (0)	1 (100)	0 (0)

Примітки: ПР – початковий рівень, ПС – подальше спостереження.

Адаптовано за K. Gutschmidt et al., 2021

Не було суттєвого зниження MRC_{%max} від початкового етапу до четвертого та дев'ятого років подальшого спостереження. Лонгітудинальний аналіз показав, що вихідна тяжкість захворювання не впливала на швидкість зміни MRC_{%max} під час ФЗТ.

Оцінка даних тесту 6-хвилинної ходьби

Підсумкові дані 6MWT були отримані у 35 пацієнтів. На початку ФЗТ середнє значення 6MWT_{%pred} становило 70% (435 м) (див. рис.). Під час ФЗТ спостерігався позитивний ефект 6MWT_{%pred} протягом перших п'яти років. Збільшення відстані ходьби за період від початку і до першого року подальшого спостереження становило 3,03%. Несуттєве підвищення середніх показників на 1,93; 0,59 та 2,21% автори відзначили на другому, третьому і четвертому роках подальшого спостереження відповідно порівняно з першим.

У 13 хворих мало місце зростання середніх значень 6MWT_{%pred} на 4% на п'ятому році порівняно з вихідним рівнем. Через 10 років лікування спостерігалось незначне зниження середніх показників (на 16,5%) порівняно з такими на первинному етапі. Прогностичний довгостроковий результат 6MWT_{%pred} не залежав від тяжкості захворювання на початку дослідження.

Оцінка функції легень

Підсумкові дані FVC були отримані у 57 пацієнтів. Середнє значення FVC_{%pred} у положенні сидячи становило 75% (див. рис.). До першого року подальшого спостереження хворі залишалися стабільними зі зміною FVC_{%pred} на 2%, при цьому зниження середніх показників протягом усіх наступних років становило 1,82–21,25% (порівняно з першим роком подальшого спостереження). Середній показник FVC_{%pred} значуще зменшився на четвертому та дев'ятому роках подальшого спостереження – на 3,88 і 14,93% відповідно порівняно з вихідним рівнем.

Прогресування FVC_{%pred} під час ФЗТ у більшості пацієнтів (83,5%) можна пояснити тяжкістю захворювання на початку лікування. Пацієнти з нижчим ступенем тяжкості хвороби Помпе показали помірно зниження FVC_{%pred} порівняно з такими із тяжчою формою патології на вихідному рівні.

Оцінка індивідуальних змін

Дослідники порівнювали дані кожного пацієнта на тлі ФЗТ у період подальшого спостереження із року в рік за трьома критеріями індивідуальних змін стану:

- поліпшення;
- стабілізація;
- погіршення.

При оцінці MRC_{%max} більшість хворих залишалися стабільними на першому році та у наступний період до дев'ятого року порівняно з вихідним рівнем (таблиця). При зіставленні MRC_{%max} за весь період дослідження у середньому в третині пацієнтів спостерігалось поліпшення стану, ще третина залишилися стабільними і у третині мало місце погіршення до дев'ятого року подальшого спостереження порівняно з початковим етапом дослідження.

При аналізі FVC_{%pred} поліпшення стану було відзначено у 30% пацієнтів, погіршення – у 24% та відсутність змін – у 46% на першому році подальшого спостереження порівняно з вихідним рівнем.

Оцінка 6MWT_{%pred} показала, що у 24% хворих виявлено поліпшення стану і 59% залишалися стабільними на першому році подальшого спостереження порівняно з початковим етапом дослідження. Протягом перших шести років подальшого спостереження >60% учасників мали стабільні значення порівняно з минулим роком.

Оцінка даних у довгостроковій перспективі

Оскільки під подальшим спостереженням перебувала невелика кількість пацієнтів за тривалості ФЗТ більш ніж 10 років, статистичний аналіз мав обмежену цінність. Оцінювання м'язової сили п'яти хворих віком до 12 років не показало суттєвих змін за сумарним балом MRC. У двох пацієнтів спостерігалось зниження середнього показника 6MWT_{%pred} на 12-му році порівняно з вихідним рівнем. У восьми учасників мало місце зменшення FVC_{%pred}.

Аналіз несприятливих явищ

Аналіз титру антитіл до GAA, проведений у 62,3% пацієнтів, показав варіювання від 0 до 204 800, причому в 27,5% – від 1:1000 до 1:10 000, у 10,1% – нижче 1:1000 і у 8,7% – вище 1:10 000. У дев'яти хворих зафіксовано 12 реакцій, пов'язаних з інфузією, дві з яких призвели до припинення ФЗТ без відновлення лікування. У всіх інших випадках ФЗТ було продовжено. Крім того, ще у шести учасників побічні ефекти були класифіковані як не пов'язані з ФЗТ.

Обговорення

Метою дослідження STIG було оцінити ефективність алглюкозидази альфа у пацієнтів із хворобою Помпе в довгостроковому періоді – від 3 до 14 років, оскільки на сьогодні є лише обмежені дані щодо тривалих курсів лікування протягом понад п'яти років. Використання FVC_{%pred} для показників 6MWT та FVC дозволило отримати достовірні значення незалежно від статі та віку.

За результатами, найкращий терапевтичний ефект ФЗТ на загальному рівні був зареєстрований згідно з 6MWT. Найбільш стійкий позитивний вплив ФЗТ спостерігався до сьомого року подальшого спостереження. М'язова сила залишалася стабільною протягом багатьох років, але згодом було відзначено її поступове зменшення. Щодо показника FVC мало місце виразне зниження із погіршенням після початку ФЗТ від 5 до 10 років.

Результати випробування K. Gutschmidt et al. (2021) відповідають отриманим в інших роботах із подібними чи коротшими періодами спостереження, а також даним дослідження за допомогою магнітно-резонансної томографії, що показують прогресивне збільшення фракції жирової тканини в м'язах пацієнтів на ФЗТ (Figueroa-Bonaparte et al., 2018). Позитивні ефекти відзначено протягом початкових етапів ФЗТ із вторинним зниженням у більшості пацієнтів, тобто у перші два місяці, перші 2–3 роки або перші 3–5 років (Nagura et al., 2019; Harlaar et al., 2019).

Також отримані результати є зіставними з даними французького реєстру хвороби Помпе, відповідно до яких було зафіксоване початкове поліпшення показників 6MWT із граничним значенням 2,2 року та значне покращання моторних функцій упродовж перших трьох років. У дослідженні французького реєстру хвороби Помпе при оцінці FVC виявлено найслабший ефект ФЗТ, подібний до даних

K. Gutschmidt et al. (2021), а саме зниження на 0,9% на рік. В іншому міжнародному дослідженні було показано стабілізацію функції легень на 0,17% за рік протягом 5-річного періоду спостереження (Semplicini et al., 2020).

Оцінка індивідуальних змін у досліджуваній популяції продемонструвала поліпшення значення MRC_{%max} порівняно з вихідним у третині пацієнтів. Близько 60% учасників мали стабільні або покращені показники 6MWT_{%pred} порівняно з вихідними протягом перших шести років на тлі ФЗТ. Довгострокові дані після семи років лікування залишаються невизначеними, оскільки було проаналізовано малу когорту хворих.

Щодо аналізу значення FVC_{%pred} – стабільний стан пацієнтів на ФЗТ було відзначено до шостого року. Згодом у більшості хворих мало місце зниження даного показника на 4%. Оскільки у загальній популяції пацієнтів із хворобою Помпе за природного перебігу передбачається зменшення FVC_{%pred} на 1–4,6% за рік, можна стверджувати, що у переважної частки досліджуваних учасників спостерігалися обмежені переваги ФЗТ (Lachmann, Schoer., 2013). У 18 хворих була потреба розпочати неінвазивну ШВЛ. Однак питання, чи така додаткова легенева терапія істотно сприяє стабілізації стану осіб із хворобою Помпе на пізній стадії під час ФЗТ, залишається відкритим.

Виявлено, що тривала терапевтична ефективність є найнижчою стосовно емоції легень, тому із часом хворі потребують додаткової ШВЛ. Тож оскільки дихальна недостатність є найчастішою причиною смерті при хворобі Помпе, важливо приділяти більшу увагу поліпшенню функції легень (Gungor et al., 2011).

Окрім того, результати поточного дослідження демонструють, що тяжкість захворювання на початку ФЗТ, імовірно, не чинить суттєвого впливу на загальний клінічний перебіг патології у хворих на тривалому лікуванні. Це узгоджується з даними довгострокового дослідження, отриманими у пацієнтів із хворобою Помпе на тлі ФЗТ (Harlaar et al., 2019).

Висновки

Результати дослідження STIG продемонстрували, що застосування алглюкозидази альфа як лікування першої лінії при хворобі Помпе є виправданим. Було показано початковий стабільний позитивний ефект ФЗТ на найважливіші клінічні наслідки та обмежену довгострокову користь щодо стабілізації стану пацієнтів на тлі ФЗТ. Також, як вважають дослідники, на основі отриманих даних можна дійти висновків, що ФЗТ добре переносилася протягом тривалого періоду спостереження а титри антитіл, найімовірніше, не впливали на відповідь пацієнтів на лікування.

Окрім того, автори зауважують, що дослідження було проведене у реальних умовах, завдяки чому було підтверджено важливість встановлення узгоджених міжнародних стандартів подальшого клінічного спостереження. Також необхідне проведення додаткових досліджень для забезпечення надійнішого довгострокового моніторингу стану пацієнтів із хворобою Помпе та покращення ефективності терапії.

Підготувала Олена Коробка