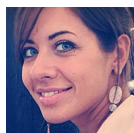


ARTICOLI ORIGINALI

Malattia di Fabry: ERT a confronto



Antonio Pisani, Bianca Visciano, Ivana Capuano, Antonello Mancini, **Eleonora Riccio**

Università Federico II, Cattedra di Nefrologia, Napoli

Abstract

Introduzione: La malattia di Anderson-Fabry è una patologia da accumulo lisosomiale, a trasmissione X-linked ed interessamento multiorgano, che colpisce principalmente cuore, reni e sistema cerebrovascolare. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) rappresenta la terapia causale della malattia: due differenti prodotti, Replagal (agalsidasi alfa) e Fabrazyme (agalsidasi beta), sono disponibili in commercio in Europa da almeno 10 anni. Nel Giugno 2009, a causa di una mancanza di rifornimento dell'agalsidasi beta, i pazienti in trattamento con Fabrazyme sono passati alla terapia con agalsidasi alfa.

Pazienti e metodi: Il nostro studio ha valutato gli effetti dello switch in 10 pazienti affetti da malattia di Fabry. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati relativi ai 48 mesi precedenti lo switch, in cui i pazienti ricevevano agalsidasi beta al dosaggio di 1.0 mg/kg ogni 2 settimane, e li abbiamo confrontati con i dati raccolti prospettivamente nei 20 mesi successivi allo switch, in cui i pazienti praticavano terapia con agalsidasi alfa al dosaggio di 0.2 mg/kg ogni 2 settimane.

Risultati: La funzione renale rimaneva stabile dopo lo switch; la massa cardiaca si riduceva significativamente con la terapia con agalsidasi beta ($p < 0.05$ vs pre-ERT) e restava immutata dopo lo switch; il dolore e lo score sullo stato di salute non si modificavano durante la terapia con agalsidasi alfa. Gli eventi avversi erano generalmente lievi e legati all'infusione.

Discussione: Lo switch da agalsidasi beta ad agalsidasi alfa è ben tollerato ed associato ad uno stato clinico stabile e ad una preservazione della funzione cardiaca e renale.

Parole chiave: malattia di Anderson-Fabry, risonanza Magnetica Cardiaca, switch, terapia enzimatica sostitutiva

A comparison of the therapeutic efficacy of two different enzyme treatments in Fabry's disease: from evidence in the literature to personal experience

INTRODUCTION: Anderson-Fabry disease (AFD) is a multiorgan X-linked lysosomal storage disease that particularly affects the heart, kidneys, and cerebrovascular system. Current treatment is with enzyme replacement therapy (ERT), using either beta-galactosidase ('Fabrazyme') or alpha-galactosidase ('Replagal'). From June 2009, it was recommended that patients switch to alpha-galactosidase due to a manufacturing shortage of beta-galactosidase. This study assesses the effect of switching to alpha-galactosidase on clinical outcomes in patients with AFD previously treated with beta-galactosidase.

PATIENTS AND METHODS: Ten patients (seven male, three female) with genetically confirmed AFD and at least 48 months' continuous data collected during treatment with beta-galactosidase 1 mg/kg every other week, were switched to alpha-galactosidase 0.2 mg/kg every other week for at least 20 months, with prospective clinical evaluations performed every 6 months. Pre-switch data was collected retrospectively from patient charts. Cardiac functional parameters were assessed using magnetic resonance imaging.

RESULTS: Results showed that renal function generally remained stable after the switch. Cardiac mass had already decreased significantly ($p < 0.05$ vs pre-ERT) after introduction of beta-galactosidase and remained unchanged after switching to alpha-galactosidase. Symptoms of pain and health status scores did not deteriorate during alpha-galactosidase therapy. Adverse events were mostly mild and infusion-related.

DISCUSSION: In conclusion, switching to alpha-galactosidase was generally well tolerated and associated with stable clinical status and preservation of both renal and cardiac function.

Key words: Anderson-Fabry disease, cardiac Magnetic Resonance, enzymatic replacement therapy, switch

Introduzione

La malattia di Anderson-Fabry è una patologia da accumulo lisosomiale a trasmissione X-linked causata da un difetto dell'enzima idrolitico alfa galattosidasi A (α -gal A). Il conseguente accumulo del substrato, globotriaosilceramide (GL-3) in cellule e tessuti dell'organismo dà luogo ad una patologia multisistemica [1] che colpisce prevalentemente i reni, il cuore ed il sistema cerebrovascolare, e che si associa a ridotta qualità e ridotta aspettativa di vita [2].

Dal 2001 sono disponibili in commercio in Europa ed in molti altri paesi [3], [4] due formulazioni di enzima alfa gal-A ricombinante per la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) della malattia di Fabry: agalsidasi alfa (Replagal[®], Shire Human Genetic Therapies AB, Danderyd, Svezia) ed agalsidasi beta (Fabrazyme[®], Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA) [5] (full text), [6] (full text). Numerosi trial clinici, studi osservazionali e di registro hanno fornito, per entrambe le formulazioni, alcune evidenze di sicurezza ed efficacia nel miglioramento dei sintomi della malattia, della massa cardiaca, della funzione renale e della qualità di vita [7] (full text)- [8] (full text). Ad oggi, però, non può essere tratta nessuna conclusione certa sul confronto tra i 2 farmaci, a causa della carenza di dati.

Evidenze disponibili

Confronto

Dati che mettano a confronto l'efficacia terapeutica dell'agalsidasi alfa rispetto all'agalsidasi beta sono piuttosto limitati, a causa del numero esiguo di trial randomizzati controllati, del ridotto numero di pazienti arruolati in questi studi, dei differenti criteri di inclusione utilizzati, dell'eterogeneità della malattia, della breve durata dei trial, delle differenze degli outcomes e delle dosi somministrate [9] (full text). Alcuni studi hanno dimostrato che i 2 enzimi ricombinanti presentano proprietà biochimiche identiche e sono paragonabili per composizione aminoacidica, attività specifica, stabilità ed uptake da parte di fibroblasti in coltura, mentre presentano alcune differenze nel tipo di glicosilazione e nell'uptake cellulare mediato dal recettore del mannosio-6-fosfato. Inoltre, i due farmaci sono prodotti diversamente e sono approvati per la somministrazione a dosi diverse [10] (full text). L'agalsidasi alfa è prodotta a partire da linee cellulari umane mediante attivazione genica [10] (full text), ed è somministrata mediante infusione endovenosa alla dose di 0.2 mg/kg a settimane alterne in 40 minuti circa, di solito in assenza di premedicazione di routine. L'agalsidasi beta è prodotta da cellule ovariche di criceto cinese mediante tecniche ricombinanti [10] (full text) ed è somministrata mediante infusione endovenosa alla dose di 1.0 mg/kg in circa 120 minuti, dopo premedicazione di routine (antipiretica e/o antistaminica).

Ad oggi, studi *in vitro* e su topi non hanno dimostrato differenze significative tra i due farmaci. Tuttavia, in contrasto con i dati di laboratorio, alcuni dati clinici hanno evidenziato la presenza di alcune differenze tra le due preparazioni enzimatiche [11], [12].

Sono stati recentemente pubblicati due studi di confronto dell'efficacia dell'agalsidasi beta rispetto all'agalsidasi alfa [9] (full text), [13]: nel primo [9] (full text), un trial randomizzato controllato *open label* su 34 pazienti affetti da malattia di Fabry, i due farmaci sono stati somministrati allo stesso dosaggio (0,2 mg/kg ogni 2 settimane), e non sono state riscontrate differenze nei 2 gruppi per tutti gli *endpoints* valutati, come variazione della massa ventricolare sinistra dopo 12 e 24 mesi, occorrenza di fallimento terapeutico (definito come progressione della malattia cardiaca, renale o cerebrale), variazioni del filtrato glomerulare, dolore, comparsa di anticorpi anti-agalsidasi e variazione dei livelli plasmatici ed urinari di globotriaosilceramide (GL-3). Nel secondo studio, invece, sono stati analizzati 52 pazienti dopo 12 mesi di trattamento con un dosaggio di 0.2 mg/kg di agalsidasi alfa o beta, o con un dosaggio di 1.0 mg/kg di agalsidasi beta [13]. Il trattamento con 1.0 mg/kg di agalsidasi beta si è mostrato in grado di ridurre i livelli urinari di GL-3 e la massa ventricolare sinistra, mentre non aveva impatto sulla funzione renale. Infine, la *Canadian Fabry Disease Initiative* è un ampio trial randomizzato controllato della durata di 10 anni, che è stato avviato per raccogliere dati nazionali multicentrici sulla storia naturale della malattia e sull'efficacia comparativa dell'agalsidasi alfa e beta in pazienti *na?ve* affetti da malattia di Fabry [14]. Dati preliminari relativi ai 244 pazienti arruolati non hanno evidenziato differenze significative dopo 3 anni di trattamento con le due forme di agalsidasi.

Switch

Nel giugno 2009, una contaminazione virale nel processo di produzione di Fabrazyme ha condotto ad una mancanza globale di rifornimento su scala mondiale di agalsidasi beta [15]. La mancanza di Fabrazyme rese necessario, dopo un periodo di tempo di trattamento a dosi ridotte, come raccomandato dalla European Medicin Agency (EMA) lo *switch* di molti pazienti al trattamento con Replagal [16], [17]. Questo ha permesso di valutare le modificazioni dello stato clinico e degli effetti avversi nel passaggio da una all'altra terapia sostitutiva. Tuttavia i dati sull'effetto dello *switch* tra le due terapie sono limitati ad uno studio osservazionale su 11 pazienti giapponesi [18] e ad un sottogruppo di 20 pazienti di uno studio di coorte retrospettivo tedesco [5] (full text). Nel primo studio, Tsuboi *et al.* [18] hanno evidenziato una stabilità a 12 mesi di funzione renale, massa cardiaca, e qualità di vita in 11 pazienti passati da agalsidasi beta ad agalsidasi alfa. Nel secondo, Smid *et al.* [5] (full text) hanno dimostrato che l'incidenza di eventi clinici per persona per anno osservati dall'inizio della terapia con agalsidasi beta era sovrapponibile all'incidenza di eventi clinici osservati durante il periodo di *switch* di terapia. Inoltre, la funzione renale ed il dolore non si modificavano significativamente dopo lo *switch*, mentre la qualità di vita migliorava nelle donne e si osservava un aumento significativo dei livelli di GL-3 negli uomini.

La nostra esperienza

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'effetto dello *switch* da agalsidasi beta ad agalsidasi alfa sulla funzione renale, sui parametri cardiaci (valutati mediante RM), sullo stato di salute, sul dolore e sugli eventi avversi in pazienti affetti da malattia di Anderson-Fabry confrontando i dati retrospettivi in corso di trattamento con agalsidasi beta con dati prospettici durante i 20 mesi di trattamento con agalsidasi alfa.

Pazienti e metodi

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale monocentrico condotto presso l'Università Federico II di Napoli, su pazienti affetti da malattia di Fabry passati dal trattamento con agalsidasi beta a quello con agalsidasi alfa. I dati relativi al periodo durante il quale i pazienti hanno ricevuto agalsidasi beta sono stati raccolti retrospettivamente, mentre i dati raccolti al tempo in cui i pazienti sono stati sottoposti a switch ad agalsidasi alfa e in corso di trattamento con agalsidasi alfa sono stati raccolti prospettivamente. Lo studio è stato condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal comitato etico istituzionale. Tutti i pazienti inclusi nella popolazione di studio hanno fornito consenso informato scritto.

Pazienti

Criteri di inclusione nello studio sono stati: diagnosi geneticamente confermata di malattia di Anderson-Fabry, almeno 48 mesi di dati continui durante il trattamento con agalsidasi beta al dosaggio di 1 mg/kg ogni 2 settimane (ossia precedente allo *switch*), lo *switch* ad agalsidasi alfa dopo l'inizio della mancanza di agalsidasi beta, e il consenso informato scritto. Criteri di esclusione sono stati i seguenti: trattamento con agalsidasi beta ad una dose diversa da quella raccomandata per un periodo > di 12 mesi prima dello studio o l'uso di farmaci sperimentali nei 30 giorni precedenti l'ingresso nello studio.

Trattamenti

I pazienti che ricevevano agalsidasi beta ad un dosaggio di 1 mg/kg ogni due settimane per un minimo di 48 mesi sono stati sottoposti, senza alcun periodo di *crossover* o di intervallo, a switch ad agalsidasi alfa al dosaggio di 0.2 mg/kg ogni due settimane, secondo le indicazioni della casa farmaceutica produttrice. I pazienti hanno ricevuto agalsidasi alfa per un minimo di 20 mesi. Il pretrattamento con un antistaminico e/o ibuprofene rendeva possibile minimizzare le reazioni associate all'infusione (IAR). Erano permessi trattamenti concomitanti come gli antipertensivi.

Raccolta dati ed endpoint dello studio

Gli *endpoint* dello studio comprendevano: funzione renale, specifici parametri cardiaci, sintomi dolorosi e lo stato di salute del paziente. Le seguenti valutazioni cliniche sono state effettuate all'inizio dello studio, dopo 48 mesi di ERT con agalsidasi beta, e di nuovo dopo 20 mesi di ERT con agalsidasi alfa: 1) esame fisico, esami biochimici, ematologici ed urinari di routine; 2) creatininemia e velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) media stimata, espressa con la formula CKD/EPI [19] ([full text](#)); 3) proteinuria (rapporto proteine/creatinina urinaria); 4) elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG); 5) è stata usata la Risonanza Magnetica cardiaca (cRM) per determinare la massa del ventricolo sinistro (VS), lo spessore della parete del VS e la frazione di eiezione del VS (FE); 6) stato di salute, valutato mediante la *Short Form-36* (SF-36); e 7) dolore, valutato con lo *short form McGill pain questionnaire*. È stato registrato l'uso concomitante di farmaci, inclusi antidolorifici ed antipertensivi. Inoltre, l'attività enzimatica dell'alfa-gal-A è stata valutata alla diagnosi [20].

I dati relativi al trattamento con agalsidasi beta per i 48 mesi precedenti lo *switch* della terapia sono stati ottenuti retrospettivamente dalle cartelle cliniche dei pazienti. I dati retrospettivi includevano tutti gli *endpoint* sopradescritti per la parte prospettica dello studio e, inoltre, sono stati registrati i risultati dell'esame fisico e della cRM prima del trattamento con agalsidasi beta.

Tecniche e analisi cRM

Le valutazioni cRM sono state effettuate prima della ERT, dopo 48 mesi di agalsidasi beta (prima dello *switch*), e dopo 20 mesi di agalsidasi alfa, usando un sistema RM di 1.5 Tesla (Gyrosan Intera, Philips Medical System, Best, Paesi Bassi) dotato di gradienti ad alta performance (la massima ampiezza del gradiente 30 mT/m, massimo grado di rotazione 150 mT/m/ms). Le immagini sono state acquisite con una bobina in fase cardiaca a 5- elementi usando un metodo a vettore cardiografico per il *gating* ECG e respiratorio. Dopo aver effettuato una prima scansione, sono state acquisite immagini del VS in asse lungo e in proiezione asse lungo orizzontale a 4-camere usando una sequenza *breath-holding 2D balanced turbo field echo multiphase-multislice* (TR/effective TE, 2.8/1.4; matrice, 160X256; spessore della fetta, 10-mm; angolo di rotazione, 50°); successivamente, abbiamo ottenuto immagini biventricolari in asse corto usando 9-10 fette dall'apice alla base del ventricolo sinistro per valutarne la massa. Il tempo di acquisizione totale è stato di 25-30 minuti per ogni valutazione.

L'elaborazione è stata effettuata su una postazione dedicata (Viewforum, Philips Medical System, Best, Paesi Bassi). Lo spessore della parete del VS è stato misurato a livello del setto mediano. L'analisi della massa del VS è stata effettuata scegliendo la fetta con il maggiore diametro cardiaco dell'acquisizione *2D-balanced turbo field echo multiphase-multislice* in asse corto biventricolare; successivamente, i limiti di endocardio ed epicardio sono stati tracciati manualmente, includendo attentamente i muscoli papillari, su ogni immagine tele-diastolica ed tele-sistolica per ciascuna delle 9-10 fette. È stato valutato l'enhancement tardivo del gadolinio (LGE), alla ricerca di aree di fibrosi miocardica, sebbene non fosse tra gli obiettivi dello studio, e solo in due casi si sono osservate tali sequenze RM addizionali. In particolare, è stato iniettato per via endovenosa un mezzo di contrasto a base di gadolinio disponibile in commercio, gadodiamide (gadopentetato dimeglumina - Magnevist, Schering AG, Berlino, Germania; 0.15 mmol/kg), alla dose di 0.1 mmol/kg di peso corporeo e, 10-15 minuti dopo la somministrazione, è stata acquisita una sequenza *segmented inversion-recovery fast-gradient echo*. Le immagini per la valutazione dell'LGE sono state acquisite in multiple prospettive dell'asse corto identiche a quelle ottenute mediante RM cardiaca. Infine, è stata effettuata una stima visiva dell'LGE del VS con immagini in asse lungo, orizzontale e verticale, e in asse corto.

Sicurezza

La sicurezza dell'agalsidasi alfa è stata valutata registrando tutti gli eventi avversi (AE), la loro severità e la loro correlazione con il farmaco in studio.

Analisi statistica

I dati sono espressi come media \pm deviazione standard (SD). Sono state analizzate le differenze nei parametri del VS tra il trattamento pre-ERT e agalsidasi beta, e tra agalsidasi beta e alfa usando il test *t-Student* per dati appaiati. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0.05$.

Risultati

Pazienti

Di 14 pazienti con malattia di Fabry che ricevevano agalsidasi beta presso la nostra struttura, 10 sono sottoposti a switch ad agalsidasi alfa, 2 hanno scelto di ridurre la dose di agalsidasi beta (0.3 mg/kg ogni due settimane) e 1 paziente ha interrotto la ERT. Dieci pazienti (età media \pm SD = 44 \pm 5 anni) con malattia di Fabry geneticamente confermata obbe-

divano ai criteri di inclusione dello studio e sono stati arruolati (sette maschi, tre femmine) nella parte prospettica dello studio. In tutti i pazienti inclusi nello studio è stata identificata una mutazione/delezione causale.

Funzione renale

La funzione renale, valutata attraverso i livelli sierici di creatinina e l'eGFR, è rimasta stabile sia nei maschi che nelle femmine nei 20 mesi dopo lo switch (Tabella 1). I valori individuali dell'eGFR hanno confermato questo risultato; nessun paziente, infatti, ha mostrato cambiamenti clinicamente significativi nell'eGFR dopo lo switch (Tabella 2). All'inizio della valutazione, l'eGFR era normale ($eGFR \geq 90$ ml/min/1.73 m²) in 8 dei 10 pazienti, ed è rimasto tale durante i 20 mesi di follow-up. Due pazienti presentavano livelli elevati di creatinina sierica all'inizio dello switch, ma tali livelli non sono peggiorati con il trattamento con agalsidasi alfa (dati non mostrati). La mediana del rapporto proteine/creatinina urinaria era 0.96 mg proteine/mMol creatinina pre-ERT, 0.36 dopo 48 mesi di terapia con agalsidasi beta (prima dello switch), e 0.38 dopo 20 mesi di terapia con agalsidasi alfa, indicando una stabilizzazione dell'escrezione urinaria di proteine. I dati individuali mostrano che i pazienti che presentavano un aumento nell'escrezione urinaria di proteine avevano al baseline una proteinuria relativamente alta (dati non mostrati).

Parametri di funzione cardiaca

La funzione cardiaca (valutata come frazione di eiezione del VS [FE]) è rimasta immutata dopo lo switch da agalsidasi beta ad agalsidasi alfa (Tabella 1); i valori della FE pre-ERT non sono cambiati significativamente dopo la terapia con agalsidasi beta o alfa. L'indice di massa e lo spessore di parete del VS si sono ridotti significativamente ($p < 0.05$) rispetto ai valori pre-ERT dopo 48 mesi di trattamento con agalsidasi beta, come mostrato in Tabella 1. Tali riduzioni sono state mantenute quando i pazienti sono stati sottoposti a switch ad agalsidasi alfa, poiché non c'erano differenze significative in tali parametri dopo 20 mesi di trattamento con agalsidasi alfa in confronto ai valori dopo 48 mesi di terapia. Le variazioni individuali nei parametri di funzione del ventricolo sinistro misurati al baseline, dopo 48 mesi di

Tabella 1. End-point dello studio prima della ERT, dopo 48 mesi di trattamento con agalsidasi beta e dopo 20 mesi di trattamento con agalsidasi alfa. I dati sono espressi come media \pm SD.

	Pre-ERT	48 mesi dopo agalsidasi beta	20 mesi dopo agalsidasi alfa
Funzione renale			
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	92.4 \pm 13.1	91.3 \pm 14.9	90.3 \pm 17.5
eGFR mediano (range) (ml/min/1.73 m ²)	98 (67-100)	97.5 (60-100)	96 (60-100)
Proteinuria			
Rapporto proteine/creatinina urinaria	0.96 \pm 0.29	0.36 \pm 0.14	0.38 \pm 0.07
Parametri cardiaci			
Massa del ventricolo sinistro (g/m ²)	106 \pm 32	73 \pm 24 ^{a,b}	70 \pm 24
Spessore della parete del VS (mm)	16 \pm 4	13 \pm 4 ^{a,b}	13 \pm 3
FE del VS ^c (%)	63 \pm 4	65 \pm 6	64 \pm 6

eGFR: filtrato glomerulare; VS: ventricolo sinistro; FE: frazione di eiezione; SD: deviazione standard

^a $p < 0.05$ vs baseline

^b $p > 0.05$ vs agalsidasi alfa

^c $p > 0.05$ baseline vs agalsidasi beta vs agalsidasi alfa

terapia con agalsidasi beta e dopo 20 ± 3 mesi di terapia con agalsidasi alfa sono mostrati in Tabella 3.

Non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra l'età dei pazienti e la variazione nei parametri di funzione del VS ($p > 0.05$) con agalsidasi beta o con agalsidasi alfa.

Cinque pazienti maschi hanno mostrato segni di ipertrofia del VS (LVH) prima dell'inizio della ERT con agalsidasi beta. La LVH è migliorata dopo 48 mesi di terapia con agalsidasi alfa, ed è rimasta stabile dopo 20 mesi di ERT con agalsidasi alfa. La Figura 1 non mostra alcuna variazione di spessore della parete e della massa del VS, tra la fase 2 e 3 dello studio in un paziente maschio di 50 anni affetto da malattia di Fabry.

Tabella 2. Filtrato glomerulare dei pazienti (GFR ml/min/1.73 m²) al baseline e dopo 48 mesi di trattamento con agalsidasi beta e dopo 20 mesi di trattamento con agalsidasi alfa.

Pazienti	Pre-ERT	Dopo 48 mesi di agal-beta	Dopo 20 mesi di agal-alfa
1	100	100	98
2	68	68	65
3	67	60	60
4	100	100	100
5	98	98	96
6	98	96	95
7	97	97	97
8	98	96	96
9	98	98	96
10	100	100	100

Tabella 3. Parametri funzionali del ventricolo sinistro misurati al baseline (1), dopo 48 mesi di terapia con agalsidasi beta (2) e dopo 20 ± 3 mesi di terapia con agalsidasi alfa (3).

Pz (n=10)	Età/Sesso	LVMI (g/m ²)	LVMI (g/m ²)	LVMI (g/m ²)	LVWT (mm)	LVWT (mm)	LVWT (mm)
Time point		1	2	3	1	2	3
1	56/M	167	113	92	21	15	15
2	43/M	82	70	64	15	15	13
3	44/M	77	55	53	15	10	12
4	43/F	147	111	116	22	22	20
5	38/F	93	62	64	15	11	13
6	40/M	66	71	54	13	9	10
7	41/M	98	75	64	12	10	10
8	50/M	121	50	52	15	14	13
9	40/F	85	41	42	14	12	11
10	48/M	124	86	96	14	12	15

LVMI: indice di massa del ventricolo sinistro; LVWT: spessore di parete del ventricolo sinistro.

Qualità di vita

Per la maggioranza delle parti del questionario SF-36, non c'erano differenze negli punteggi medi dopo trattamento con agalsidasi alfa confrontata con il periodo pre-switch (dati non mostrati). Non è stata evidenziata alcuna variazione dopo 20 mesi al *Physical Functioning*, *Role Emotional*, *Body Pain*, e *Standardized Physical Component Scale*.

Dolore

Lo score medio relativo al dolore è migliorato durante la ERT con agalsidasi beta e non si sono osservati peggioramenti durante il trattamento con agalsidasi alfa (dati non inclusi). Dei 10 pazienti, 8 non presentavano dolore allo *switch* e rimanevano liberi dal dolore durante il trattamento con agalsidasi alfa; 2 pazienti presentavano dolore al momento dello *switch*, e poi migliorarono lievemente durante il periodo di ERT con agalsidasi alfa.

Tollerabilità

Non ci sono dati relativi a fibrillazione atriale, battiti ventricolari prematuri, tachiaritmia, insufficienza cardiaca, o altri eventi avversi cardiaci sviluppati entro 24 h dalla somministrazione della ERT, per ogni infusione somministrata durante i 20 mesi di ERT con agalsidasi alfa. Sei pazienti hanno sviluppato almeno un AE durante il trattamento con agalsidasi alfa. La maggior parte degli AE sono stati modesti e non correlati al trattamento. I più comuni eventi avversi correlati alla terapia sono state le IAR, consistenti in brividi, sensazioni di variazione della temperatura, febbre, nausea, mal di testa, vomito, *flushing*, rinite, prurito, e sonnolenza. La maggior parte delle IAR sono state modeste, e il numero totale di pazienti che hanno presentato una IAR si è marcatamente ridotto nel tempo (dati non mostrati). Nessun AE maggiore è stato osservato durante il trattamento con agalsidasi beta.

Discussione

La funzione renale e cardiaca, il dolore e lo stato di salute sono rimasti invariati nei 10 pazienti affetti da malattia di Fabry passati dalla ERT con agalsidasi beta a quella con agalsidasi alfa per 20 mesi, suggerendo che i pazienti hanno mantenuto una stabilità della malattia. Lo *switch* nel trattamento è stato in generale ben tollerato.

Tali risultati confermano ampiamente quelli riportati da Tsuboi *et al.* in uno studio simile su 11 pazienti giapponesi affetti da malattia di Fabry [18]. Le loro evidenze ecocardiografiche suggerivano un miglioramento dell'indice di massa e dello spessore di parete del VS dopo 12 mesi di trattamento con agalsidasi alfa paragonato al trattamento con agalsidasi beta [18]. Inoltre, i nostri risultati sono in accordo con uno studio di coorte retrospettivo, che ha mostrato assenza di eventi clinici (inclusi eventi neurologici, renali e cardiaci) in 20 pazienti

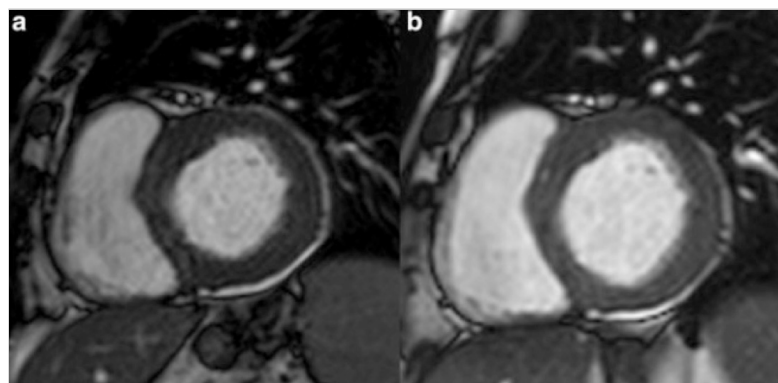


Figura 1. Asse corto del ventricolo sinistro visto in un uomo di 50 anni affetto da malattia di Fabry, che evidenzia l'assenza di modifiche dell'indice di massa e dello spessore di parete del ventricolo sinistro dopo 48 mesi di ERT con agalsidasi beta (a: 50 g/m^2 , 14 mm) e 20 mesi di terapia con agalsidasi alfa (b: 52 g/m^2 , 14 mm).

sottoposti a switch ad agalsidasi alfa (18 dopo aver assunto una dose ridotta di agalsidasi beta) e in 15 pazienti in terapia con dosi ridotte di agalsidasi beta [5] (full text).

La maggior parte degli studi precedenti che indagavano gli effetti della ERT (agalsidasi beta o agalsidasi alfa) sui parametri di funzione cardiaca riportavano un miglioramento di questi dopo l'inizio della ERT [21] (full text), [13]. I nostri risultati sono in accordo con la maggior parte di tali studi, ovvero, la massa e lo spessore di parete del VS si sono ridotti significativamente rispetto ai valori pre-ERT dopo l'inizio della terapia con agalsidasi beta (dati retrospettivi; vedi Tabella 1). In particolare, Eng *et al.* [8] (full text) hanno dimostrato in uno studio controllato con placebo, a doppio cieco, che l'agalsidasi beta (1 mg/kg) era in grado di rimuovere i depositi di GL-3 nelle cellule endoteliali del miocardio. Inoltre, Weidemann *et al.* hanno suggerito che la rimozione di GL-3 da parte dell'agalsidasi beta conduce alla regressione dell'ipertrofia del VS, che era documentata dall'ecocardiografia e confermata dalla RM [22] (full text). Il trattamento prolungato con dosi adeguate di enzima è di particolare importanza poiché uno studio *in vitro* ha dimostrato che una percentuale relativamente limitata di enzima somministrato raggiunge il compartimento cardiaco [23]. Tsuboi *et al.* [18], hanno evidenziato che i pazienti passati da agalsidasi beta ad alfa presentavano un aumento dei livelli plasmatici di GL-3, ma non erano sottoposti a valutazione dei livelli miocardici di GL-3; tuttavia, tutti i pazienti, presentavano una riduzione della massa del VS dopo lo switch.

È stata ampiamente dimostrata l'efficacia della terapia con inibitori dell'enzima di conversione (ACEi) e antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) in combinazione con la ERT per la riduzione della proteinuria nei pazienti affetti da malattia di Fabry [24] (full text). Nel nostro studio, sette pazienti assumevano ACEi e/o ARB, per lo più iniziati in concomitanza dell'inizio della ERT. Abbiamo attribuito la riduzione significativa della proteinuria e del rapporto proteine/creatinina urinaria osservata nel corso della terapia all'uso concomitante di ACEi/ARB e ERT. Inoltre, non abbiamo valutato lo sviluppo di anticorpi IgG o IgE contro l'agalsidasi alfa o beta, sebbene non sia previsto che lo switch prevenga la formazione di anticorpi IgG o la comparsa di eventi avversi a causa di cross-reattività completa [25].

Il nostro studio presenta alcuni limiti, quali il numero di pazienti relativamente esiguo ed il periodo relativamente breve dello switch. In accordo con il *ClinicalTrials.gov*, è in corso negli USA uno switch-study (NCT01268241) con un arruolamento programmato di 200 pazienti [26].

In conclusione, abbiamo dimostrato che lo switch da agalsidasi beta ad alfa, i due prodotti attualmente disponibili per il trattamento dei pazienti con malattia di Fabry, non determina significative variazioni dei parametri di funzione renale o cardiaca, dei sintomi dolorosi o dello stato di salute, e che è stato in generale ben tollerato. I pazienti sono riusciti a mantenere la malattia clinicamente stabile dopo lo switch al trattamento a lungo termine con agalsidasi alfa.

Dichiarazione di conflitto di interessi: Nessun autore in nessun momento ha ricevuto pagamento o servizi da una terza parte per nessun aspetto dell'articolo sottoscritto e non ha nulla da dichiarare.

Dettagli di finanziamento: Gli autori dichiarano di non aver ricevuto supporti economici per la pubblicazione del lavoro, confermano l'indipendenza dagli sponsor, e dichiarano che il contenuto dell'articolo non è stato influenzato dagli sponsor.

Dettagli dell'approvazione etica e consenso del paziente: Lo studio è stato condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal comitato etico istituzionale. Tutti i pazienti inclusi nella popolazione di studio hanno fornito il consenso informato scritto.

Bibliografia

- [1] Brady RO, Gal AE, Bradley RM et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *The New England journal of medicine* 1967 May 25;276(21):1163-7
- [2] Zarate YA, Hopkin RJ Fabry's disease. *Lancet* 2008 Oct 18;372(9647):1427-35
- [3] European Medicines Agency. Fabrazyme®—summary of product characteristics.
- [4] <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/replagal/replagal.htm>
- [5] Smid BE, Rombach SM, Aerts JM et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet journal of rare diseases* 2011 Oct 31;6:69 (full text)
- [6] Germain DP, Waldek S, Banikazemi M et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 May;18(5):1547-57 (full text)
- [7] Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009 Jul;24(7):2102-11 (full text)
- [8] Eng CM, Guffon N, Wilcox WR et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *The New England journal of medicine* 2001 Jul 5;345(1):9-16 (full text)
- [9] Vedder AC, Linthorst GE, Houge G et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PloS one* 2007 Jul 11;2(7):e598 (full text)
- [10] Lee K, Jin X, Zhang K et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology* 2003 Apr;13(4):305-13 (full text)
- [11] Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle & nerve* 2003 Dec;28(6):703-10
- [12] van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochimica et biophysica acta* 2011 Jan;1812(1):70-6
- [13] Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Molecular genetics and metabolism* 2008 Jul;94(3):319-25
- [14] Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG et al. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Molecular genetics and metabolism* 2010 Apr;99(4):367-73
- [15] 17. European Medicines Agency (2009) Questions and answers on the shortages of Cerezyme and Fabrazyme. In: Questions and answers on the shortages of Cerezyme and Fabrazyme. European Medicines Agency
- [16] European Medicines Agency (2010) Assessment report for Fabrazyme agalsidase beta. In: Assessment report for Fabrazyme agalsidase beta. European Medicines Agency
- [17] European Medicines Agency (2010) European Medicines Agency reviews treatment recommendations for Fabrazyme. In: European Medicines Agency reviews treatment recommendations for Fabrazyme. European Medicines Agency
- [18] Tsuboi K, Yamamoto H Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2012 Sep;14(9):779-86
- [19] Rombach SM, Baas MC, ten Berge IJ et al. The value of estimated GFR in comparison to measured GFR for the assessment of renal function in adult patients with Fabry disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 Aug;25(8):2549-56 (full text)
- [20] Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ et al. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotas and heterozygotas. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1973 Feb;81(2):157-71
- [21] Weidemann F, Breunig F, Beer M et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *European heart journal* 2005 Jun;26(12):1221-7 (full text)
- [22] Weidemann F, Breunig F, Beer M et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003 Sep 16;108(11):1299-301 (full text)
- [23] Ioannou YA, Zeidner KM, Gordon RE et al. Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of alpha-galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice. *American journal of human genetics* 2001 Jan;68(1):14-25
- [24] Warnock DG, Daina E, Remuzzi G et al. Enzyme replacement therapy and Fabry nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Feb;5(2):371-8 (full text)
- [25] Linthorst GE, Germain DP, Hollak CE et al. Expert opinion on temporary treatment recommendations for Fabry disease during the shortage of enzyme replacement therapy (ERT). *Molecular genetics and metabolism* 2011 Jan;102(1):99-102
- [26] ClinicalTrials.gov. (2012) The efficacy and safety of switch between agalsidase beta to agalsidase alfa for enzyme replacement in patients with Anderson-Fabry disease (SWITCH). In: The efficacy and safety of switch between agalsidase beta to agalsidase alfa for enzyme replacement in patients with Anderson-Fabry disease (SWITCH)