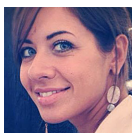


IN DEPTH REVIEW

Terapia enzimatica sostitutiva in pazienti con malattia di Fabry



Eleonora Riccio, Ivana Capuano, Bianca Visciano, Cristina Marchetiello, Fortunato Petrillo, Antonio Pisani

Università Federico II, Cattedra di Nefrologia, Napoli

Abstract

La malattia di Anderson-Fabry è una patologia da accumulo lisosomiale legata al cromosoma X, dovuta ad un difetto dell'enzima alfa galattosidasi A, che provoca accumulo di globotriaosilceramide in cellule e tessuti dell'organismo, responsabile di una patologia multisistemica. Nel fenotipo classico il coinvolgimento cardiaco, renale e del sistema nervoso centrale hanno come risultato una ridotta aspettativa di vita. La corrente terapia causale per la malattia di Fabry è la terapia enzimatica sostitutiva (ERT): due differenti prodotti, Replagal (agalsidasi alfa) e Fabrazyme (agalsidasi beta), sono disponibili in commercio in Europa da almeno 10 anni e sono entrambi indicati per la terapia a lungo termine. Infatti, studi clinici, studi osservazionali e dati dei registri hanno fornito evidenza di sicurezza ed efficacia della ERT nell'indurre miglioramento della qualità di vita globale dei pazienti trattati e nel modificare la progressione del coinvolgimento d'organo. Pochi dati sono disponibili ad oggi sul confronto tra i due trattamenti e sul decorso clinico della malattia. Questo articolo riesamina l'evidenza di efficacia clinica delle due preparazioni enzimatiche disponibili e pone l'attenzione sulle prospettive emergenti di trattamento.

Parole chiave: Malattia di Fabry, Terapia enzimatica sostitutiva

Abstract

Anderson-Fabry disease is a hereditary X-linked lysosomal storage disorder caused by a deficiency of the lysosomal enzyme alpha galactosidase A. It results in the accumulation of the glycosphingolipid globotriaosyl ceramide (Gb3) in different cells and organs, resulting in a multi-system pathology including end organ failure. Patients with Fabry disease present clinically with cardiac, renal and neurological involvement; both life expectancy and quality of life are severely compromised. The current causal treatment for Fabry disease is enzyme replacement therapy (ERT), available since 2001. The two recombinant preparations available for ERT are agalsidase alfa (Replagal) and agalsidase beta (Fabrazyme). They have both been showed to have positive effect on kidney and heart, on the symptoms of pain and quality of life. Few data to date are available on comparison of the two preparations of ERT. This article reviews evidence of the literature and shows our personal experience about the safety and efficacy of ERT.

Introduzione

La malattia di Fabry (MF) è un disordine legato al cromosoma X, in cui mutazioni del gene GLA determinano un deficit dell'enzima α -galattosidasi A (α -Gal A) e conseguente progressivo accumulo lisosomiale dei glicosfingolipidi (GL) non degradati, principalmente globotriaosilceramide (Gb3), in cellule e tessuti dell'organismo. Nel fenotipo classico il coinvolgimento cardiaco, renale e del sistema nervoso centrale hanno come risultato una ridotta

aspettativa di vita [1], [2] (full text), [3]. I segni e i sintomi iniziali della MF insorgono durante l'infanzia e l'adolescenza e includono tipicamente crisi dolorose neuropatiche, angiocheratomi, ipoidrosi e problemi gastrointestinali, tra cui diarrea, costipazione, dolori addominali, nausea e vomito. Il maggior coinvolgimento d'organo tipicamente ha un esordio clinico tra i 20 e i 30 anni. Il danno renale si presenta pressochè in tutti i maschi affetti da MF, con proteinuria moderata seguita da una riduzione progressiva del filtrato glomerulare (FG), fino al raggiungimento della fase dialitica (ESRD – End Stage Renal Disease), intorno ai 40 anni [2] (full text). La malattia cardiaca, che comprende lo sviluppo progressivo di ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), ispessimento valvolare e anomalie della conduzione, è anch'essa comune [3]. L'ictus è frequente con una prevalenza maggiore del 7% nei registri dei pazienti Fabry [4] (full text). Le patologie d'organo sono progressive e sono le principali cause di morbilità e di morte precoce nei pazienti con MF [2] (full text), [4] (full text). Il coinvolgimento d'organo comporta anche una significativa riduzione della qualità di vita con un'aspettativa di vita ridotta di circa 15-20 anni [5].

Fino all'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva (ERT), il trattamento della MF era basato solo su terapie sintomatiche. La ERT è divenuta disponibile nel 2001 e i suoi effetti positivi a breve termine sui diversi organi sono stati dimostrati in numerosi lavori [5], [6] (full text), [7] (full text).

ERT

Due distinte proteine ricombinanti sono disponibili per il trattamento sostitutivo dei pazienti Fabry: l'agalsidasi alfa (Replagal®; Shire Human Genetic Therapies, Dublin, Ireland) e l'agalsidasi beta (Fabrazyme®; Genzyme Corporation, Cambridge, MA). Numerosi studi hanno mostrato che i due enzimi ricombinanti possiedono identiche proprietà biochimiche e sono paragonabili per composizione aminoacidica, attività specifica, stabilità e uptake da parte di fibroblasti in coltura, e presentano alcune differenze nel tipo di glicosilazione e nell'uptake cellulare mediato dal recettore del mannosio-6-fosfato [8], [9]. Sia l'agalsidasi alfa che l'agalsidasi beta contengono α -gal A umana ricombinante, ma sono prodotte diversamente e sono approvate per la somministrazione a dosi diverse [10], [11] (full text). L'agalsidasi alfa è prodotta in una linea cellulare umana mediante attivazione genica [12] (full text), ed è somministrata in infusione endovenosa alla dose di 0,2 mg/kg a settimane alterne, di solito senza premedicazione di routine. L'agalsidasi beta è prodotta in cellule ovariche di criceto cinese mediante tecniche ricombinanti [12] (full text) ed è somministrata in infusione endovenosa alla dose di 1,0 mg/kg ogni 2 settimane, di solito previa premedicazione antipiretica e/o antistaminica.

Effetti della ERT sulla funzione d'organo

Rene

La malattia renale è una complicanza maggiore della MF. La sua presentazione avviene tipicamente con microalbuminuria o proteinuria con un'età d'esordio prima dei 7 anni e una prevalenza maggiore del 50% all'età di 35 anni [13] (full text). La ESRD, più comune nei maschi affetti, si presenta generalmente prima della quarta decade di vita [14] (full text). Nella maggior parte delle donne eterozigoti il GFR si riduce più lentamente rispetto agli uomini [3], e solo una minoranza progredisce verso la ESRD [14] (full text). La media della riduzione dell'eGFR negli uomini, riportata da Schiffmann et al. [3], è di -3 e -6.8 mL/min per 1.73 m² per anno in pazienti con un eGFR rispettivamente maggiore e minore di 60 mL/min per 1.73 m².

Effetti dell'agalsidasi alfa. Diversi studi hanno mostrato che la ERT con agalsidasi alfa induceva stabilizzazione della funzione renale in pazienti con malattia renale cronica agli stadi iniziali, e rallentamento della progressione della malattia renale rispetto ai controlli in pazienti con malattia renale cronica avanzata [15], [16] (full text), [17]. L'agalsidasi alfa al dosaggio di 0,2 mg/kg a settimane alterne è stata inizialmente valutata in un trial clinico randomizzato controllato in doppio cieco condotto su 26 adulti maschi con MF [15]. Dopo i primi 6 mesi di trattamento, la clearance della creatinina aumentava lentamente nei pazienti trattati con agalsidasi alfa, da $92,7 \pm 6,2$ mL/min/1,73 m² al tempo basale a $94,8 \pm 7,7$ mL/min/1,73 m² ($P = 0,02$) [15]. Risultati simili si sono osservati per il filtrato glomerulare stimato mediante clearance dell'inulina, sebbene i risultati non siano risultati statisticamente significativi [15]. Durante l'estensione a lungo termine di questo studio, la filtrazione glomerulare, stimata mediante il metodo a quattro variabili della Modification of Diet in Renal Disease usando misurazioni seriali della creatinina sierica [16] (full text), [18], non è cambiata significativamente in 20 pazienti adulti maschi con eGFR ≥ 60 mL/minuto/1,73 m² durante 4–4,5 anni di terapia con agalsidasi alfa. West e coll. [7] (full text) hanno recentemente unito i risultati renali del suddetto studio a quelli di altri due trial randomizzati controllati sull'agalsidasi alfa in pazienti maschi adulti. Durante un periodo di 6 mesi di trattamento con placebo, il GFR misurato con inulina o con un tracciante radiomarcato in 54 pazienti con GFR basale inferiore a 135 mL/min/1,73 m² si è ridotto in media di $7,0 \pm 32,9$ mL/min/1,73 m²/anno (media \pm DS). Durante 1–4,5 anni di agalsidasi alfa (media: $2,1 \pm 1,1$ anno), il declino del GFR è stato in media di $2,9 \pm 8,7$ mL/min/1,73 m²/anno ($n = 85$). Trentasei pazienti con un declino medio del GFR di 10,5 mL/min/1,73 m²/anno durante il periodo placebo, sono stati trasferiti ad agalsidasi alfa per almeno 12 mesi. Dopo lo switch, il GFR è rimasto stabile, riducendosi di soli 0,1 mL/min/1,73 m²/anno ($P = 0,097$ rispetto al placebo). L'agalsidasi alfa non ha mostrato effetti sulla proteinuria nel corso di questo studio. È importante sottolineare che in questo studio il riscontro di una proteinuria basale > 1 g/die è stata significativamente associata al declino continuo e rapido del GFR durante il trattamento con agalsidasi alfa.

In uno studio di 4 anni condotto su 36 donne con MF, l'eGFR è rimasto stabile nei pazienti con eGFR > 90 mL/minuto/1,73 m² o con eGFR basale compreso tra 30 e 60 mL/min/1,73 m² [19]. In pazienti con eGFR basale compreso tra 60 e 90 mL/min/1,73 m², l'eGFR medio è aumentato da $76,6 \pm 8,5$ (media \pm errore standard) al basale a $85,5 \pm 13,2$ dopo 1 anno ($P < 0,01$) ed è rimasto significativamente elevato. La proteinuria si è significativamente ridotta dopo 3 anni di terapia con agalsidasi alfa negli 11 pazienti con proteinuria basale > 300 mg/die.

Numerosi studi derivati dall'analisi dei pazienti registrati nel *Fabry Outcome Survey* hanno riportato che il trattamento con agalsidasi alfa stabilizza la velocità di filtrazione glomerulare sia nei pazienti maschi che nelle femmine affette da MF [17], [20], [21]. In 3 anni di trattamento, la variazione dell'eGFR per un grande numero di pazienti ($n=165$, di cui 115 maschi e 50 femmine) che hanno ricevuto l'agalsidasi alfa è stata di $-1,68$ mL/min/1,73 m²/anno per i pazienti con proteinuria basale $< 0,50$ g/24 h ($n=40$) e $-3,98$ mL/min/1,73 m²/anno per i pazienti con proteinuria basale $> 0,50$ g/24 h ($n=14$). Un recente studio del *Fabry Outcome Survey* descrive quanto osservato in pazienti trattati con agalsidasi alfa per 5 anni. Il declino annuale medio dell'eGFR è stato di $2,46$ mL/min/1,73 m² ($n=150$, maschi e femmine). Questi risultati suggeriscono che la progressione della malattia è correlata alla sua severità, dunque il trattamento precoce potrebbe potenzialmente fornire maggiore beneficio, in quanto sembra esistere un punto di non ritorno, dopo il quale la risposta alla

ERT è significativamente ridotta e l'insufficienza renale è più probabilmente irreversibile [22] (full text).

Effetti dell'agalsidasi beta. L'efficacia del trattamento sostitutivo con agalsidasi beta sulla funzione renale è stata valutata in due trial randomizzati controllati ed in studi *open-label*; in pazienti con normale eGFR al tempo basale, la funzione renale è rimasta stabile nei tre anni di trattamento con agalsidasi beta [23], [24], [25], mentre Germain e coll. [6] (full text) hanno riportato che l'eGFR si riduceva di circa 1,1 mL/minuto/1,73 m²/anno in 58 pazienti adulti con normale eGFR pre-trattamento trattati con agalsidasi beta per un periodo medio di 52,2 mesi. La proteinuria iniziale > 1 g/die era significativamente associata al progressivo declino dell'eGFR durante lo studio. La proteinuria media, inoltre, non ha subito variazioni durante lo studio. In uno studio randomizzato controllato in doppio cieco, il trattamento con agalsidasi beta è stato associato al ritardo di presentazione del primo evento clinico maggiore (evento composito renale, cardiaco o cerebrovascolare o morte). Sebbene la maggioranza degli eventi nei gruppi placebo ed agalsidasi beta fossero renali (ad esempio, l'aumento del 33% della creatinina sierica), non si è osservata alcuna variazione dell'eGFR medio, della creatinina sierica, o della proteinuria in nessun gruppo durante il periodo medio di studio di 18,5 mesi. I risultati di uno studio di Tahir et al. suggeriscono che un trattamento intensivo della proteinuria con ACE-inibitori (ACE-I) e/o sartanici (ARBs) possa migliorare la risposta renale all'agalsidasi beta nei pazienti con eGFR medio iniziale < 60 mL/min/1,73 m² [26] (full text). Un'estensione in aperto di uno studio clinico randomizzato controllato di fase 3 [6] (full text) e uno studio in doppio cieco di fase 4 [10] sull'impiego dell' agalsidasi beta alla dose di 1 mg/kg/2 settimane hanno dimostrato la risposta al farmaco era ridotta per pazienti con proteinuria > 1 g/24 h e eGFR iniziale più basso [6] (full text), [10].

Cuore

Manifestazioni cardiache comuni nella malattia di Fabry comprendono: ipertrofia ventricolare sinistra con conservata funzione sistolica, ma con disfunzione diastolica da modesta a moderata; malattia coronarica che causa angina pectoris e infarto acuto del miocardio; insufficienza mitralica dovuta all'accumulo valvolare di Gb3; anomalie della conduzione e aritmie; blocco atrio-ventricolare e intervallo P-R corto; morte cardiaca improvvisa associata all'accumulo di Gb3 a livello del sistema di conduzione atrio-ventricolare e insufficienza cardiaca congestizia diastolica. La prevalenza della LVH è massima all'età di 40 anni nei maschi e 60 anni nelle femmine [15]. In una review retrospettiva condotta su 279 pazienti maschi affetti e 168 femmine si è stimata la prevalenza di eventi cardiaci in epoca pre-ERT del 49% nei maschi e del 35% nelle femmine [2] (full text). In uno studio di coorte condotto su 26 pazienti affetti da malattia di Fabry da moderata ad avanzata si è valutato se la clearance cellulare di Gb3 è seguita da un beneficio a lungo-termine ed è stato messo in evidenza che la risposta alla ERT dipende dallo stadio del coinvolgimento d'organo pre-trattamento. Infatti, i pazienti con disfunzione renale prima dell'inizio della ERT sviluppano anche una ipertrofia cardiaca più severa, come dimostrato dalla riduzione dello spessore della parete ventricolare durante ERT solo se in assenza di disfunzione renale. Inoltre, in tale studio, solo in pazienti con disfunzione renale si sono verificati outcomes severi, quali necessità di emodialisi, infarto del miocardio, TIA, impianto di pacemaker e fibrillazione atriale [25]. D'altra parte, lo sviluppo di cardiomiopia in assenza di danno renale ha condotto alla scoperta della cosiddetta "variante cardiaca" [27] (full text).

Effetti dell'agalsidasi alfa. Un ridotto numero di studi e dati osservazionali hanno messo in evidenza che 0,6- 4,0 anni di trattamento con agalsidasi alfa portano ad un progressivo decremento dello spessore del setto interventricolare e ad una riduzione o stabilizzazione dell'indice di massa ventricolare sinistra (LVM) [15].

In un trial randomizzato controllato in doppio cieco è stata valutata l'efficacia e la sicurezza della ERT con agalsidasi alfa sulle manifestazioni cardiache di 15 maschi adulti affetti da MF. L'LVM misurato mediante RMN è diminuito in maniera significativa rispetto a gruppo placebo ($p = 0,041$) ed i livelli di Gb3 nel tessuto cardiaco si sono ridotti del 20% come stabilito da biopsie endomiocardiche transvenose seriali, mentre sono aumentati del 10% nel gruppo placebo ($p = 0,42$) [28]. Metha et al. hanno analizzato i risultati del trattamento a lungo termine (oltre 5 anni) con agalsidasi alfa in pazienti Fabry che al baseline mostravano ipertrofia cardiaca, nei quali l'indice di LVM è rimasto stabile o è migliorato nel 71,9% (23/32) dei pazienti e la funzione sistolica (MFS, accorciamento circonferenziale centroparietale) è significativamente migliorata nel 62,1% (18/32) dei pazienti. In pazienti senza ipertrofia basale, l'LVM e l'MFS sono rimasti stabili [20].

Effetti dell'agalsidasi beta. Un trial randomizzato controllato in doppio cieco, ha riportato che il trattamento con agalsidasi beta alla dose di 1 mg/kg/2 sett determinava la clearance cellulare dei depositi di Gb3 (misurata mediante ELISA) nel 69% dei pazienti nel gruppo di trattamento (20/29) rispetto al gruppo placebo ($P < 0,001$). L'estensione *open-label* di tale studio ha confermato questi risultati e ha dimostrato che i depositi endoteliali si riducevano ulteriormente nel tempo nel gruppo di trattamento [11] (full text). Thuberg et al. hanno analizzato biopsie endomiocardiche pre e post-ERT di 58 pazienti Fabry arruolati in un trial randomizzato controllato doppio cieco di fase 3. Dopo 5 mesi di ERT si è osservata la completa clearance di Gb3 nel 72% di pazienti trattati rispetto al solo 3% del gruppo placebo ($P < 0,001$) [29] (full text).

Weidemann et al. hanno valutato la funzione cardiaca mediante ecocardiografia e RMN in 16 pazienti Fabry trattati con agalsidasi beta. Rispetto al baseline, dopo 12 mesi di trattamento lo spessore telediastolico della parete posteriore del ventricolo sinistro ($P < 0,05$) e la massa miocardica diminuivano significativamente (da 201 ± 18 a 180 ± 21 g) ($P < 0,05$) [30] (full text). Del resto, numerosi studi hanno dimostrato che la ERT riduce la massa miocardica, migliorando la funzione ventricolare sinistra e riducendo la massa ventricolare destra ed il volume telediastolico [20], [25]. Waldek ha riportato il caso di una paziente Fabry che presentava un intervallo PR breve all'ECG a dodici derivazioni: dopo i primi 6 mesi di trattamento con agalsidasi beta il PR e i livelli cardiaci di Gb3 tornavano a valori normali, con un miglioramento della funzione cardiaca in termini di frazione di eiezione del ventricolo sinistro valutata all'ecocardiogramma [31] (full text).

Il nostro gruppo ha studiato 9 pazienti con cardiomiopatia Fabry al baseline, dopo 6 e 12 mesi di ERT con agalsidasi beta e ha messo in evidenza una riduzione nello spessore del setto interventricolare ($p < 0,025$) e nell'LVM ($p < 0,001$) [32]. Tali risultati sono stati inoltre confermati in un trial prospettico a lungo termine (45 mesi) basato su immagini RMN [5].

Effetti della ERT sugli altri segni e sintomi clinici

Coinvolgimento neurologico

Le manifestazioni neurologiche tipiche della MF sono gli accidenti cerebrovascolari, la neuropatia a carico delle fibre di piccolo diametro e disordini disautonomici e deficit uditivi. L'interessamento cerebrovascolare nella MF è particolarmente associato ad elevato rischio di stroke ed alta mortalità sin dalla giovane età, con una prevalenza del 6,9-9,0% negli uomini e del 4,3-5,2% nelle donne incluse nei registri (3800 pazienti in totale) [4] (full text). La prevalenza e la severità delle complicanze cerebrovascolari aumenta con l'età del paziente. Dati clinici e studi istologici e neurofisiologici hanno mostrato una disfunzione principalmente a carico delle fibre di piccolo calibro, che contribuiscono al verificarsi degli

episodi ricorrenti di dolore urente e di acroparestesie. La disfunzione a carico delle fibre di piccolo calibro determina anche una alterazione nella modulazione simpatica e parasimpatica, che causa ipoidrosi e, di conseguenza, ridotta tolleranza all'esercizio fisico e al caldo. La ERT con agalsidasi beta migliora la soglia di percezione del dolore dopo 18-23 mesi, come valutato mediante lo studio quantitativo della sensibilità e della velocità di conduzione nervosa, dovuta, secondo quanto ipotizzato dagli autori, alla clearance di Gb3 dalle cellule perineurali, dagli assoni, dalle cellule di Schwann, dai *vasa nervorum* [33]. Vedder et al. hanno confrontato l'efficacia e la tollerabilità delle due preparazioni disponibili in uno studio prospettico *open-label* in cui pazienti sintomatici sono stati randomizzati a ricevere agalsidasi alfa o beta alla dose di 0,2 mg/kg a settimane alterne. Dopo 12 e 24 mesi di ERT non si è avuta alcuna differenza significativa nello score del dolore in entrambi i gruppi di trattamento [34] (full text). Shiffmann et al. [35] hanno evidenziato come pazienti emizigoti in terapia con placebo registrassero un miglioramento del dolore neuropatico dopo 6 mesi di trattamento con agalsidasi alfa, con aumento dello score del *Brief Pain Inventory (BPI)* da 6,9 a 4,5 ($p < 0,015$). La funzione sudoripara, inoltre, è migliorata dopo 24-72 h dall'infusione e si è normalizzata in 4 pazienti anidrotici. Infine, gli autori hanno registrato dei miglioramenti per quanto riguarda la percezione del caldo e del freddo a livello dei piedi e miglioramenti nella sudorazione durante il trattamento con agalsidasi alfa per oltre 3 anni, senza aumenti dell'innervazione intraepidermica. La valutazione della funzione e della morfologia delle piccole fibre nervose condotta su 120 pazienti con MF ha mostrato in fase pre-ERT un esame sia neurologico (89/120) che elettrofisiologico (106/120) complessivamente normali, e test quantitativi sensoriali con alterata soglia di tolleranza al freddo nell'84% degli uomini e nel 39% delle donne. La densità delle fibre nervose epidermiche della gamba (IENFD) era ridotta al 46% nei pazienti con MF rispetto ai controlli e fino al 12,5% negli uomini con disfunzione renale. Dopo 4 anni di ERT, la IENFD aumentava solo in 4/15 pazienti in normofunzione renale, nei quali migliorava anche l'innervazione cutanea prossimale, mentre nei pazienti con compromessa funzione renale la ERT non induceva alcun miglioramento dell'IENFD [36]. Numerosi studi hanno stimato l'incidenza di stroke in piccole coorti di pazienti affetti da MF; in particolare, Vedder et al. hanno riportato che il 48% dei maschi ed il 32% delle femmine ha riportato un accidente cerebrovascolare o un infarto lacunare, ad un'età mediana di 46 e 52 anni, rispettivamente [37]. Uno screening di 721 giovani pazienti (18-55 anni) che hanno avuto uno stroke ad eziologia sconosciuta, ha messo in evidenza che il 4,9% (21/432) dei maschi e il 2,4% (7/289) delle femmine erano affetti dalla MF [38]. In trials clinici, l'ictus è stato riportato sia in pazienti in trattamento con agalsidasi alfa [39] che in pazienti trattati con agalsidasi beta [34] (full text), con un'incidenza che resta elevata nonostante molti studi abbiano dimostrato cambiamenti funzionali significativi nella vascolarizzazione cerebrale dopo trattamento con agalsidasi alfa, e nonostante un trial randomizzato abbia dimostrato un rallentamento della progressione delle complicazioni cerebrovascolari con agalsidasi beta rispetto al placebo. Durante il trattamento sono state rilevate, attraverso RMN, lesioni della sostanza bianca sia con l'agalsidasi alfa [40] che beta [34] (full text). In uno studio di coorte condotto su 311 pazienti con MF la durata della ERT non ha indotto variazioni nel rischio di stroke e di alterazione della funzione uditiva, e non si è osservata una differenza statisticamente significativa in termini di efficacia terapeutica tra agalsidasi beta ed alfa [41] (full text). La scarsa efficacia della ERT sulle manifestazioni neurologiche è da attribuire al fatto che entrambe le formulazioni, agalsidasi alfa e beta, non attraversano la barriera emato-encefalica (BEE). Tuttavia, la terapia può avere effetto sulle cellule endoteliali dei vasi cerebrali arteriosi, fintanto che la BEE risulta intatta, dal momento che esistono forme di MF particolarmente aggressive o con caratteristiche simile alla meningite asettica, con infarti lacunari, con severa compromissione della BEE [42]. Ad oggi, non sono ancora disponibili trial longitudinali su un adeguato numero di pazienti per supportare l'evidenza

dell'efficacia della ERT nella prevenzione di nuovi eventi cerebrovascolari. Palla et al. hanno studiato l'associazione tra la perdita della funzione uditiva e di quella vestibolare in 47 pazienti con MF e la risposta alla terapia con agalsidasi alfa. La funzione uditiva, soprattutto per le alte frequenze, era compromessa nell'88% dei maschi e nell'86% delle femmine; la riduzione della funzione vestibolare interessava il 21% dei pazienti maschi e lo 0% delle femmine. Dopo 18 mesi di ERT, la funzione vestibolare migliorava, mentre quella uditiva rimaneva invariata, come confermato anche dopo un *follow-up* di 60 mesi [43]. D'altra parte, è stato condotto uno studio su 11 maschi adulti con MF per determinare gli effetti dell'ERT sul deficit uditivo neurosensoriale: a 30 mesi dall'inizio del trattamento con agalsidasi alfa si è osservato un miglioramento di 2.1 dB dopo 18 mesi ($p=0,02$) e di 4,9 dB dopo 30 mesi di terapia ($p=0,004$) [44]. Dall'analisi dei dati contenuti nel database europeo FOS è stato osservato un miglioramento della funzione uditiva in 26 pazienti con compromissione da modesta a moderata della funzione uditiva dopo 12 mesi di ERT con agalsidasi alfa rispetto ai 6 mesi pre-ERT [45].

Qualità di vita

Esiste una stretta relazione tra salute mentale e fisica nei pazienti con MF, tra i quali è alta l'incidenza di suicidio e depressione. Dunque, un miglioramento nella percezione dell'impatto della malattia si associa al miglioramento della qualità di vita salute-correlata (HRQoL) [46]. Insieme ai sintomi cardiaci, renali, gastrointestinali, il dolore ha un impatto considerevole sulla HRQoL valutata mediante l'*European Quality of Life Questionnaire* (EQ-5D) nelle sue cinque dimensioni di mobilità, dolore/discomfort, cura di sé, ansia/depressione e attività della vita quotidiana, nel quale uno score di 1 indica la migliore qualità di vita immaginabile, e lo 0 equivale alla morte [47]. In era pre-ERT, lo score negli uomini risultava $0,64 \pm 0,33$, mentre nelle donne era leggermente più elevato ($0,66 \pm 0,36$), e risultava di poco inferiore rispetto alla popolazione generale. In pazienti che ricevevano la ERT con agalsidasi alfa, la deviazione nell' EQ-5D score rispetto al normale migliorava da $-0,33$ negli uomini e $-0,31$ nelle donne, a $-0,13$ e $-0,22$, rispettivamente ($p < 0,05$). Tale miglioramento si manteneva stabile durante tutto il periodo di trattamento [48]. L'SF-36 Health Survey usato per misurare la HRQoL in 71 uomini e 59 donne in terapia con agalsidasi beta ha mostrato un miglioramento in tutte le otto scale della componente fisica dopo 1 e 2 anni di ERT, ed in sei scale su otto della componente psichica ad 1 anno dall'inizio del trattamento sostitutivo ($p < 0,05$). In particolare, i pazienti con score inferiori alla mediana hanno mostrato un maggiore miglioramento, soprattutto se uomini [49]. Uno studio condotto su 13 pazienti giapponesi ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo dopo 20 settimane di ERT con agalsidasi beta nei punteggi dell'SF-36 General Health e della Mental Component Scale rispetto all'inizio [24]. Baehner et al. hanno condotto uno studio su donne con MF, che ha evidenziato che il trattamento con agalsidasi alfa per 6 mesi ha significativamente migliorato i punteggi relativi allo stato fisico allo Short Form-36 (SF36), allo stato di salute generale e alle limitazioni di attività dovute alla condizione fisica [50].

Coinvolgimento gastrointestinale

I sintomi gastrointestinali sono spesso una precoce e predominante manifestazione della MF, e sono verosimilmente secondari al malfunzionamento dei neuroni enterici; più del 50% dei pazienti riferisce dolore addominale post-prandiale e diarrea che interferisce con l'attività lavorativa e con la qualità di vita. Altri sintomi sono: vomito, intolleranza al cibo e lieve aumento di peso. In un trial clinico in cui tre pazienti maschi presentavano la suddetta sintomatologia prima dell'inizio della ERT nonostante assumessero terapia sintomatica, si è osservato dopo 6-7 mesi di ERT con agalsidasi beta l'occasionale comparsa, se non la completa assenza di sintomi gastrointestinali. Tali effetti si sono mantenuti per più di 3 anni di

ERT [50]. Wraith et al. hanno riportato un declino costante dei sintomi gastrointestinali in 14 bambini e 2 bambine dagli 8 ai 16 anni di età dopo 48 settimane di ERT con agalsidasi beta, riducendo i giorni di assenza a scuola [51]. Il primo studio che ha messo in evidenza gli effetti benefici della agalsidasi alfa sui sintomi gastrointestinali nei pazienti con MF ha mostrato una riduzione sia della severità ($p < 0,02$) che della frequenza ($p < 0,02$) di dolore addominale dopo 6 mesi di ERT con agalsidasi alfa. Tale risultato è stato confermato anche in pazienti che hanno ricevuto agalsidasi alfa per un periodo maggiore di 6 mesi [52]. Hofmann et al. hanno stimato la prevalenza di sintomi gastrointestinali in una popolazione di 342 pazienti con MF: le donne erano più frequentemente affette rispetto agli uomini e i bambini presentavano una prevalenza molto alta (dolore addominale nel 49,3% e diarrea nel 25,4%). Si è dunque osservato una ridotta prevalenza di dolore addominale dopo 12 mesi di ERT con agalsidasi alfa, con una diminuzione statisticamente significativa nei pazienti maschi e nei bambini [53].

Coinvolgimento endocrinologico

Una serie di disfunzioni endocrine latenti sono presenti nei pazienti con MF, tra cui l'ipotiroidismo subclinico si caratterizza per un'elevata prevalenza. Uno studio recente ha preso in considerazione 14 pazienti con FD (7 femmine, 7 maschi, età 21-62 anni) nei quali è stata valutata la funzione tiroidea pre-ERT e dopo tre anni di trattamento con agalsidasi beta. I livelli di TSH erano più elevati nei pazienti con FD che nei soggetti di controllo ($P < 0,05$). Inoltre, i livelli di TSH sono risultati più alti prima che dopo ERT ($1,9 \pm 0,2$ vs $1,2 \pm 0,2$ mU/l, $P < 0,01$), mentre i livelli di fT3 e fT4 erano normali prima della ERT e sono rimasti invariati dopo l'inizio della terapia. Al punto basale, l'ecografia tiroidea ha evidenziato un lieve pattern ipoecogeno nel 71% dei pazienti; tale percentuale si è ridotta al 43% con la ERT [54].

Anticorpi anti-agalsidasi ed efficacia della ERT

L'immunogenicità dell'agalsidasi esogena ed il conseguente sviluppo di anticorpi anti-agalsidasi, spiegano alcune delle reazioni all'infusione che si verificano dopo l'inizio della ERT nei maschi che non hanno attività enzimatica residua. Tali eventi (brividi, febbre, mialgie) sono correlati alla dose infusa e alla velocità di infusione, ma raramente possono attribuirsi ad una vera anafilassi IgE-correlata [10], [15], [23]. Al contrario, reazioni anticorpali dirette contro l'agalsidasi sono raramente riscontrate nelle donne, che generalmente conservano parte dell'enzima circolante e l'attività enzimatica residua [55] (full text). Nel caso si sviluppino anticorpi anti-agalsidasi, la concentrazione è di solito bassa, e nel lungo termine, l'ERT è ben tollerata [10]. L'agalsidasi-alfa e l'agalsidasi-beta sembrano avere identiche immunogenicità e attività specifica [12] (full text). Studi *in vitro* hanno mostrato che anticorpi anti-agalsidasi possono esibire capacità neutralizzante verso l'enzima infuso ed interferire con l'uptake mediato dal recettore del mannosio-6-fosfato [56]. *In vivo*, pazienti con IgG anti-agalsidasi presentano ridotta clearance urinaria di GL-3 rispetto ai pazienti negativi per gli anticorpi [57]. La questione dei titoli anticorpali è stata affrontata in un recente studio che confrontava le due differenti preparazioni di ERT (agalsidasi-alfa o agalsidasi-beta) alla dose di 0,2 mg/kg ogni 2 settimane, versus agalsidasi-beta alla dose di 1,0 mg/kg [58]. Non si sono riscontrate differenze significative nella prevalenza degli anticorpi neutralizzanti in pazienti trattati con 0,2 mg/kg di agalsidasi-alfa rispetto ad agalsidasi-beta, o in pazienti trattati con 0,2 mg/kg di agalsidasi-beta rispetto a 1 mg/kg di agalsidasi-beta [58]. Si è osservata una più completa clearance plasmatica e urinaria di GL-3 in pazienti maschi trattati con agalsidasi-beta 1,0 mg/kg rispetto a quelli trattati con 0,2 mg/kg ogni 2 settimane. Tali risultati sono stati criticati per il piccolo numero di pazienti, e per l'evidenza di una differenza nell'immunogenicità delle due preparazioni di ERT, al contrario di quanto riportato

precedentemente in letteratura [12] (full text), [57]. Studi *in vitro* su topi [58] e studi *in vivo* in pazienti [58] suggeriscono che i potenziali effetti neutralizzanti degli anticorpi anti-agalsidasi possono essere superati dall'aumento della dose di ERT da 0,2 a 1,0 mg/kg. Non è noto se gli effetti o le concentrazioni degli anticorpi neutralizzanti IgG anti-agalsidasi correlano con gli *outcome* clinici a lungo termine, e non è disponibile nessuna informazione riguardo a dosi diverse da 0,2 o 1,0 mg/kg ERT, o per intervalli di tempo diversi dalle settimane alterne. Sarebbe prudente monitorare regolarmente l'escrezione urinaria di GL-3, specialmente in pazienti trattati con ERT alla dose di 0.2 mg/kg ogni 2 settimane. Se si verifica una riduzione dell'eGFR, o un aumento della proteinuria, dovrebbe essere preso in considerazione l'aumento della dose di ERT a 1 mg/kg a settimane alterne. Se si sviluppano continue e severe reazioni infusione-correlate, possono essere utili la de-sensibilizzazione [59], o l'induzione della tolleranza [56].

ERT nei pazienti dializzati e trapiantati

Trattamento sostitutivo renale nella MF

Pochi studi hanno descritto la prevalenza e gli *outcomes* della MF nei pazienti con ESRD. in Europa [60] e negli Stati Uniti [13] (full text), è stata riportata una prevalenza di MF nei pazienti in terapia renale sostitutiva (RRT) di 0,0188 (83/440.665 pazienti) e 0,0167 (42/250.352 pazienti), rispettivamente. il 12% dei pazienti Fabry con ESRD in entrambi i registri erano femmine. Nel frattempo, numerosi studi tra popolazioni con ESRD hanno mostrato una prevalenza di MF più di 10 volte maggiore rispetto ai registri U.S. Renal Data System o European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association [61] (full text). alcuni di questi pazienti non avevano presentato le tipiche caratteristiche dermatologiche, neuropatiche e oculari della MF classica e il fenotipo renale era limitato e clinicamente difficile da riconoscere, soprattutto in assenza di una nota storia familiare di MF o di una biopsia renale diagnostica. Ortiz e coll. hanno analizzato i dati di 2.712 pazienti del Registro Fabry per identificare le caratteristiche cliniche dei pazienti che hanno ricevuto RRT durante la loro storia naturale [62] (full text). Tra i 2.712 pazienti arruolati, 213 hanno ricevuto RRT, definita dai criteri del Registro Fabry o come dialisi cronica (≥ 40 giorni) o come trapianto renale, ad una età media di 38 anni. Maschi in RRT avevano ricevuto diagnosi di MF ad una età media di 35 anni, significativamente più tardiva dei maschi che non avevano ricevuto RRT (età media di 23 anni), e molti pazienti non avevano ricevuto diagnosi di MF fin dopo aver ricevuto la RRT (33% dei maschi e il 37% delle femmine). Come previsto, l'incidenza della RRT è risultata marcatamente maggiore nei maschi che nelle femmine in tutti i gruppi di età. Pazienti maschi e femmine che hanno ricevuto la RRT hanno sviluppato più eventi cardiovascolari e *stroke* rispetto agli altri pazienti nel Registro Fabry: l'età mediana alla quale i pazienti presentavano il 50% di probabilità di sviluppare un primo evento cardiovascolare o uno *stroke* era significativamente più bassa tra i maschi che avevano ricevuto RRT (49 anni), rispetto agli altri maschi nel Registro Fabry (56 anni).

Altri studi hanno mostrato che la sopravvivenza a 3 anni dei pazienti in dialisi con malattia di Fabry era peggiore rispetto ai pazienti in dialisi non-diabetici in Europa (60%) e negli Stati Uniti (63%) [60], [13] (full text), mentre tra i pazienti trapiantati, la sopravvivenza a 3-, 5-, e 10-anni del graft e del paziente era simile in pazienti con malattia di Fabry e pazienti appaiati senza MF [60]. Più recentemente, Shah *et al.* hanno esaminato gli *outcomes* di 197 (0.085%) pazienti con malattia di Fabry tra 233,280 trapiantati negli Stati Uniti [63]. Nonostante la sopravvivenza del graft a 5 anni fosse simile in pazienti con e senza MF, quest'ultima conferiva un rischio più elevato di morte rispetto alla popolazione controllo appaiata (*hazard ratio*, 2.15).

Uso della ERT in pazienti in dialisi o portatori di trapianto di rene

Pastores *et al.* [64] (full text) hanno determinato la farmacocinetica della ERT in 22 pazienti Fabry (due donne) in dialisi ($n = 9$) o trapiantati ($n = 13$; egfr $64,5 \pm 6,0$ ml/min/1.73 m²), in terapia con Agalsidasi alfa alla dose di 0,2 mg/kg ogni 2 settimane. In questi pazienti è stato osservato il tipico profilo di eliminazione bifasico, simile a quello osservato in 18 pazienti Fabry con GFR normale. In uno studio su 10 pazienti Fabry in trattamento con agalsidasi beta alla dose di 1 mg/kg infuso bisettimanalmente durante la seduta dialitica, Kosch *et al.* hanno studiato gli effetti della procedura dialitica sull'attività enzimatica [65]. L'aumento dell'attività plasmatica dell'enzima α -galattosidasi durante l'infusione ed i livelli *steady-state* erano paragonabili con (*high-flux* e *low-flux*) e senza dialisi, a conferma del fatto che l'agalsidasi ricombinante non è rimossa dai filtri di dialisi.

ERT in dialisi

Nell'era pre-ERT, l'analisi dei dati dei pazienti affetti da malattia di Fabry non trattati mostrava che la malattia renale cronica terminale era associata ad una morbilità e mortalità significativamente più elevate rispetto ai pazienti in dialisi non Fabry, diabetici e non, in Europa e negli Stati Uniti [60], [13] (full text). Nonostante la sopravvivenza a 5 anni fosse simile nei pazienti in dialisi con o senza malattia di Fabry, la malattia di Fabry conferiva un rischio di morte più elevato rispetto ai controlli. Ad oggi, sono disponibili solo dati limitati su pazienti Fabry in ERT e dialisi. L'efficacia della ERT, che è stata ampiamente dimostrata nei pazienti con funzione renale conservata o con lieve compromissione della funzione renale [10], [11] (full text), [15], potrebbe essere compromessa dalle multiple comorbidità dei pazienti in trattamento dialitico. In particolare, devono essere considerati multipli fattori confondenti, come il sovraccarico di volume, l'ipertensione arteriosa e le tossine uremiche, in grado di influenzare negativamente l'*outcome* dei pazienti in dialisi [66] (full text). Gli *outcome* clinici di 9 pazienti Fabry in dialisi (6 in emodialisi, 3 in dialisi peritoneale) dopo 2 anni di trattamento con agalsidasi beta sono stati riportati in uno studio italiano open-label, non randomizzato [67]. Sei dei 9 pazienti arruolati erano sottoposti ad una valutazione al basale e dopo 24 mesi, basata su esame fisico, un questionario sulle manifestazioni della malattia di Fabry e valutazione ecocardiografica. È stato evidenziato un miglioramento generale dei sintomi clinici; in particolare, il dolore gastrointestinale migliorava in tutti i pazienti, ed era possibile ridurre l'uso di farmaci analgesici. Nessun paziente aveva riportato eventi cardiovascolari o cerebrovascolari durante il *follow-up*. È da notare che i pazienti Fabry avevano una massa ventricolare sinistra significativamente più elevata al basale rispetto ai gruppi controllo di pazienti sani e di pazienti in dialisi non Fabry. I dati ecocardiografici hanno mostrato un incremento dell'LVM del 6% nei 2 anni prima dell'ingresso nello studio e del 3% dopo 2 anni di ERT. Dunque, l'incremento medio dell'LVM si è ridotto da $0,98 \pm 0,01$ nel periodo pre-trattamento a $0,46 \pm 0,96$ nel periodo ert ($p = 0,06$) [67]. Mignani e colleghi hanno condotto uno studio per elucidare lo status cardiaco nei pazienti in terapia renale sostitutiva (RRT) che ricevevano ERT [68] (full text). È stato valutato un totale di 33 pazienti, di cui 16 (una donna) in trattamento dialitico. I pazienti erano seguiti per una media di 61 mesi e la durata della ERT è stata di 45 mesi. Dopo 3 anni di ERT, la massa ventricolare sinistra media era aumentata del 19% (da 210,9 a 251,0 g/m², $p = ns$) nei 7 pazienti con dati ecocardiografici disponibili. Sorprendentemente, 6 anni dopo l'inizio dello studio, 6 dei 16 pazienti erano morti (tutti in trattamento dialitico) e 6 avevano ricevuto un trapianto di rene, con soli 4 pazienti rimasti in dialisi ed ERT. Nove eventi cardiaci e cerebrovascolari severi sono stati registrati durante il periodo di *follow-up* nei pazienti in dialisi (10,8 eventi per 100 persone anno). Per esempio, lo *stroke* da solo era responsabile di 4,9 eventi per 100 persone anno tra i pazienti in dialisi incidenti, come riportato recentemente da sozio

e colleghi [69]. In conclusione, i pazienti Fabry in terapia emodialitica soffrono della cardiomiopatia di Fabry e del rischio cardiovascolare addizionale conferito dall'uremia. La ERT in questa coorte di pazienti ha il potenziale di alleviare le manifestazioni tipiche della MF, come le crisi di dolore ricorrente ed il dolore addominale, ed è pertanto indicata in numerosi pazienti. Inoltre, considerando il progressivo peggioramento dell'lvM nei pazienti fabry non trattati, possiamo affermare che la ERT nei pazienti Fabry in dialisi sia in grado di rallentare, più che di ridurre, l'incremento dell'lvM [30] (full text), [70] (full text). non è stato ancora dimostrato se la ERT sia in grado di ridurre la mortalità cardiaca e cerebrovascolare nei pazienti in trattamento dialitico.

ERT nel trapianto di rene

Diversi studi hanno descritto gli effetti della ERT in pazienti con funzione renale normale e con insufficienza renale, ma sono disponibili solo pochi dati sull'effetto dell'ERT dopo trapianto di rene. In uno studio clinico pilota, Mignani *et al.* hanno esaminato la sicurezza e l'efficacia della ERT (agalsidasi beta 1 mg/kg ogni 2 settimane per 18 mesi) in tre pazienti trapiantati con malattia di Fabry e coinvolgimento cardiaco severo [71]. in tutti i pazienti, i sintomi extrarenali erano scomparsi entro 2 mesi dall'inizio della ERT, la funzione renale è rimasta invariata fino alla fine dello studio, senza variazioni del regime immunosoppressivo. Per indagare ulteriormente il coinvolgimento renale e cardiaco dopo il trapianto, è stato condotto in Italia uno studio multicentrico nazionale [68] (full text). Un paziente di questo ampio studio riceveva agalsidasi alfa e 16 agalsidasi beta alle dosi standard. dopo 48 mesi di ERT, non sono state osservate modifiche nella funzione renale. il tasso di declino della funzione renale dal basale all'ultima visita era -1,92 ml/min per anno. La proteinuria era < 200 mg/d dopo 4 anni di ERT e 14 dei 17 pazienti avevano un graft ancora funzionante 6 anni dopo la valutazione. Due pazienti hanno presentato insufficienza del graft e sono tornati al trattamento dialitico, ed un paziente ha sospeso la ert per ragioni non legate alla terapia. alla conclusione dello studio non sono state osservate modifiche della cardiomiopatia; comunque, la risposta cardiaca al trattamento con agalsidasi beta non è stata uniforme: l'esame ecocardiografico non ha dimostrato un'apprezzabile riduzione della massa ventricolare sinistra in 2 degli 11 pazienti che avevano completato il quarto anno di ERT. Infine, si sono presentati solo 3 eventi cardiaci o cerebrovascolari (3,12 eventi per 100 persone anno). Più recentemente, Cybulla *et al.* [72] hanno valutato gli effetti dell'agalsidasi alfa in pazienti Fabry trapiantati. La funzione del graft di 20 pazienti del registro Fabry Outcome Survey è stata analizzata dopo un periodo di 3,5 anni (mediana) di terapia con agalsidasi alfa alla dose standard di 0,2 mg/kg ogni 2 settimane. dopo 2 anni di ERT, è stato osservato un lieve, ma non significativo incremento della creatinina sierica (1,4 mg/dl al basale *versus* 1,6 mg/dl) ed una riduzione del GFR (59,2 ml/min/1,73 m² al basale *versus* 51,1 ml/min/1,73 m² a 2 anni). Anche in questo caso, inoltre, la proteinuria è rimasta stabile durante il periodo di studio.

Agalsidasi alfa versus agalsidasi beta

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 criteri di inclusione differenti, dell'eterogeneità della malattia, della breve durata dei trial, delle differenze nei parametri di *outcome* e delle dosi somministrate [34] (full text), [64] (full text), [73]. Ad oggi, studi *in vitro* e studi in topi non hanno dimostrato differenze significative tra le due preparazioni di enzimi disponibili. sono stati recentemente condotti alcuni studi clinici sull'efficacia relativa dell'agalsidasi beta rispetto all'agalsidasi alfa [34] (full text), [64] (full text), [73].

Sono stati pubblicati due studi su pazienti trattati con agalsidasi alfa o con agalsidasi beta [58], [73]: nel primo studio [34] (full text) i due farmaci sono stati somministrati allo stesso dosaggio (0,2 mg/kg), per cui la dose di agalsidasi beta somministrata era minore rispetto al regime terapeutico approvato. nel secondo studio, invece, sono stati paragonati dosaggi differenti dei due farmaci, usati a dosi terapeutiche standard (0,2 mg/kg per l'agalsidasi alfa, e 1,0 mg/kg per l'agalsidasi beta) [58].

In una coorte di pazienti simile, Van Breeman *et al.* hanno riportato recentemente che l'agalsidasi alfa al dosaggio di 0,2 mg/kg, l'agalsidasi beta a 0,2 mg/kg e l'agalsidasi beta a 1,0 mg/kg riducono drasticamente gli elevati livelli plasmatici di Gb3 maschi affetti da MF in tre mesi ($p \leq 0,05$) dopodiché i livelli si sono stabilizzati [74].

La Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI) è un ampio *trial* randomizzato controllato che è stato avviato per raccogliere dati nazionali multicentrici sulla storia naturale della malattia e sulla efficacia comparativa dell'agalsidasi alfa e beta nell'ERT nei pazienti naïve affetti dall'MF [75]. Variabili multiple dovranno essere studiate in un arco di 10 anni di trattamento, nonostante i limiti del cfdi messi in evidenza in un recente lavoro di Embrett [76]. i dati pubblicati hanno riportato dati preliminari relativi ai 244 pazienti arruolati e non hanno evidenziato differenze significative nell'outcome clinico a tre anni dal trattamento con le due forme di agalsidasi [73].

Switch

Nel giugno 2009, Genzyme ha riportato una contaminazione virale nel processo di produzione del Fabrazyme, che ha condotto alla mancanza totale di agalsidasi beta [77] (full text). Dunque, la European Medicines Agency pubblicò delle raccomandazioni terapeutiche aggiornate che consigliavano di ridurre il dosaggio per pazienti maschi adulti in trattamento con Fabrazyme [77] (full text), [78]. Inoltre, alcuni pazienti passarono ad agalsidasi alfa (Replagal), con attento monitoraggio. La mancanza di Fabrazyme ha determinato il fatto che un gran numero di pazienti dopo un periodo di ridotto dosaggio di Fabrazyme cambiarono il loro trattamento in Replagal. Ciò offrì la possibilità di valutare le modificazioni dello stato clinico e gli eventi avversi in tali pazienti. recentemente Tsuboi e coll. [79] hanno presentato i risultati di uno studio osservazionale condotto su 11 pazienti con MF che passarono da agalsidasi beta (1 mg/kg ogni 2 settimane) ad agalsidasi alfa (0,2 mg/kg ogni 2 settimane): la funzione renale, la massa cardiaca e la qualità di vita hanno mantenuto stabile la malattia nei 12 mesi di *follow-up*. Uno studio più recente di Pisani e coll. [80] ha valutato l'effetto dello switch ad agalsidasi alfa per almeno 20 mesi sugli *outcome* clinici in 10 pazienti con MF (sette maschi e tre femmine) precedentemente trattati con agalsidasi beta per almeno 48 mesi. questo studio ha dimostrato che la funzione renale, valutata mediante i livelli sierici di creatinina e l'eGFR, si è mantenuta stabile sia nei maschi che nelle femmine 24 mesi dopo il trattamento. all'ingresso l'egfr era normale ($eGFR > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in 8 dei 10 pazienti, ed è rimasto normale durante i 20 mesi di *follow-up*. Due pazienti avevano elevati livelli sierici di creatinina all'inizio dello switch e tali livelli non sono peggiorati con il trattamento con agalsidasi alfa. La media del rapporto proteinuria/creatininuria è stata 0,96 (in mg /mmol) pre-ERT, 0,36 dopo 48 mesi di terapia con agalsidasi beta (prima dello switch ad agalsidasi alfa), e 0,38 dopo 20 mesi di terapia con agalsidasi alfa, indicante una stabilizzazione nell'escrezione urinaria di proteine.

Conclusioni

L'ERT rappresenta una pietra miliare nel trattamento dell'MF. I dati pubblicati in letteratura testimoniano i benefici effetti della ERT sulla qualità della vita dei pazienti e sulla progres-

sione della malattia, potendo essi, in alcuni casi, perfino stabilizzare la funzione d'organo e arrestarne il danno strutturale. Un precoce inizio del trattamento rimane un requisito essenziale per raggiungere gli obiettivi terapeutici. Le differenze nella risposta al trattamento non stupiscono, data la variabilità nell'espressione fenotipica della malattia; è dunque importante stabilire delle chiare linee guida per la terapia sostitutiva e degli obiettivi terapeutici precisi per ottimizzare e standardizzare la terapia dell'MF, così da poterla adattare ad ogni singolo paziente. Ulteriori studi dovranno gettare luce e confermare i risultati a lungo termine dell'ERT e le potenzialità terapeutiche delle nuove strategie di trattamento.

Bibliografia

- [1] Spada M, Pagliardini S, Yasuda M et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *American journal of human genetics* 2006 Jul;79(1):31-40
- [2] 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)
- [3] Kampmann C, Linhart A, Baehner F et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *International journal of cardiology* 2008 Nov 28;130(3):367-73
- [4] Sims K, Politei J, Banikazemi M et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009 Mar;40(3):788-94 (full text)
- [5] Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart (British Cardiac Society)* 2009 Jul;95(13):1103-7
- [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] West M, Nicholls K, Mehta A et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009 May;20(5):1132-9 (full text)
- [8] Blom D, Speijer D, Linthorst GE et al. Recombinant enzyme therapy for Fabry disease: absence of editing of human alpha-galactosidase A mRNA. *American journal of human genetics* 2003 Jan;72(1):23-31
- [9] Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *Journal of human genetics* 2006;51(3):180-8
- [10] Banikazemi M, Bultas J, Waldek S et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007 Jan 16;146(2):77-86
- [11] 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)
- [12] 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)
- [13] Thadhani R, Wolf M, West ML et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney international* 2002 Jan;61(1):249-55 (full text)
- [14] MacDermot KD, Holmes A, Miners AH et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of medical genetics* 2001 Nov;38(11):769-75 (full text)
- [15] Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001 Jun 6;285(21):2743-9
- [16] Schiffmann R, Ries M, Timmons M et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006 Feb;21(2):345-54 (full text)
- [17] Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G et al. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. *American journal of nephrology* 2009;29(5):353-61
- [18] Levey AS Clinical practice. Nondiabetic kidney disease. *The New England journal of medicine* 2002 Nov 7;347(19):1505-11
- [19] Whybra C, Miebach E, Mengel E et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2009 Jun;11(6):441-9
- [20] Mehta A, Beck M, Elliott P et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009 Dec 12;374(9706):1986-96
- [21] Beck M, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *European journal of clinical investigation* 2004 Dec;34(12):838-44
- [22] Mehta A, Beck M, Eyskens F et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2010 Sep;103(9):641-59 (full text)

- [23] Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *American journal of human genetics* 2004 Jul;75(1):65-74
- [24] Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y et al. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *Journal of inherited metabolic disease* 2005;28(4):575-83
- [25] Breunig F, Weidemann F, Strotmann J et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney international* 2006 Apr;69(7):1216-21
- [26] Tahir H, Jackson LL, Warnock DG et al. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2007 Sep;18(9):2609-17 (full text)
- [27] von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *The New England journal of medicine* 1991 Feb 7;324(6):395-9 (full text)
- [28] Hughes DA, Elliott PM, Shah J et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart (British Cardiac Society)* 2008 Feb;94(2):153-8
- [29] Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R et al. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. *Circulation* 2009 May 19;119(19):2561-7 (full text)
- [30] 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)
- [31] Waldek S PR interval and the response to enzyme-replacement therapy for Fabry's disease. *The New England journal of medicine* 2003 Mar 20;348(12):1186-7 (full text)
- [32] Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clinical genetics* 2004 Aug;66(2):158-65
- [33] Hilz MJ, Brys M, Marthol H et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004 Apr 13;62(7):1066-72
- [34] 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)
- [35] 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
- [36] Üçeyler N, He L, Schönfeld D et al. Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS* 2011 Dec;16(4):304-14
- [37] Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *Journal of inherited metabolic disease* 2007 Feb;30(1):68-78
- [38] Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005 Nov 19;366(9499):1794-6
- [39] European Medicines Agency. Replagal®—summary of product characteristics
- [40] Jardim L, Vedolin L, Schwartz IV et al. CNS involvement in Fabry disease: clinical and imaging studies before and after 12 months of enzyme replacement therapy. *Journal of inherited metabolic disease* 2004;27(2):229-40
- [41] Wyatt K, Henley W, Anderson L et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2012;16(39):1-543 (full text)
- [42] Salvati A, Burlina AP, Borsini W et al. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2010 Jun;31(3):299-306
- [43] Palla A, Hegemann S, Widmer U et al. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *Journal of neurology* 2007 Oct;254(10):1433-42
- [44] Hajioff D, Enever Y, Quiney R et al. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *Journal of inherited metabolic disease* 2003;26(8):787-94
- [45] Hajioff D, Hegemann S, Conti G et al. Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *European journal of clinical investigation* 2006 Sep;36(9):663-7
- [46] Grewal RP Psychiatric disorders in patients with Fabry's disease. *International journal of psychiatry in medicine* 1993;23(3):307-12
- [47] Macran S, Kind P "Death" and the valuation of health-related quality of life. *Medical care* 2001 Mar;39(3):217-27
- [48] Hoffmann B. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Effects of enzyme replacement therapy on pain and overall quality of life. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006; Chapter 40
- [49] Watt T, Burlina AP, Cazzorla C et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2010 Nov;12(11):703-12
- [50] Baehner F, Kampmann C, Whybra C et al. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *Journal of inherited metabolic disease* 2003;26(7):617-27
- [51] Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *The Journal of pediatrics* 2008 Apr;152(4):563-70, 570.e1
- [52] Dehout F, Roland D, Treille de Grasseigne S et al. Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy [corrected] in patients with Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease* 2004;27(4):499-505
- [53] Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007 Dec;5(12):1447-53

- [54] Faggiano A, Severino R, Ramundo V et al. Thyroid function in Fabry disease before and after enzyme replacement therapy. *Minerva endocrinologica* 2011 Mar;36(1):1-5
- [55] Fuller M, Lovejoy M, Brooks DA et al. Immunoquantification of alpha-galactosidase: evaluation for the diagnosis of Fabry disease. *Clinical chemistry* 2004 Nov;50(11):1979-85 (full text)
- [56] Wang J, Lozier J, Johnson G et al. Neutralizing antibodies to therapeutic enzymes: considerations for testing, prevention and treatment. *Nature biotechnology* 2008 Aug;26(8):901-8
- [57] Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE et al. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney international* 2004 Oct;66(4):1589-95
- [58] 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
- [59] Bodensteiner D, Scott CR, Sims KB et al. Successful reinstitution of agalsidase beta therapy in Fabry disease patients with previous IgE-antibody or skin-test reactivity to the recombinant enzyme. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2008 May;10(5):353-8
- [60] Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1996;11 Suppl 7:4-20
- [61] Kotanko P, Kramar R, Devrnja D et al. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004 May;15(5):1323-9 (full text)
- [62] Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010 Mar;25(3):769-75 (full text)
- [63] Shah T, Gill J, Malhotra N et al. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009 Jan 27;87(2):280-5
- [64] Pastores GM, Boyd E, Crandall K et al. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007 Jul;22(7):1920-5 (full text)
- [65] Kosch M, Koch HG, Oliveira JP et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney international* 2004 Sep;66(3):1279-82
- [66] Mignani R, Feriozzi S, Schaefer RM et al. Dialysis and transplantation in Fabry disease: indications for enzyme replacement therapy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Feb;5(2):379-85 (full text)
- [67] Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005 Jul;46(1):120-7
- [68] Mignani R, Feriozzi S, Pisani A et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 May;23(5):1628-35 (full text)
- [69] Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J et al. Cerebrovascular disease incidence, characteristics, and outcomes in patients initiating dialysis: the choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009 Sep;54(3):468-77
- [70] Weidemann F, Niemann M, Breunig F et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009 Feb 3;119(4):524-9 (full text)
- [71] Mignani R, Panichi V, Giudicissi A et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta in kidney transplant patients with Fabry disease: a pilot study. *Kidney international* 2004 Apr;65(4):1381-5
- [72] Cybulla M, Walter KN, Schwarting A et al. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2009 Apr;22(4):475-81
- [73] 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
- [74] 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
- [75] ClinicalTrials.gov. Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI) enzyme replacement therapy (ERT) study.
- [76] Embrett M, Mackinnon NJ Qualitative evaluation of the Canadian Fabry Disease Initiative. *Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC* 2012 May;145(3):136-141.e3
- [77] Silversides A Clinical trial for Fabry disease faces continuing hurdles. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009 Nov 24;181(11):E251-2 (full text)
- [78] European Medicines Agency, Supply shortage of Fabrazyme – updated treatment recommendations required for adult male patients
- [79] 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
- [80] Pisani A, Spinelli L, Visciano B et al. Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease. *JIMD reports* 2013;9:41-8