

Effetto della sospensione della produzione di imiglucerasa sui pazienti affetti da Malattia di Gaucher

Deroma Laura, Sechi Annalisa, Macor Daniela, Liva Giulia, Dardis Andrea, Ciana Giovanni, Bembi Bruno.

Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare. Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine.

Email: deroma.laura@aoud.sanita.fvg.it

Background

Nel giugno 2009, un comunicato stampa della European Medicines Agency (EMA) ha comunicato che, dopo la contaminazione virale (calicivirus del tipo Vesivirus 2117) dello stabilimento di produzione Genzyme di Allston Landing (USA), la compagnia era stata costretta a bloccare la produzione di imiglucerasa (Cerezyme®, Genzyme Corporation, MA, USA), provocando una temporanea carenza del farmaco. Nel 2009 l'imiglucerasa era l'unico farmaco registrato disponibile per la terapia enzimatica sostitutiva, perciò molti pazienti in trattamento sono stati costretti alla sospensione o alla riduzione delle dosi. Questo studio si propone di valutare il possibile impatto di questa riduzione sui valori di alcuni esami di laboratorio e su specifici aspetti clinici.

Metodi

Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo su un gruppo di pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1 che hanno subito una riduzione del dosaggio farmacologico a causa della carenza di imiglucerasa del 2009 e che erano seguiti dalla nostra struttura nel mese di luglio 2011.

Per ogni paziente, abbiamo valutato la concentrazione di emoglobina (Hb), la conta dei globuli bianchi (GB) e delle piastrine (Plt), il profilo lipidico (HDL, Col totale, Tg) e l'attività della chitotriosidasi. Inoltre, i pazienti sono stati contattati ogni 3 mesi per un anno per valutare eventuali variazioni cliniche dalla riduzione del dosaggio. In particolare, le domande erano relative ad insorgenza o peggioramento del dolore osseo, ma venivano indagate anche le loro condizioni generali per valutare il possibile effetto della diminuzione del dosaggio. I tempi delle valutazioni sono schematizzati in figura 1.

Il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine ha approvato questo studio.

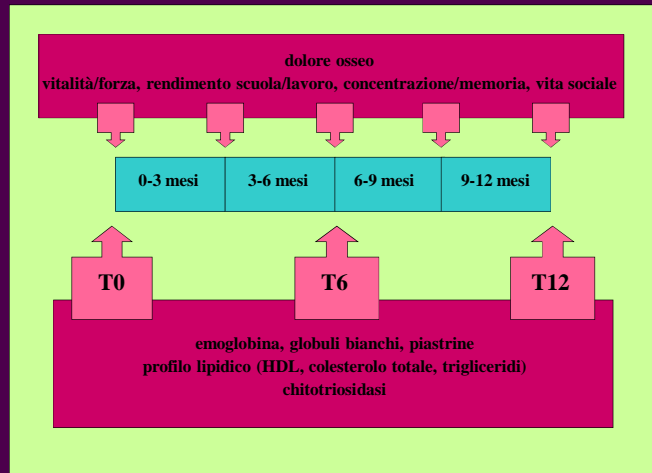
Risultati

La coorte di studio era costituita da 34 pazienti Gaucher (età mediana: 41.8 anni), 4 dei quali erano bambini. Tutti i pazienti erano trattati con imiglucerasa e tutti hanno subito una o due riduzioni del dosaggio nei mesi di luglio e agosto 2009. Le loro caratteristiche principali sono riassunte in tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche principali dei pazienti in studio.

Variabili	n (%)	Mediana (IQR)
Sesso		
Maschio	18 (53)	
Femmina	16 (47)	
Genotipo		
N370S/N370S	5 (15)	
N370S/other	18 (53)	
Other/other	11 (32)	
Splenectomia		
Si	10 (29)	
No	24 (71)	
Età		
all'inizio della terapia (anni)		27.8 (13.2-37.3)
alla riduzione (anni)		41.8 (29.2-50.5)
Durata della terapia		
alla riduzione (anni)		14.1 (10.5-15.6)
Dose di enzima (IU/kg/month)		
prima della riduzione		55.5 (48-63)
dopo la riduzione		15.8 (15-30)
% variazione		35.5 (28-47)

Figura 1. Timing delle valutazioni.



I valori di Hb, GB, Plt, HDL, Col, Tg e Ct alla baseline e a 6 e 12 mesi dalla riduzione del farmaco sono riassunti in tabella 2, dove sono anche mostrati i risultati dei confronti t0-t6, t6-t12, t1-t12 (test dei segni per ranghi). Sono anche stati effettuati confronti per valutare se l'età pediatrica, la splenectomia o il genotipo (mutazioni N370S/N370S vs N370S/altra e altra/altra; N370S/N370S e N370S/altra vs altra/altra) possano avere un effetto sui parametri di laboratorio, ma non sono emerse differenze, se si eccettua la variazione t0-t12 nei valori di chitotriosidasi nei pazienti splenectomizzati e non. Infatti, gli splenectomizzati mostravano un decremento da 1322 a 834 nmol/mL/h (mediana; p=0.17) mentre i non splenectomizzati un incremento da 543 a 1191 nmol/mL/h (p=0.01).

Tabella 2. Valori di laboratorio a t0, t6 e t12 e loro confronto ai diversi tempi.

Parametro (unità di misura)	t0 mediana (IQR) n	t6 mediana (IQR) n	t12 mediana (IQR) n	t0-t6 p-value n	t6-t12 p-value n	t0-t12 p-value n
Emoglobina (g/dL)*	14.0 (13.1-15.2) n=30	14.6 (12.9-15.5) n=22	14.1 (13.1-15.0) n=25	0.28 n=22	0.02 n=16	0.20 n=23
Globuli bianchi (n/μL)	5550 (4690-7255) n=30	5460 (4780-7940) n=22	6130 (5080-7790) n=26	0.29 n=22	0.96 n=17	0.45 n=24
Piastrine (10³/μL)	193 (150-292) n=30	198 (149-301) n=24	231 (152-292) n=24	0.75 n=22	0.78 n=16	0.97 n=22
HDL (mg/dL)	50 (47-57) n=28	52 (42-54) n=5	48 (40-60) n=19	0.69 n=5	0.45 n=4	0.08 n=17
Colesterolo totale (mg/dL)	166 (151-198) n=28	180 (143-185) n=6	192 (153-200) n=17	0.46 n=6	0.07 n=4	0.71 n=15
Trigliceridi (mg/dL)	78 (61-109) n=28	115 (87-218) n=6	93 (71-118) n=17	0.11 n=6	0.14 n=4	0.59 n=15
Chitotriosidasi (nmol/mL/h)	568 (349-919) n=21	642 (467-787) n=28	1057 (543-1405) n=25	0.88 n=20	0.0004 n=24	0.19 n=21

*nessuno dei nostri pazienti è diventato anemico

La tabella 3 mostra il numero di pazienti che hanno riferito un peggioramento in alcuni aspetti della loro vita mentre la figura 2 mostra il numero di problemi riferiti dopo 3, 6, 9 e 12 mesi. La tabella 4 descrive il numero di pazienti con insorgenza o peggioramento del dolore osseo. Nessun paziente ha riportato crisi ossee.

Tabella 3. Numero di pazienti che hanno peggiorato le loro condizioni di vita ai diversi tempi.

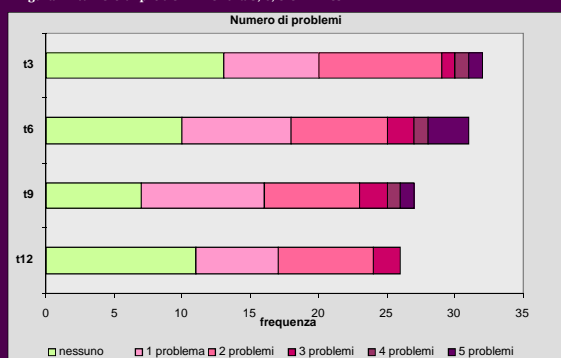
Condizioni generali	t3	t6	t9	t12
Energia	15/33	12/32	11/28	3/26
Performance (lavoro/scuola)	7/33	7/32	3/28	4/26
Concentrazione*	4/29	8/29	9/24	8/24
Memoria*	6/29	14/29	11/24	9/24
Vita sociale*	4/28	5/28	3/25	2/24
Faticabilità**	1/4	1/3	1/3	0/2
≥ 1 sintomo	19/33	21/32	20/28	15/26

*solo adulti; **solo bambini.

Tabella 4. Numero di pazienti con peggioramento soggettivo del quadro osseo ai diversi tempi.

Condizioni generali	t3	t6	t9	t12
Insorgenza	5/20	6/19	4/18	4/17
Peggioramento	8/13	7/13	3/10	1/9
Insorgenza o peggioramento	13/33	13/32	7/28	5/26

Figura 2. Numero di problemi riferiti a 3, 6, 9 e 12 mesi.



*pazienti che hanno risposto a tutte le domande (5 per gli adulti, 3 per i bambini).

Conclusioni

La riduzione del dosaggio della terapia enzimatica sostitutiva non ha indotto modifiche sostanziali nei parametri di laboratorio ma sembra aver influenzato le condizioni generali di una parte dei pazienti.