

Trattamento dei problemi ossei nei pazienti di Gaucher Alendronato (Fosamax) per il coinvolgimento osseo nei pazienti con malattia di Gaucher

Il **Dr. Gregory Grabowski** è Professore di Pediatria, Genetica Molecolare, Biochimica e Microbiologia all'Università di Cincinnati (U.S.A.). In collaborazione con il **Dr Richard Wenstrup** ha completato le sperimentazioni cliniche con il farmaco Fosamax (Alendronato) su pazienti affetti da malattia di Gaucher. Il Dr. Grabowski ha illustrato i risultati seguenti durante la conferenza dell'Associazione Statunistense di Gaucher del 11 Ottobre 2003, e su un articolo pubblicato sulla rivista "Journal Blood" del 1 Settembre 2004.

Il Dr. Grabowski ha descritto la sperimentazione clinica che ha coinvolto pazienti adulti con la malattia di Gaucher. Lo scopo della sperimentazione era di verificare se le ossa dei pazienti possano migliorare mediante la somministrazione di Fosamax. Il Fosamax è un farmaco in compresse da prendere per via orale, a base di Bifosfonato (Alendronato di Sodio). La sperimentazione ha riguardato 34 pazienti, i quali hanno ricevuto anche la solita dose di Terapia Enzimatica Sostitutiva. La metà di questi pazienti hanno ricevuto il Fosamax, mentre la metà ha ricevuto del placebo, mediante compresse che avevano lo stesso aspetto. Il Dr. Grabowski ha fornito i seguenti risultati:

- ?? La differenza di risposta tra Placebo ed Alendronato (Fosamax) ha mostrato un lieve miglioramento nei pazienti ai quali era stata somministrata la pillola Placebo, mentre è stato riscontrato un grande miglioramento nei pazienti ai quali era stata somministrata la pillola di Alendronato (Fosamax).
- ?? E' stato riscontrato un aumento dell' 8% nella densità ossea, costante durante i due anni di osservazione, con una diminuzione di due o tre volte del numero di fratture nel gruppo trattato con l'Alendronato.
- ?? Sono stati riscontrati miglioramenti negli effetti biochimici.
- ?? Le radiografie hanno mostrato che non vi sono stati effetti su nessuna lesione.
- ?? Non ci sono stati effetti collaterali con una dose di 40 mg al giorno.
- ?? Non si sono verificate variazioni del tasso di miglioramento, o cambiamenti degli altri sintomi della malattia di Gaucher (cioè non interferisce con la cura della malattia di Gaucher).
- ?? Non vi sono miglioramenti principali nella qualità della vita.
- ?? Nessun effetto sui livelli di Chito (Chitotriosidase).

Raccomandazioni

Il Dr. Grabowski raccomanda che l'Alendronato (Fosamax) venga somministrato in aggiunta alla terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Gaucher che hanno una densità ossea diminuita.

E' indicata la dose di una compressa da 70 mg una volta alla settimana. Infatti altre sperimentazioni cliniche hanno mostrato che il farmaco preso alla dose di 70 mg una volta alla settimana ha la stessa efficacia dello stesso preso una volta al giorno in compresse da 10 mg.

Durante questa stessa sperimentazione e' stato verificato che la pillola da 10 mg aveva gli stessi effetti della pillola da 40 mg, se presa una volta al giorno. La società Merck, che produce l'Alendronato (Fosamax), attualmente produce solo la pillola da 70 mg, da prendere una volta alla settimana.

Tuttavia questo farmaco non deve essere somministrato a donne in stato di gravidanza, poichè esso può causare uno sviluppo anomalo delle ossa nel feto.

Bambini

Il Dr. Grabowski ha riferito inoltre che non sono ancora noti gli effetti che l'Alendronato (Fosamax) può avere sui bambini affetti dalla malattia di Gaucher, tuttavia la sicurezza del farmaco è stata provata su bambini con altre malattie.

Deve essere posta particolare attenzione a non nuocere ai bambini. Comunque, a titolo di esempio, il farmaco è stato sperimentato su una bambina di 17 anni e mezzo con la malattia di Gaucher, e la densità delle sue ossa è aumentata considerevolmente.

Dr. Grabowski ed il suo capo-ricercatore Dr. Wenstrup hanno in programma di realizzare una sperimentazione clinica di tipo a placebo doppio-cieco con l'Alendronato su bambini, allo scopo di stabilirne la sicurezza e la tollerabilità. È iniziata infatti la campagna di reclutamento di pazienti con età compresa tra i 6 ed i 18 anni, che sono stati sottoposti a terapia enzimatica per almeno 18 mesi.

La prima parte della sperimentazione durerà 18 mesi, ed i bambini verranno valutati ogni 6 mesi. 46 pazienti riceveranno il farmaco, mentre 46 di loro riceveranno il placebo. Tutti continueranno invece a ricevere la terapia enzimatica. La seconda parte della sperimentazione sarà invece uno studio clinico di tipo aperto.

Un riassunto dell'articolo pubblicato sulla rivista *Blood* è riportato qui sotto:

Blood, 1 September 2004, Vol. 104, No. 5, pp. 1253-1257. Prepublished online as a Blood First Edition Paper on March 9, 2004; DOI 10.1182/blood-2003-11-3854.

Gaucher Disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy.

Richard J Wenstrup, Laurie Bailey, Gregory A Grabowski, Jay Moskovitz, Alan E Oestreich, Wei Wu, and Shumei Sun Division of Human Genetics, Cincinnati Children's Hospital Research Foundation, Cincinnati, OH, USA Clinical Radiology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA Department of Community Health, Wright State University School of Medicine, Kettering, OH, USA

Symptomatic patients with Gaucher disease are treated with injectable forms of the human enzyme. Treatment results in significant decreases in lipid storage in liver, spleen, and bone marrow, but the generalized osteopenia and focal bone lesions present in many adult patients are refractory to treatment. A double blind, two-arm placebo controlled trial of alendronate (40 mg/day) was performed in adults with GD who had been treated with enzyme for at least 24 months.

Primary therapeutic endpoints were improvements in:

1. bone mineral density (BMD) and content (BMC) at the lumbar spine and
2. focal lesions in X-rays of long bones assessed by a blinded reviewer.

Thirty-four patients with GD type 1 (18-50 yrs.) receiving enzyme therapy were randomized. After 18 months, BMD at the lumbar spine was 0.068 ± 0.021 and 0.015 ± 0.034 for alendronate and placebo groups respectively ($p= 0.001$).

Long bone X-rays showed no change in focal lesions or bone deformities in any subject in either arm. Alendronate is a useful adjunctive therapy in combination with ERT for the treatment of GD related osteopenia in adults, but it cannot be expected to improve focal lesions.