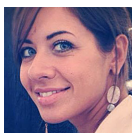


IN DEPTH REVIEW

Terapia enzimatica sostitutiva nella malattia di Fabry: cosa abbiamo imparato dallo switch?



Eleonora Riccio¹, Antonio Pisani²

(1) *Cattedra di Nefrologia, Seconda Università degli Studi di Napoli*

(2) *Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli studi di Napoli Federico II*

Corrispondenza a: Eleonora Riccio; Seconda Università degli Studi di Napoli; Tel: +39 081 7464521 Fax: +39 081 7464521 Mail: elyriccio@libero.it

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. 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. Sebbene studi clinici, studi osservazionali e dati dei registri abbiano fornito evidenza di sicurezza ed efficacia della ERT, pochi dati sono disponibili ad oggi sul confronto tra i due trattamenti. Lo shortage di agalsidasi beta conseguente ad una contaminazione virale nel processo di produzione del Fabrazyme, ha determinato lo switch da agalsidasi beta ad alfa di numerosi pazienti in terapia enzimatica sostitutiva. Ciò ha offerto la possibilità di valutare le modificazioni dello stato clinico e gli eventi avversi in tali pazienti, consentendo un confronto indiretto tra le due formulazioni. A 4 anni dallo switch, le poche evidenze disponibili presentano talvolta risultati contrastanti e non consentono di trarre conclusioni definitive. Nell'ultimo trimestre del 2012, inoltre, l'aumentata disponibilità del Fabrazyme ha determinato il successivo switch-back di alcuni pazienti ad agalsidasi beta, offrendo un'ulteriore possibilità di confronto delle due terapie. Questo articolo rivede i dati esistenti in letteratura sul confronto delle due preparazioni basate sui dati dello switch e li confronta con l'esperienza del nostro centro.

Parole chiave: malattia di fabry, switch, terapia enzimatica sostitutiva

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) con conseguente progressivo accumulo lisosomiale di 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] [3]

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 [4] [5] [6]

Terapia enzimatica sostitutiva

Due distinte proteine ricombinanti sono disponibili per il trattamento sostitutivo della MF: l'agalsidasi alfa (Replagal[®]; Shire Human Genetic Therapies, Dublin, Ireland) e l'agalsidasi beta (Fabrazyme[®]; Genzyme Corporation, Cambridge, MA). Numerosi studi hanno dimostrato 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 [7] (full text) [8]. 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 [9] [10] (full text).

L'agalsidasi alfa è prodotta in una linea cellulare umana mediante attivazione genica [11] (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 [11] (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.

Agalsidasi alfa versus agalsidasi beta

Numerosi trials clinici, studi osservazionali e dati di registro hanno evidenziato l'efficacia e la sicurezza delle due formulazioni di ERT [2]; tuttavia, ad oggi, solo pochi studi hanno messo a confronto i due agenti, e nessuna conclusione solida può essere tratta riguardo la loro specifica efficacia e sicurezza. Infatti, dati che mettano a confronto l'efficacia terapeutica dell'agalsidasi alfa rispetto all'agalsidasi beta sono piuttosto limitati a causa del numero esiguo di trials randomizzati controllati, del ridotto numero di pazienti arruolati in questi studi, dei criteri di inclusione differenti, dell'eterogeneità della malattia, della breve durata dei trials, delle differenze nei parametri di outcome e delle diverse dosi somministrate [12] (full text) [13] (full text) [14]. Conclusioni più solide saranno fornite dai risultati della Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI), 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 nei pazienti naïve affetti da MF [15]. I dati preliminari relativi ai pazienti finora arruolati non hanno evidenziato differenze significative nell'outcome clinico a tre anni dal trattamento con le due forme di agalsidasi [14].

Switch

Nel Giugno 2009, una contaminazione virale nel processo di produzione del Fabrazyme ha condotto ad una mancanza globale di agalsidasi beta. Conseguentemente a tale evento, La European Medicines Agency (EMA) ha pubblicato delle raccomandazioni ad utilizzare dosaggi ridotti del farmaco [16] [17], determinando un forte disorientamento sia nei medici che nei pazienti [18]. Sulla base dell'incremento degli eventi avversi osservati nei pazienti trattati con dosi ridotte di agalsidasi beta [19], un successivo report dell'EMA ha suggerito di riprendere il pieno dosaggio di agalsidasi beta laddove possibile, o di shiftare i pazienti alle dosi consigliate di agalsidasi alfa. Dunque, dopo un periodo di terapia con dosi ridotte di Fabrazyme, un largo numero di pazienti furono switchati a Replagal, offrendo la possibilità di paragonare, sebbene indirettamente, i due farmaci, valutando l'evoluzione clinica e gli eventi avversi dopo lo switch (Tabella 1).

Nel 2011, Smid et al hanno dimostrato, in una coorte tedesca di 35 pazienti affetti da MF che, dopo lo shortage di agalsidasi beta, avevano continuato la terapia con Fabrazyme a dosi ri-

dotte o, dopo circa 5 mesi di basse dosi di Fabrazyme erano stati switchati a Replagal, che la funzione renale, la massa ventricolare sinistra, il sintomo del dolore o l'incidenza di eventi clinici non si modificavano significativamente. La qualità di vita era minimamente, ma significativamente, compromessa nelle donne in 2 sottoscale dell' SF-36, e si osservava un incremento dei lyso-Gb3, un marker malattia, nei pazienti maschi dopo 1 anno di terapia sia a basse dosi di agalsidasi beta che a piena dose di agalsidasi alfa [20] (full text).

Un anno dopo, Tsuboi et al. [21] hanno presentato i risultati di uno studio osservazionale su 11 pazienti affetti da MF switchati da agalsidasi beta (1 mg/kg) ad agalsidasi alfa (0.2 mg/kg): la funzione renale, la massa cardiaca e la qualità di vita rimanevano stabili durante i 12 mesi di follow-up. Allo stesso modo, il nostro gruppo [22] ha valutato gli effetti dello switch in 10 pazienti (7 maschi) precedentemente trattati con agalsidasi beta per almeno 48 mesi. I risultati mostravano che la funzione renale, la massa cardiaca, valutata per la prima volta con la risonanza magnetica cardiaca (cMRI), il sintomo del dolore e lo status di salute restavano stabili nei 24 mesi di follow-up. Più recentemente, il gruppo tedesco di Weidemann ha riportato la sua esperienza durante il periodo di shortage di Fabrazyme [23]. Nel suo lavoro, ha valutato il danno d'organo terminale ed i sintomi clinici di 105 pazienti precedentemente trattati con agalsidasi beta (1.0 mg/kg per ≥ 1 anno), che sono stati assegnati, in modo non randomizzato ma basato sulla valutazione della gravità dei loro sintomi, a continuare la terapia in corso, a ricevere dosi ridotte di agalsidasi beta (0.3-0.5 mg/kg), oppure ad essere switchati alla dose piena di agalsidasi alfa (0.2 mg/kg). Non è stato riportato nessun evento clinico dopo la riduzione della dose o lo switch, come già evidenziato da Tsuboi e dal nostro gruppo. Weidemann ha riportato, tuttavia, un significativo deterioramento dei sintomi legati alla MF in entrambi i gruppi ed una significativa riduzione del GFR calcolato mediante il dosaggio della cistatina-C nel gruppo a dose ridotta, mentre era

Tabella 1. Studi sugli effetti dello switch di terapia enzimatica sostitutiva nella malattia di Fabry.

Referenza	Numero di pazienti	Disegno dello studio	Durata follow-up	Endpoints	Conclusioni
Smid ²⁰	35	3 gruppi: 1.Switch immediato (agal alfa 0.2 mg/kg) 2.Switch ritardato (agal beta 0.5 mg/kg seguito da agal alfa 0.2 mg/kg) 3.Dose ridotta agal beta (0.5 mg/kg)	10.8 mesi	-Funzione renale -Massa ventricolare sinistra -Dolore -Qualità di vita	-Stabilità degli endpoints -Peggioramento qualità di vita nelle donne - Aumento lyso-Gb3 negli uomini
Tsuboi ²¹	11	Switch ad agal alfa (0.2 mg/kg)	12 mesi	-Funzione renale -Massa ventricolare sinistra -Dolore -Qualità di vita	-Stabilità degli endpoints
Pisani ²²	10	Switch ad agal alfa (0.2 mg/kg)	≥ 24 mesi	-Funzione renale -Massa ventricolare sinistra -Dolore -Qualità di vita	-Stabilità degli endpoints
Weidemann ²³	105	3 gruppi: 1.Switch (agal alfa 0.2 mg/kg) 2.Dose ridotta agal beta (0.5 mg/kg) 3.Agal beta 1.0 mg/kg	12 mesi post-switch	-Funzione renale -Massa ventricolare sinistra -Dolore -Qualità di vita	-Stabilità degli endpoints -Peggioramento dei sintomi legati alla MF in gruppi 2 e 3 -Riduzione del GFR calcolato con Cistatina-C in gruppo 2 -Aumento rapporto albumina/creatinina urinaria in gruppo 3
Tsuboi ²⁸	11	Switch ad agal alfa (0.2 mg/kg)	36 mesi	-Funzione renale -Massa ventricolare sinistra -Dolore -Qualità di vita	-Stabilità degli endpoints

stato osservato un significativo incremento del rapporto albumina/creatinina urinaria solo nei pazienti switchati ad agalsidasi alfa. Questi risultati sono stati stressati da Warnock e Mauer [24] in un recente editoriale, che hanno supposto che il pieno dosaggio di agalsidasi alfa potesse essere troppo basso per garantire risultati efficaci come l'agalsidasi beta, ipotizzando l'esistenza di un "problema di dosi" nel trattamento della MF. Tuttavia, ci sono alcune considerazioni, da fare quando si valutano gli studi riguardanti lo switch ad agalsidasi alfa, dovute ai limiti intrinseci di questi studi, come la loro natura osservazionale, l'inevitabile selezione dei pazienti, il breve follow-up ed il basso numero di eventi osservati dopo l'introduzione della ERT, che non consentono di trarre conclusioni definitive di comparazione dell'efficacia e sicurezza delle due formulazioni.

Innanzitutto, in nessuno degli studi prodotti è stata eseguita una valutazione bioptica renale nei pazienti switchati, in grado di dimostrare un maggior danno podocitario e/o una nuova deposizione di Gb3 nelle cellule tubulari [25]; inoltre, i maggiori livelli di lyso-Gb3 decritti da Smid dopo un anno dallo switch, erano osservati in pazienti precedentemente trattati con dosi ridotte di agalsidasi beta [20] (full text); se esiste una questione di dosi, questo ne è il caso lampante e tale riscontro potrebbe essere ascrivibile alla ridotta dose di agalsidasi beta piuttosto che all'agalsidasi alfa. L'incremento di circa 2-volte del rapporto albumina/creatinina descritto da Weidemann et al dopo 12 mesi di trattamento con agalsidasi alfa in presenza di un GFR calcolato mediante cistatina-C relativamente stabile [23], potrebbe suggerire un "reale" peggioramento della funzione renale. Infatti, gli stessi pazienti avevano già mostrato un incremento degli stessi parametri di 2.7 volte durante l'anno precedente (sotto dose piena di agalsidasi beta)! Probabilmente, le caratteristiche cliniche ed il trattamento di questi pazienti potrebbero spiegare il progressivo e continuo incremento dell'albuminuria; un'ipotesi interessante è che questi pazienti fossero meno protetti dai bloccanti del Sistema Renina Angiotensina (RAS), somministrati in solo il 24% dei pazienti switchati rispetto al 58% dei pazienti a dose ridotta ed al 34% dei pazienti a dose piena di Fabrazyme; sebbene questa differenza non raggiunga la significatività statistica, è diffusamente accettato che la proteinuria nella MF non risponde alla sola ERT [5] [26] e che i bloccanti del RAS rappresentano il fattore critico per stabilizzare la proteinuria [27] (full text). Pertanto, il ruolo specifico dell'agalsidasi alfa nel peggioramento della proteinuria dovrebbe essere riconsiderato. Infine, il significativo incremento degli eventi avversi durante il trattamento con agalsidasi alfa, come sintomi gastrointestinali, attacchi di dolore o dolore cronico, sono difficili da interpretare e quantificare adeguatamente. Non è, infatti, possibile escludere che lo stato d'ansia indotto dallo shortage e dalle raccomandazioni dell'EMA abbia condotto ad un aumento degli eventi avversi riportati dai pazienti e ad una maggiore attenzione alla loro diagnosi da parte dei medici. Ciò potrebbe aver sovrastimato la reale incidenza di questi sintomi "soggettivi". Sarebbe molto più importante considerare che la terapia con agalsidasi alfa non ha compromesso i targets di terapia oggettivi, come le misure cardiache o il coinvolgimento neurologico, e che il numero di eventi rimaneva stabile, nonostante il breve periodo di osservazione. I più recenti dati di Tsuboi e Yamamoto supportano la sicurezza dello switch da agalsidasi beta ad alfa alle dosi approvate, senza perdita di efficacia sul coinvolgimento d'organo in un più lungo periodo. Essi hanno riportato i dati di 11 pazienti switchati in un periodo di follow-up di circa 3 anni [28]. I dati clinici erano stati raccolti per 5 anni, 2 anni prima dello switch e 3 anni dopo lo switch. I loro risultati hanno mostrato che la funzione renale rimaneva stabile durante i 3 anni dopo lo switch e che i miglioramenti della massa cardiaca, registrati 12 mesi dopo lo switch ad agalsidasi alfa, sono stati mantenuti nei 36 mesi di follow-up. Inoltre, non c'erano differenze significative nella severità del dolore e nei parametri della qualità di vita riportati dai pazienti prima e dopo lo switch di ERT.

Tabella 2. Endpoints dello studio

	Pre-ERT	48 mesi (agal beta)	20 mesi dopo lo switch (agal alfa)	40 mesi dopo lo switch (agal alfa)	40 mesi dopo lo switch (20 m agal alfa + 20 m ritorno ad agal beta)
	10 pa- zienti	10 pa- zienti	10 pazienti	5 pazienti	5 pazienti
Funzione renale eGFR (mL/min/1.73 m ²)	92.4 ± 13.1	91.1 ± 14.9	90.3 ± 17.5	90 ± 12.2	90 ± 13.5
Proteinuria Rapporto albumina crea- tinina	0.96 ± 0.29	0.36 ± 0.14	0.38 ± 0.07 ^{a,b}	0.34 ± 0.03	0.32 ± 0.06
Parametri cardiaci Massa LV ^c (g/m ²)	106 ± 32	73 ± 24	70 ± 24 ^{a,b}	68 ± 26	68 ± 30

Pochi dati recenti del nostro Centro supportano ulteriormente tali risultati (Tabella 2). Infatti, con l'aumentata disponibilità di agalsidasi beta nell'ultimo trimestre del 2012, 5 dei nostri 10 pazienti precedentemente switchati ad agalsidasi alfa sono tornati alla terapia con dosi piene di agalsidasi beta (1.0 mg/kg), dopo un periodo medio di 30 mesi, mentre i rimanenti 5 pazienti hanno proseguito la loro terapia in corso con agalsidasi alfa (0.2 mg/kg). Ad oggi, il follow-up di questi 10 pazienti è di circa 40 mesi dopo il primo switch ad agalsidasi alfa. Come nel nostro studio precedente, abbiamo valutato la funzione renale, selezionati parametri cardiaci, il sintomo del dolore e lo status di salute, sia al baseline (20 mesi dopo lo switch), che dopo 20 ulteriori mesi in cui hanno proseguito la terapia con agalsidasi alfa, o 20 mesi dopo lo switch-back ad agalsidasi beta, seguendo gli stessi metodi utilizzati nel nostro precedente studio [22]. I nostri dati dimostrano che non si è presentato nessun evento clinico durante il follow-up in entrambi i gruppi. Inoltre, la funzione renale, valutata con la creatinina sierica ed il GFR, rimaneva stabile in entrambi i gruppi; allo stesso modo, non abbiamo osservato modifiche nel rapporto medio albumina/creatinina urinaria, né nella funzione cardiaca, valutata mediante cMRI. Infine, il sintomo del dolore e lo status di salute non peggioravano durante il follow-up. L'agalsidasi alfa era ben tollerata nel lungo termine e non si presentavano problemi dopo la reintroduzione di agalsidasi beta nei pazienti ri-switchati ad agalsidasi beta. Nonostante l'esiguo numero di pazienti coinvolti nella nostra osservazione, questi dati offrono ulteriore conferma della sicurezza dello switch ad agalsidasi alfa, senza perdita di efficacia nel periodo di lungo-termine, e della reintroduzione di agalsidasi beta.

Bibliografia

[1] Pisani A, Visciano B, Imbriaco M et al. The kidney in Fabry's disease. *Clinical genetics* 2014 Mar 19;

[2] Pisani A, Visciano B, Roux GD et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Molecular genetics and metabolism* 2012 Nov;107(3):267-75

[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] 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

[5] 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

[6] 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

[7] 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)

[8] 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

[9] 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

[10] 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)

[11] 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)

[12] 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)

[13] 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)

[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] Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI) Enzyme Replacement Therapy (ERT) Study

[16] European Medicines Agency (2009). Questions and answers on the shortages of Cerezyme and Fabrazyme. Accessed 1 June 2012

[17] European Medicines Agency (2010). European Medicines Agency reviews treatment recommendations for Fabrazyme. Accessed 1 June 2012, from

[18] 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

[19] Assessment report on the shortage of Fabrazyme. Overview of shortage period: Spontaneous reports from June 2009 through 15 September 2010 and Registry data from June 2009 through 05 August 2010

[20] 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)

[21] 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

[22] 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

[23] Weidemann F, Krämer J, Duning T et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2014 Apr;25(4):837-49

[24] Warnock DG, Mauer M Fabry disease: dose matters. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2014 Apr;25(4):653-5

[25] Najafian B, Svarstad E, Bostad L et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney international* 2011 Mar;79(6):663-70

[26] 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

[27] 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)

[28] Tsuboi K, Yamamoto H Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-β to agalsidase-α *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2014 Mar 20;