

Sindrome del trasportatore del glucosio (Deficit GLUT1): verso una terapia specifica?

Presentazione di studio internazionale multicentrico randomizzato per valutare la sicurezza ed efficacia di Triptoneina.



G. Giudizioso¹, P. Striano¹, M.S. Vari¹, F. Pinto¹, V. Lanzillotta³, M.P. Ierardi², E. Tabacco¹, M. Sole⁴, C. Minetti¹

1. U.O Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Istituto G.Gaslini, Genova; 2. UOSD Centro Nutrizionale, Istituto G.Gaslini, Genova; 3. UOC Medicina Fisica e Riabilitazione, Istituto G.Gaslini, Genova; 4. Dipartimento Pediatria, Università degli studi di Padova

Introduzione

La sindrome da deficit del trasportatore del glucosio tipo 1 (GLUT1 DS) è un'affezione rara, caratterizzata da ritardo psicomotorio, disturbi del movimento e crisi epilettiche, spesso farmacoresistenti. La GLUT1 DS si associa ad una mutazione nel gene SLC2A1 che codifica la proteina GLUT1, responsabile del trasporto del glucosio attraverso la barriera ematoencefalica.

Attualmente non esiste una terapia risolutiva per questa patologia ma con l'ausilio della dieta chetogena è possibile ridurre il numero degli episodi critici e la regressione cognitiva e motoria. La dieta chetogena, però, non è sempre ben tollerata dai pazienti e, talvolta, risulta inefficace. Per tale motivo abbiamo deciso di partecipare ad uno studio internazionale multicentrico randomizzato con lo scopo di valutare la sicurezza ed efficacia di Triptoneina, in sostituzione alla dieta chetogena.

Metodi

Studio multicentrico di cui 9 centri U.S. e 2 Europei, Francia e Italia. I pazienti possono essere reclutati se rispettano i seguenti criteri di inclusione:

- Diagnosi di GLUT1DS geneticamente confermata
- Età compresa tra 3 e 35 anni
- Farmacoresistenza
- No dieta chetogena

Lo studio prevede una prima valutazione del paziente 6 settimane prima dell'inizio dello studio e 4 valutazioni intermedie nelle successive 8 settimane in cui il paziente assume il farmaco/placebo (tab.1) Per valutare la sicurezza di UX007 vengono effettuati prelievi ematici ed ECG; per valutarne l'efficacia i pazienti sono sottoposti a test cognitivi, valutazioni motorie ed EEG overnight (tab.2).

VISIT NUMBER	1	2	3 (Phone)	4	5	6	7	8	9
VISIT NAME	Screening	Randomization	End of Titration	Treatment Period			Extension Period		
WEEK	-6	0	2	4	8	14	26	39	52/ET
Informed Consent	X								
Inclusion/Exclusion Criteria	X	X							
Medical History ²	X								
EFFICACY MEASURES									
Seizure incidence (diary review)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Computerized Neuropsychological Test - Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) ^{1,3}	X	X		X	X		X		X
Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT) ³	X				X		X		X
Short Form-10™ (SF-10) Health Survey for Children		X			X		X		X
Pediatric Evaluation of Disability Inventory Computer Adaptive Test (PEDI-CAT)		X			X		X		X
6-minute Walk Test (6MWT) ⁴									
PED Observation	X	X		X	X		X		X
Gait Analysis [select sites]									
Gross Motor Function Measure-88 (GMFM-88) ⁴		X		X	X		X		X
Columbia Neurological Score (CNS)		X			X		X		X
Clinical Global Impression:									
Improvement (CGI-I) & Severity (CGI-S) ⁵		X			X		X		X
Overnight Electroencephalogram (EEG) ⁶		X			X		X		
Beery-Buktenica Developmental Test of Visual Motor Integration (Beery-VMI) ³	X				X		X		X
Raven's Coloured Progressive Matrices (RCPM) ³	X				X		X		X
PHARMACOKINETICS/BIOASSAYS									
Peak Plasma UX007 and Metabolites ⁷	X	X			X				X
Population PK assessment ⁷							X		
Erythrocyte Glucose Uptake Assay ⁸									X

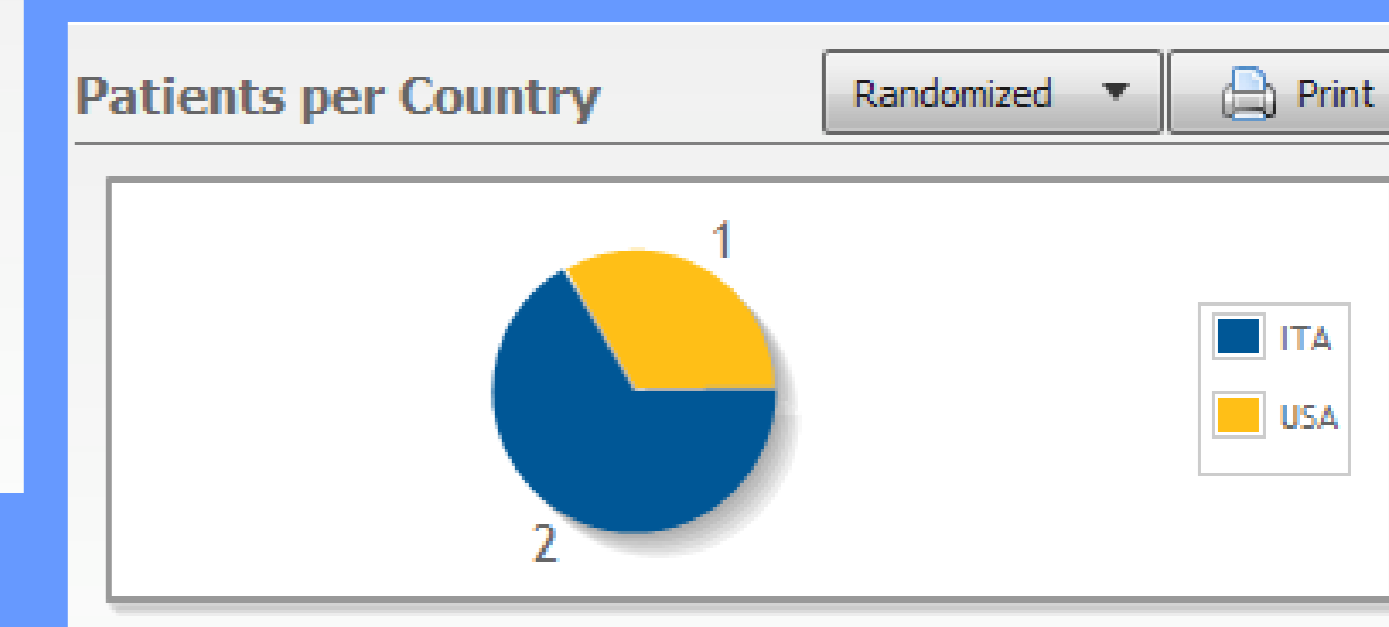
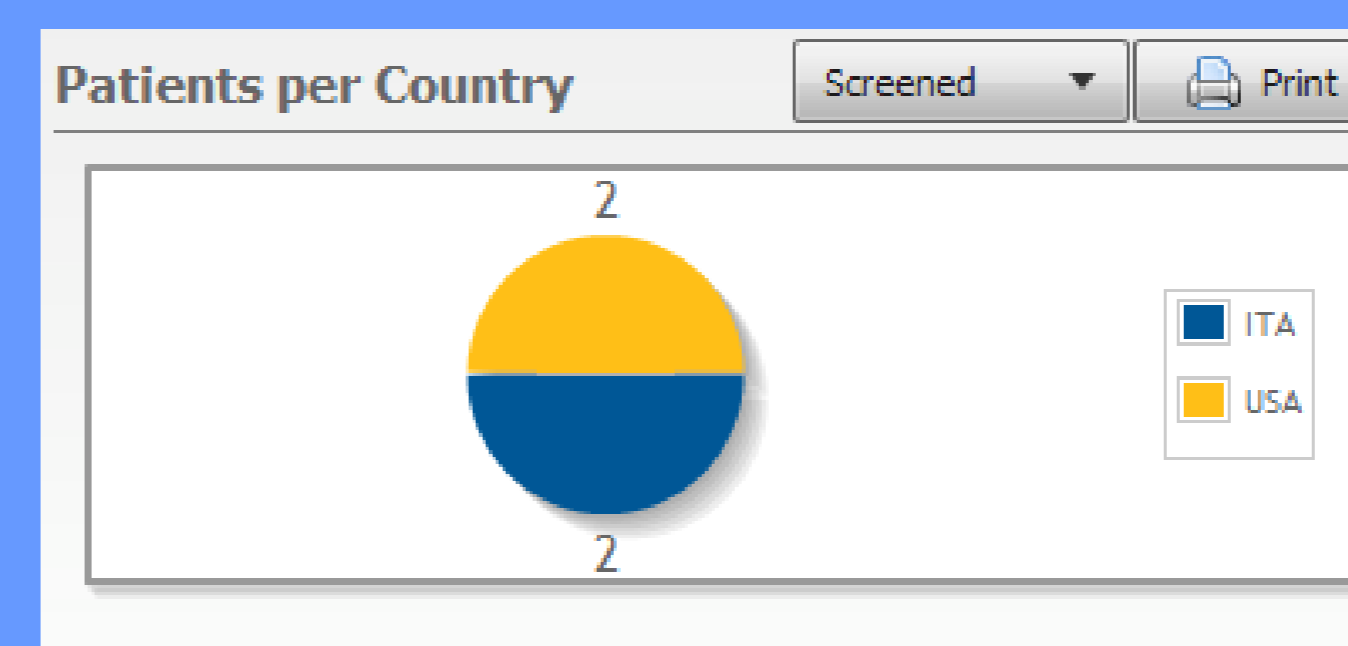
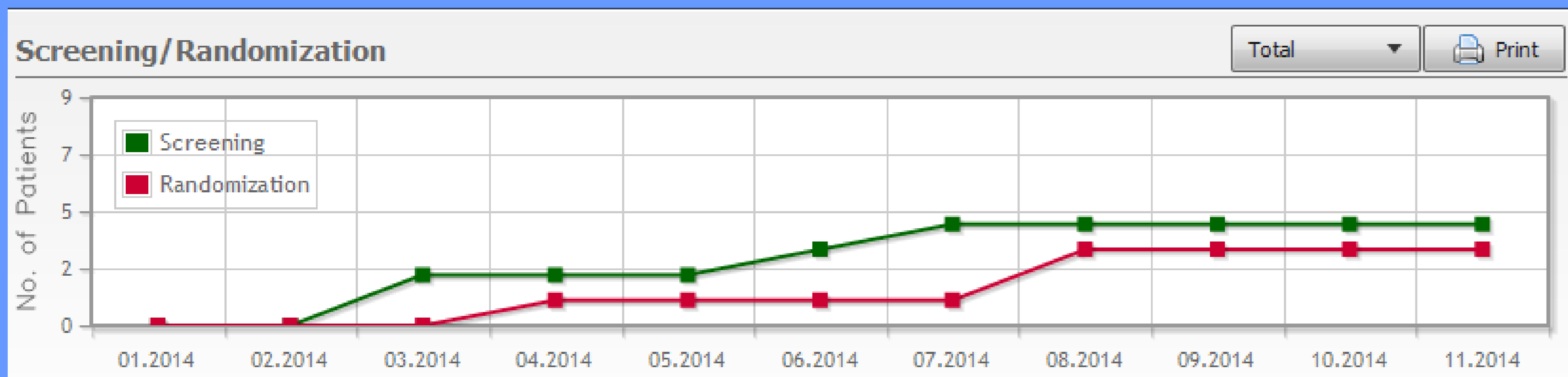
Tab.1

VISIT NUMBER	1	2	3 (Phone)	4	5	6	7	8	9
VISIT NAME	Screening	Randomization	End of Titration	Treatment Period			Extension Period		
WEEK	-6	0	2	4	8	14	26	39	52/ET
SAFETY ASSESSMENTS									
Vital Signs & Weight ⁹	X	X		X	X	X	X	X	X
Electrocardiogram (ECG) ¹⁰	X				X				X
Physical Examination ¹¹	X				X		X		X
Clinical Laboratory Tests ¹²	X	X			X		X		X
Urine Pregnancy Test (if applicable)	X	X			X		X		X
Suicidal Ideation & Behavior Assessment	X	X		X	X	X	X	X	X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Interim Monitoring Calls ¹³	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TREATMENT & DIETARY ASSESSMENTS									
Dispense Study Drug ¹⁴		X		X	X	X	X	X	
Treatment Compliance & Accountability ¹⁵			X	X	X	X	X	X	X
Dietician Consultation & Diet Diary ¹⁶	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tab.2

Risultati

Allo stato attuale, sono stati screenati 4 pazienti e randomizzati 3 pazienti di cui 1 negli Stati Uniti e 2 presso l'UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari dell'Istituto Gaslini. Non sono stati riferiti effetti collaterali maggiori.



Conclusioni

Presso l'UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari è appena terminato, per i due pazienti randomizzati, il periodo del doppio cieco ed è iniziata la fase in "open label".

Tutti I neurologi pediatri sono invitati a segnalarci i pazienti affetti da Glut1DS per eventuale reclutamento.