

Un primo trial con Guanabenz nella Vanishing White Matter

Il Center for Childhood White Matter Disorders (CCWMD, <https://www.vumc.com/departments/center-for-children-with-white-matter-disorders.htm>) della Amsterdam University Medical Centers (Amsterdam UMC), sede VU University medical center (VUmc) sta organizzando la conduzione di un trial clinico in bambini con Vanishing White Matter (VWM). La sede Academic Medical Center (AMC) Amsterdam UMC partecipa al trial. Scopo del trial e' di valutare se il farmaco chiamato Guanabenz e' effettivo nel rallentare o fermare il decorso della malattia e attenuare le alterazioni di segnale alla risonanza magnetica.

Il Guanabenz e' un farmaco ben conosciuto e usato da lungo tempo nel trattamento dell' ipertensione arteriosa. E' approvato dalla FDA, la agenzia del farmaco americana. Dato il meccanismo di azione, il Guanabenz ha una buona probabilita' de essere efficace anche nella VWM. Nei topi modello della VWM trattati con Guanabenz, la somministrazione prolungata ed ad alte dosi del framaco migliora significamente il quadro clinico, sia per quanto riguarda le funzioni motorie sia la patologia cerebrale (per ulteriori informazioni, si veda <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nan.12411>).

In precedenza abbiamo dimostrato che il meccanismo patologico della VWM e la modalit  di azione di Guanabenz sono gli stessi nei topi e nei pazienti. Per questo, prevediamo che il trattamento a lungo termine con alte dosi di Guanabenz possa essere utile anche nei pazienti con VWM. Tuttavia, i topi sono diversi dagli esseri umani e l'effetto di Guanabenz negli esseri umani con VWM deve ancora essere studiato. Il Guanabenz   stato utilizzato per anni negli adulti per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e si   dimostrato sicuro in questa popolazione di pazienti; la ricerca inoltre supporta anche l'uso sicuro di Guanabenz negli adolescenti. Su queste basi, vogliamo trattare i bambini con VWM con Guanabenz.

Chi pu  partecipare al trial?

Un paziente   idoneo ad essere reclutato nel trial se soddisfa i seguenti criteri:

- VWM geneticamente provata
- alterazioni di segnale alla risonanza magnetica cerebrale compatibili con la VWM
- durata massima della malattia di 8 anni al momento dell'ingresso nello studio
- la malattia VWM   iniziata prima dei 6 anni di et 
- il bambino e' in grado di alzarsi e camminare almeno 10 passi, con o senza supporto
- il bambino non soffre di un'altra malattia significativa (per esempio malattie cardiache, del fegato o renali)
- il bambino non e' gi  reclutato in un altro studio medico-scientifico
- il bambino e' in grado di sottoporsi alla risonanza magnetica cerebrale (ovvero, assenza di impianti contenenti metallo, come impianto cocleare, neurostimolatore o pacemaker)
- il bambino vive ad una distanza ragionevole da Amsterdam

Nel caso che tutti questi criteri di ammissibilit  siano soddisfatti, il bambino puo' essere valutato e in caso reclutato nella sperimentazione.

I genitori / tutori o medici curanti possono contattarci per discutere se il bambino puo' partecipare alla sperimentazione. Per avviare il processo, avremo innanzitutto bisogno di informazioni cliniche, risultati del test genetico a conferma della VWM e la risonanza magnetica del bambino. Non esitate a contattarci a TreatVWM@amsterdamumc.nl.

Cosa significa partecipare alla sperimentazione?

L'obiettivo primario dello studio   quello di valutare la sicurezza, la tollerabilit  e la farmacocinetica (ci  che il corpo fa di un farmaco) del Guanabenz nei bambini con VWM. Inoltre, lo studio valuter  se il trattamento con Guanabenz ha un potenziale effetto benefico sulla VWM. Tutti i bambini nel trial riceveranno Guanabenz in aggiunta alle loro cure mediche standard. Poich  nella VWM non vi sono biomarcatori noti nei fluidi corporei che consentano il monitoraggio della malattia, utilizzeremo lo studio anche per cercare biomarcatori adatti.

La durata della sperimentazione sar  di almeno 1 anno, ma potr  essere estesa a 3 o 4 anni, a seconda della velocit  con cui il numero pianificato di 20 pazienti verra' arruolato nello studio. Il Guanabenz deve essere assunto una volta al giorno, la sera, durante l'intero periodo del trial. Tutti i

bambini reclutati nella sperimentazione saranno sottoposti a vari test; questi sono descritti brevemente di seguito (vedi Timeline).

I test verranno svolti presso VUmc o AMC ad Amsterdam. Ciò significa che i bambini che partecipano alla sperimentazione devono venire ad Amsterdam per le visite di controllo.

Sequenza temporale:

- Contatto con la CCWMD ad Amsterdam.
- Screening per l'idoneità al VUmc o AMC di Amsterdam, compreso l'esame obiettivo e neurologico.
- Se il paziente viene giudicato idoneo e i genitori / tutori acconsentono a partecipare alla sperimentazione, il paziente verrà sottoposto a una risonanza magnetica cerebrale (in leggera anestesia) e il medico compilerà diversi questionari standard per valutare la qualità della vita e la disabilità. Verranno valutate anche le funzioni motorie e cognitive. Prima, durante e dopo la procedura di risonanza magnetica, verranno raccolti campioni di sangue a intervalli regolari. I campioni di sangue verranno prelevati da una vena e mediante puntura su un dito. Il prelievo di sangue venoso verrà effettuato dal catetere di infusione dell'anestesia per la risonanza magnetica; non ci saranno extra punture per questo. Durante l'anestesia verrà eseguita anche una puntura lombare per la ricerca di biomarcatori.
- Il trattamento con Guanabenz sarà iniziato a basse dosi presso il Dipartimento di Pediatria del VUmc o AMC. La dose verrà aumentata ogni 3 giorni (o più lentamente, a seconda degli effetti collaterali). La temperatura corporea, la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca e gli effetti collaterali saranno attentamente monitorati. Non appena viene raggiunta la dose piena prevista dalla sperimentazione e nel caso il Guanabenz sia ben tollerato, il paziente può tornare a casa.
- Ogni 3 mesi, si svolgerà una visita di controllo presso il VUmc o AMC per verificare i possibili effetti collaterali e valutare l'uso di altri farmaci, e per un controllo neurologico, misurazione della temperatura corporea, della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, e infine per un prelievo di sangue (da un vena in un'occasione, e attraverso puntura di un dito in altre occasioni, il tutto senza anestesia).
- Se viaggiare ad Amsterdam è troppo rischioso o impossibile a causa della pandemia COVID-19, le visite possono essere sostituite da consultazioni video che consentono la valutazione delle condizioni fisiche e neurologiche generali del paziente. Chiederemo ai genitori / tutori di contattare il loro medico generico o pediatra di base per misurare la temperatura corporea, la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. Chiederemo anche ai genitori / tutori di ottenere una macchia di sangue tramite puntura di un dito o di farlo fare dal medico generico o dal pediatra di base. Ai genitori / tutori verrà quindi chiesto di inviarci la macchia di sangue in una busta. Solo la prima visita di controllo trimestrale non può essere sostituita da un consulto video, a causa del prelievo di sangue da una vena. Anche le visite annuali con test approfonditi devono avvenire ad Amsterdam.
- Inoltre, ai genitori / tutori verrà chiesto di tenere un diario per documentare l'andamento clinico: capacità del paziente di camminare, verificarsi di effetti collaterali e uso di altri farmaci durante lo studio. Il diario verrà fornito dall'investigatore.
- Dopo 1 anno di trattamento, verranno ripetuti la risonanza magnetica cerebrale (in leggera anestesia e inclusi i prelievi di sangue e puntura lombare), i questionari standard per valutare la qualità della vita e la disabilità e la valutazione delle funzioni motorie e cognitive. Se il paziente rimane nello studio per più di 1 anno, la risonanza magnetica (in leggera anestesia e comprendente prelievi di sangue e puntura lombare), la raccolta del questionario e la valutazione delle funzioni motorie e cognitive verranno ripetute annualmente.

Le visite relative allo studio sostituiranno in parte le regolari visite di follow-up del paziente e in parte saranno aggiuntive.

Questa sarà la prima sperimentazione in cui il Guanabenz viene utilizzato nei bambini piccoli. La sicurezza del Guanabenz sarà quindi attentamente monitorata durante l'intero studio. Poiché non è ancora chiaro se i bambini piccoli tollereranno dosi elevate di Guanabenz, la titolazione della dose avverrà sotto stretto controllo medico.

Possibili effetti collaterali del Guanabenz

Nel trattamento della pressione alta, i principali effetti collaterali del Guanabenz sono sonnolenza, secchezza delle fauci e mal di testa. Per evitare il più possibile la sonnolenza diurna, il Guanabenz

sarà assunto una volta al giorno alla sera prima di dormire. La pressione sanguigna può essere abbassata; questo non è pericoloso, ma può portare a disturbi come capogiri, sensazione di debolezza e sensazione di stanchezza. Negli adulti le vertigini sono comuni, ma questo non è stato segnalato nei bambini. Poiché nello studio attuale la dose di Guanabenz utilizzata è superiore a quella usata per l'ipertensione arteriosa, ci aspettiamo che tutti gli effetti collaterali conosciuti siano più comuni. Se sono presenti effetti collaterali, generalmente questi scompaiono quando la dose del farmaco viene ridotta o l'assunzione del farmaco viene interrotta. I pazienti di solito si abituano al farmaco e gli effetti collaterali scompaiono.

Informazioni aggiuntive

Maggiori informazioni sullo studio possono essere trovate nei documenti disponibili in questa pagina.

Per ulteriori informazioni sul VUmc e AMC, fare riferimento a www.vumc.com e www.amc.nl

Come contattarci?

Puo' contattarci, preferibilmente via e-mail: TreatVWM@amsterdamumc.nl