

Oxytocine behandeling bij pasgeborenen en kinderen in de leeftijd van 0 tot 3 maanden met het Prader-Willi-syndroom: een onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid bij orale en sociale vaardigheden en eetgedrag van intranasale toediening van oxytocine vs placebo (fase III klinische trial)

Gepubliceerd: 08-09-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het primaire doel is om de superioriteit van OT ten opzichte van placebo aan te tonen. Een 4 weken durende intranasale OT-toediening op orale toediening, beoordeeld door de Neonatale Oral-Motor Assessment Scale (NOMAS) bij zuigelingen met PWS van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55101

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OTBB3

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoornissen
- Neonatale en perinatale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Prader-Willi-syndroom, zeldzame erfelijke stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CHU de TOULOUSE

Overige ondersteuning: French Ministry of Health (PHRC-N 2015); Paediatric Clinical Research Infrastructure Network - PedCRIN (2017); OT4B; Prader-Willi France

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Oxytocin, Pasgeborenen, Prader-Willi syndrome

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het aandeel neonaten / zuigelingen die een score ≥ 10 behalen, dwz een normale of subnormale score (gedefinieerd als responders) op zuigen / slikken zoals beoordeeld door de Neonatal Oral-Motor Assessment Scale (NOMAS) centraal gescoord op video's, na 4 weken (V4) intranasale behandeling met OT / Placebo.

Ondersteunende gegevens:

- Veranderingen van de NOMAS-score ten opzichte van de uitgangswaarde (V1) na 1 week (V3) en 4 weken (V4)
- % responders op NOMAS na 1 week (V3)
- % van de zuigelingen met een abnormale score en die een nulscore (normalisatie) bereikten op het item *incoördinatie van zuigen / slikken en ademhaling* na behandeling na 1 (V3) en 4 (V4) weken.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn: *

- Aandeel van zuigelingen met een abnormale score van videofluoroscopie bij aanvang (op ten minste een van de twee items) die na 4 weken behandeling een normale score bereikten voor alle 2 items, namelijk i) faryngeale aandrijving ii) luchtwegbescherming na 4 weken (V4).
- De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de Alarm Distress Baby Scale (ADBB) -score na 4 weken (V4).
- De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de Cores-scores (Coding Interacting Behavior) na 4 weken (V4).
- De verandering ten opzichte van de basislijn van de vaardigheidsscore; dit is het volume van de melk die is ingenomen in de eerste vijf minuten van voeding na 1 week (V3) en na 4 weken (V4).
- De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de concentratie ghreline (niet-geacyleerd / UAG en geacyleerd / AG) na 1 week (V3) en na 4 weken (V4).
- De verandering van baseline (V1) van de ouderbeoordeling van voeding (ernst) na 4 weken (V4)
- De ouderbeoordeling van voeding (verbetering) na 4 weken (V4)
- De verandering van de uitgangswaarde van de plasma-OT-concentratie na 4 weken (V4).
- Biologische veiligheidsparameters (natremia, plasmatische osmolaliteit, capillaire bloedglucose, totale bilirubinespiegel, urinedichtheid, kalemie), vitale functies, ECG en opkomende bijwerkingen bij alle patiëntengroepen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prader-Willi-syndroom (PWS) is een genetische neurologische ontwikkelingsziekte die wordt veroorzaakt door het gebrek aan expressie van paternaal afgeleide allelen van ingeprinte genen in het 15q11-q13 chromosomale gebied. Het is de belangrijkste oorzaak van syndromale obesitas, met een incidentie van ongeveer 1/20 000 bij de geboorte. Vanaf de geboorte tot 9 maanden vertonen alle zuigelingen met PWS ernstige hypotonie in combinatie met slechte eetlust; vergelijkbaar met anorexia en slechte zuig- en slikproblemen die in 80% van de gevallen leiden tot nasogastrische sondevoeding om een **normale gewichtstoename te garanderen. Wanneer genetische diagnose is gesteld in de eerste levensmaanden op basis van het neonatale fenotype, initieert multidisciplinaire zorg en biedt een unieke kans voor vroege behandeling. Zowel PWS-muismodellen als patiënten vertonen een significante afname van het aantal en het volume van neuronen die hypothalamische Oxytocine (OT) produceren. OT is een neuropeptide dat, naast zijn bekende werking op de baarmoeder en borstvoeding, betrokken is bij de sociale interacties en bij moeder-kindbinding. Interessant is dat OT gedurende het hele leven tegengestelde effecten heeft, d.w.z. het stimuleren van voedselinname in de neonatale periode en vervolgens het beheersen van verzadiging later. Onze hypothese is dat een tekort aan OT het neonatale fenotype met slechte voeding en sociale signalen kan verklaren en mogelijk betrokken is bij het gebrek aan verzadiging later in het leven in PWS. We hebben al een tolerantiestudie (OTBB1, fase I) en een proof-of-concept-studie (OTBB2, fase I / II meervoudige stijgende dosis veiligheid / werkzaamheid) uitgevoerd. We toonden aan dat OT goed wordt verdragen bij pasgeborenen / zuigelingen met PWS en de voedings- en sociale vaardigheden verbetert wanneer het vroeg in het leven wordt toegediend. Deze resultaten bieden veelbelovende perspectieven voor vroege behandeling bij neurologische aandoeningen met voedingsproblemen en vragen ons om een **fase III-onderzoek uit te voeren om het effect van OT op orale en sociale vaardigheden bij neonaten / zuigelingen met PWS aan te tonen. Deze fase III is een multicentrische, prospectieve, gerandomiseerde studie die uit twee delen bestaat: een deel 1 dat een onderzoek is naar de werkzaamheid van OT (OT versus Placebo) en een deel 2 dat een verkennend onderzoek is om meer informatie te vergaren over het gebruik van intranasale OT.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om de superioriteit van OT ten opzichte van placebo aan te tonen. Een 4 weken durende intranasale OT-toediening op orale toediening, beoordeeld door de Neonatale Oral-Motor Assessment Scale (NOMAS) bij zuigelingen met PWS van minder dan of gelijk aan 3 maanden bij opname.

De secundaire doelstellingen zijn het documenteren van de effecten van 1 week en 4 weken intranasale OT-toediening versus Placebo op:

- Zuig- / slikproblemen beoordeeld door videofluoroscopie
- Sociale terugtrekking beoordeeld door Alarm Distress Baby Scale (ADBB)
- Kindtoestand, sociale betrokkenheid en moeder-kind interacties beoordeeld door Coding Interactive Behaviour (CIB) subscores
- Voedselinname beoordeeld op basis van vaardigheidsscore
- Niveaus van circulerende vormen van ghreline
- Ouderbeoordeling van voeding
- OT-niveaus
- Om de veiligheid van herhaalde OT-toediening gedurende 4 weken of 8 weken te documenteren met totale follow-up gedurende 26 weken.

De verkennende doelstellingen zijn om de effecten van intranasale OT versus placebo verder te evalueren op:

- Totale score videofluoroscopie
- CIB-subscores (gevoeligheid van de ouders, intrusiviteit van de ouders, ontwenning van kinderen, negatieve staat van het dyadische gewricht)
- Duur van de nasogastrische sonde (NGT) voeding
- Modificaties van hersenconnectiviteit tijdens rusttoestand (MRI)
- Groei, gewicht en hoofdomtrek
- voedingsfase
- ouderlijke vaardigheden
- Bloed- en darmmicrobiotica
- OT-circulativeniveaus na toediening van OT / placebo
- Urine OT-waarden Ouderobservatie van voeding (dagboekrapport)

En naar

- Vergelijk 4 versus 8 weken intranasale OT-toediening in termen van NOMAS-score en andere criteria.
- Vergelijk vertraagde versus niet-vertraagde toediening van intranasale OT-toediening in termen van NOMAS-score en andere criteria.
- Evalueer het behoud van het effect in termen van andere criteria.

Voor al deze parameters: NOMAS-score, ADBB-score, CIB-subscores, circulerende vormen van ghreline, OT-waarden, groei en lichaamsgewicht, HC, voedingsfase, ouderlijke vaardigheden, bloed en darmmicrobiota:

- Correlaties uitvoeren op biologische en MRI-biomarkers en klinische eindpunten.

Onderzoekopzet

Fase III: prospectieve, gerandomiseerde, Placebo-gecontroleerde dubbelblinde studie gedurende 4 weken, twee-arm superioriteitsonderzoek met parallelle groepen.

Patiënten worden toegewezen in vier groepen op het moment van randomisatie volgens een randomisatieschema per centrum dat patiënten randomiseert in een 1:

1: 1: 1-ratio in Groep 1, 2, 3 of 4 zoals hieronder beschreven;
Groep 1 krijgt 8 weken OT en vervolgens 4 weken Placebo
Groep 2 krijgt 4 weken OT en vervolgens 8 weken Placebo
Groep 3 ontvangt Placebo gedurende 4 weken en vervolgens OT gedurende 8 weken
Groep 4 ontvangt Placebo gedurende 4 weken, daarna OT gedurende 4 weken en
vervolgens Placebo gedurende 4 weken
Na week 12 worden noch OT noch Placebo toegediend.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksgeneesmiddel in deze studie is intranasale oxytocine. Een bijpassende intranasale placebo-oplossing zal ook worden verstrekt omdat dit een dubbelblind onderzoek is.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen specifieke behandeling voor problemen met zuigen en slikken waargenomen bij pasgeborenen / zuigelingen met PWS. Op basis van voorlopige resultaten verkregen in de OTBB2-studie met betrekking tot de werkzaamheid van OT, niet alleen bij problemen met zuigen en slikken, maar ook op sociaal gedrag en moeder-kind interacties zonder enige bezorgdheid over de veiligheid, is het gerechtvaardigd om de veiligheid en de werkzaamheid van OT dubbel te bestuderen -blinde placebogecontroleerde studie. Omdat de blootstelling aan OT wordt verlengd tot 30 of 60 dagen, afhankelijk van de groep patiënten die bij de randomisatie is toegewezen, kunnen we het optreden van bijwerkingen die niet zouden optreden tijdens een korte 7-daagse blootstelling niet uitsluiten. Het onderzoeksontwerp omvat echter 8 bezoeken van de eerste OT-administratie en de veiligheid zal nauwlettend worden gevolgd. Bovendien zal een verlengde follow-up van de patiënt gedurende de studieperiode van 26 weken worden gepland. De veiligheid op lange termijn zal ook worden gecontroleerd tijdens een studie voor alle kinderen tot 4 jaar.

De risico's van deelname aan het onderzoek worden dus geminimaliseerd en de informatie die moet worden verkregen van 30 tot 60 dagen OT-blootstelling in dit cohort neonaten / zuigelingen met PWS is van cruciaal belang. Inderdaad, als de resultaten onze eerdere resultaten bevestigen, zal het voordeel voor kinderen met PWS en voor hun gezin zeer aanzienlijk zijn. In elk geval zullen alle patiënten profiteren van een optimale follow-up.

Contactpersonen

Publiek

CHU de TOULOUSE

Rue Viguerie 2
Toulouse 31059
FR

Wetenschappelijk

CHU de TOULOUSE

Rue Viguerie 2
Toulouse 31059
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannelijke of vrouwelijke pasgeborenen of kinderen met genetisch bevestiging van PWS
- Leeftijd <92 dagen (maximale afwijking van 8 dagen) (voor premature baby's, geboren vóór 37 weken wordt de gecorrigeerde leeftijd toegepast)
- Ondertekende toestemmingsverklaring verkregen van de ouders / verzorgers
- Ouders die alle studieprocedures willen en kunnen volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-- Pasgeborenen of kinderen opgenomen op de afdeling spoedeisende hulp voor voortdurende levensbedreigende comorbiditeiten zoals ernstige ademhalings-, cardiovasculaire of neurologische afwijkingen

- Pasgeborenen of kinderen met verlenging van het QT-interval
- Pasgeborenen of kinderen met hypokaliëmie
- Pasgeborenen of kinderen zonder medische verzekering
- Pasgeborenen of kinderen van wie de situatie van de ouders de interpretatie van de resultaten in gevaar kan brengen
- Pasgeborenen of kinderen met bekende overgevoeligheid voor de hulpstoffen voor oxytocine
- Pasgeborenen of kinderen die tegelijkertijd deelnemen aan een ander interventieel onderzoek.
- Pasgeborene of zuigeling met gelijktijdige behandeling die het QT-interval verlengt (zie bijlage 16).
- pasgeborene of zuigeling met familiegeschiedenis van genetische pathologie die verlenging van het QT-interval veroorzaakt
- Pasgeborene of baby's van wie de ouders video-opname weigeren, die nodig zijn om voor het hoofddoel van het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Syntocinon

Generieke naam: Oxytocine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-08-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-002385-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04283578
CCMO	NL72188.078.20