

Effect van intranasale insuline op ontwikkeling en gedrag bij kinderen met Phelan-McDermid syndroom

6-4-2017

Drs. Renée J. Zwanenburg

Klinisch Geneticus i.o.
Afdeling Genetica, UMCG

r.j.zwanenburg@umcg.nl



Potentiele belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
Financiering onderzoekstraject	ZonMw Groninger AGIKO

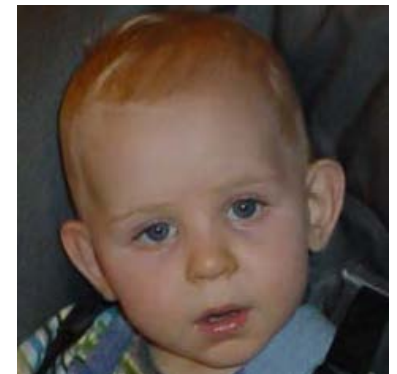
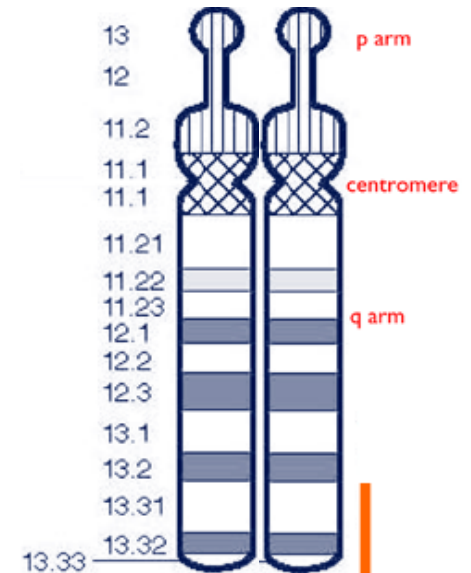
Synoniemen: 22q13.3 deletie syndroom, PMS
belangrijkste gen: *SHANK3*

Zeldzame chromosoomaandoening, in NL:

kinderen > 60
volwassenen > 35

Belangrijkste kenmerken

- verstandelijke beperking
- gedrag met autisme kenmerken
- subtiele uiterlijke kenmerken



2010

Original article

Intranasal insulin to improve developmental delay in children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial

H Schmidt,¹ W Kern,² R Giese,³ M Hallschmid,⁴ A Enders³

J Med Genet 2009;**46**:217–222. doi:10.1136/jmg.2008.062141

Studie

- 6 kinderen met PMS
- insuline via een neusspray
- positief effect op ontwikkeling en gedrag

Echter...

- kleine groep, geen randomisatie, geen placebo, geen blinding
- validatie nodig

Insuline in de hersenen

- neurotransmitter in de hersenen
- co-localisatie insuline receptor substraat en SHANK3

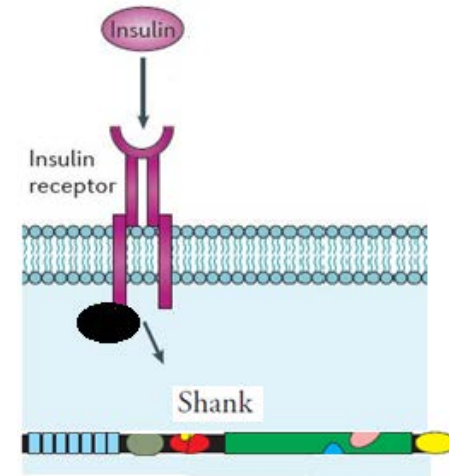
Neusspray

- opname in de neus, direct transport naar CSF
- geen effect op systemische glucose of insuline waarden

Eerdere studies

toonden een positief effect op leren en geheugen

- bij gezonde muizen en volwassenen
- bij volwassenen met de ziekte van Alzheimer



Studie opzet

Stepped-wedge design

06/04/2017 | 5

	Pre-klinische trial fase (± 6 mnd)	Klinische trial fase (18 mnd)		
Groep A	B	I	I	I
Groep B	B	P	I	I
Groep C	B	P	P	I
	*	*	*	*

B = baseline, ontwikkeling en gedrag zonder neusspray

I = periode met insuline neusspray

P = periode met placebo (albumine) neusspray

* = metingen van: - algemene ontwikkeling
- ontwikkeling van gedrag

Deelnemers

- 25 kinderen, 6 jongens, 19 meisjes, leeftijd van 13 mnd - 16.5 jaar
- 22q13.3 deletie, incl. *SHANK3*, 180kb - 7.8Mb

Interventie

- Insuline neusspray; Humuline Regular®
0.1ml / spray = 20, 30 or 40 IU/dag
- Placebo neusspray; Albuman®
0.1 ml / spray

Uitkomstmaat

- Toename in ontwikkelingsleeftijd (DAE)
 - > normaal toename van 6 mnd / 6 mnd
 - > toename met en zonder insuline



Dagboekjes en email contact

Bijwerkingen: placebo en insuline (12/25)

- bloedneuzen
- irritatie van de neus > conserveringsmiddel metacresol
- geen SAEs of SUSARs

Hoge therapietrouw

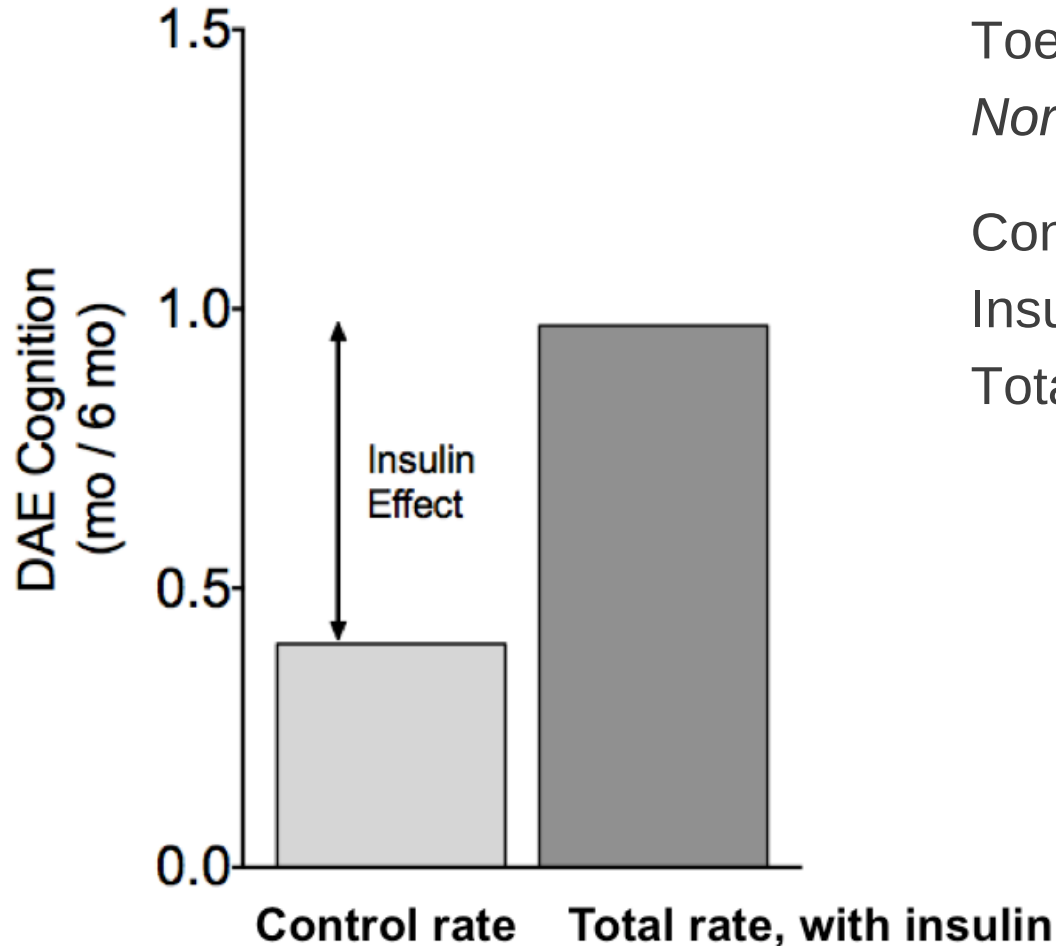
- meer dan 90% van de dosis (22/25)

23 kinderen hebben de studie afgemaakt

- milde pancreatitis onder placebo > eind periode 2
- bloedneuzen > na 1ste mnd van periode 3

Resultaten

Cognitieve ontwikkeling



Toename in ontwikkeling (DAE)

Normaal = 6 mnd / 6 mnd

Control rate = 0.4 mnd / 6 mnd

Insulin effect = 0.57 mnd / 6 mnd

Total rate = 0.97 mnd / 6 mnd

n=25	Control Rate C
B: cognition	0.40
B: receptive language	1.02 *
B: expressive language	1.35 *
B: fine motor function	0.47
B: gross motor function	1.82 *
V: communication skills	0.11
V: social skills	-0.12
V: daily skills	0.14
E: social development	2.39
E: emotional development	0.50

C = toename in DAE / 6 mnd:
control rate: zeer beperkt

* *p value* < 0.05
3 domeinen



Bayley
Scales of Infant and
Toddler Development™
THIRD EDITION

Vineland-S

ESSEON-R

Results

Development

n=25	Control Rate C	Insulin Effect C
B: cognition	0.40	0.57
B: receptive language	1.02 *	0.63
B: expressive language	1.35 *	0.05
B: fine motor function	0.47	0.41
B: gross motor function	1.82 *	-0.07
V: communication skills	0.11	0.57
V: social skills	-0.12	1.41
V: daily skills	0.14	0.84
E: social development	2.39	0.56
E: emotional development	0.50	0.07

C = toename in DAE / 6 mnd:

** p value < 0.05*

insuline effect: positief voor 7 domeinen none

Results

Development

n=25	Control Rate	Total Rate	
	C	C	95% CI
B: cognition	0.40	0.97 *	[0.36; 1.58]
B: receptive language	1.02 *	1.64 *	[1.04; 2.25]
B: expressive language	1.35 *	1.39 *	[0.85; 1.94]
B: fine motor function	0.47	0.87 *	[0.38; 1.37]
B: gross motor function	1.82 *	1.75 *	[1.12; 2.38]
V: communication skills	0.11	0.68 *	[0.004; 1.35]
V: social skills	-0.12	1.29 *	[0.11; 2.47]
V: daily skills	0.14	0.97 *	[0.33; 1.61]
E: social development	2.39	2.96 *	[1.08; 4.83]
E: emotional development	0.50	0.57	[-0.59; 1.74]

C = toename in DAE / 6 mnd:

control rate

total rate

** p value < 0.05*

3 domeinen

9 domeinen

Results

Development

06/04/2017 | 12

n=25	Insulin Effect C
B: cognition	0.57
B: receptive language	0.63
B: expressive language	0.05
B: fine motor function	0.41
B: gross motor function	-0.07
V: communication skills	0.57
V: social skills	1.41
V: daily skills	0.84
E: social development	0.56
E: emotional development	0.07

Insulin Effect C
0.75 *
0.60
0.29
0.56
-0.01
0.56
1.54 *
1.10
0.93
0.05

n=21

p=0.046

p=0.042

C = toename in DAE / 6 mnd:

** p value < 0.05*

Intranasale insuline heeft mogelijk een toegevoegde waarde:

- cognitie, receptieve taal en fijne motoriek 0.4-0.6 mnd / 6 mnd
- adaptief en sociaal gedrag 0.6-1.4 mnd / 6 mnd

Resultaten zijn niet statistisch significant, maar

- klinisch relevant,
zonder insuline is de ontwikkeling zeer beperkt
- het effect lijkt sterker bij kinderen >3 jaar,
statistisch significant voor cognitie en sociale ontwikkeling

Waarom is het effect niet duidelijker?

Veel onderlinge verschillen tussen kinderen

- leeftijd en ontwikkelingsniveau
- lengte van de deletie
- ziekte en (tijdelijk) verlies van vaardigheden
- medewerking

Wat is de optimale dosering en hoeveel bereikt de hersenen?

- dosis gebaseerd op lichaamsgewicht ipv breinvolume
- opname van insuline door olfactoire en trigeminus systemen

Huidig advies;

proefbehandeling met ontwikkelingstest voor- en na de behandeling

VIMP-subsidie van ZonMw

1. Verbetering van de neusspray

- neusspray zonder lokale bijwerkingen

2. Opzet van een richtlijn

- behandeling en begeleiding specifiek voor PMS
- rol van insuline in de behandeling van patiënten met PMS

medicamenteuze behandeling zou slechts ter ondersteuning moeten dienen aan de reguliere behandeling

Alle ouders en kinderen!

Projectgroep

Prof. dr. C.M.A. van Ravenswaaij

Prof. dr. E.R. van den Heuvel

Prof. dr. E Frijlink

Dr. G. Bocca

Drs. B.T.C. Flapper

Dr. S.A.J. Ruiter

Dr. W. Hinrichs

Dr. D.P. Allersma

Dr. K. Heineman

Drs. R.J. Zwanenburg



Speciaal dank aan

Drs. E. Dulfer Drs. J. Dillingh

Drs. E. de Kievit Drs. D. de Vries

<http://www.rug.nl/research/genetics/research/phelan-mcdermid-syndrome>
22q13@umcg.nl (Genetica 22q13)



Achtergrond

Ontwikkelingsprofiel

