

Longitudinaal Europees Autisme Project (LEAP). Follow-up-2 (meetpunt-3)

Gepubliceerd: 26-03-2020 Laatste bijgewerkt: 04-07-2024

1. Identificeren van biomarkers en technieken (neuroimaging, eye-tracking, cognitie, biochemie, proteomics, genetica, etc) die gebruikt kunnen worden om patiënten met ASS te stratificeren in biologisch meer homogene subgroepen en/of de klinische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Communicatiestoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47998

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LEAP-3

Aandoening

- Communicatiestoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

autisme, Autisme Spectrum Stoornis (ASS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Innovative Medicines Initiative (IMI) AIMS-2-TRIALS grant (grant number 777394)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: autisme, beeldvormend hersenonderzoek, biomarker, EEG

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beloop van de klinische symptomen over de tijd en de relatie tussen beloop van de symptomen en onderliggende cognitieve en neurobiologische afwijkingen; identificeren van biomarkers die geassocieerd zijn met de klinische symptomen en/of gebruikt kunnen ter stratificering van ASS in subgroepen, en/of om ASS te diagnosticeren, en/of te dienen als uitkomstmaten.

Primaire parameters zijn:

- Ernst van ASS symptomen en van comorbide symptomen, gemeten door vragenlijsten, psychiatrische observatie (ADOS) en ontwikkelingsinterview (ADI-R).
- Scores op neurocognitieve testen
- Maten van bouw en functie van de hersenen, gemeten door MRI scans en EEG/ERPs.
- (sociale) aandacht, gemeten door eye-tracking apparatuur.

Secundaire uitkomstmaten

- Analyses van bloed, urine, speeksel, ontlasting en haarsamples

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Autism Spectrum Stoornissen (ASS) komen voor bij 1% van de bevolking, en zijn gekenmerkt door kwalitatieve tekorten in sociale interactie en communicatie en

door herhaalde en repetitieve gedrag patronen en afwijkende zintuiglijke reacties. De diagnose wordt gesteld op basis van gedragssymptomen, en er zijn geen curatieve medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandelingen die de lange termijn uitkomst verbeteren. De aanzienlijke klinische, etiologische en neurobiologische heterogeniteit van ASS compliceert de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. De klinische presentatie bijvoorbeeld hangt af van verschillende factoren, zoals leeftijd en verstandelijk niveau van functioneren. Cognitieve beperkingen en afwijkingen in bouw en functie van de hersenen zullen waarschijnlijk veranderen over de ontwikkeling, bij het ouder worden. Vandaar dat behandelingen waarschijnlijk alleen effectief zijn bij bepaalde subgroepen met ASS of op bepaalde leeftijden. Recent onderzoek heeft laten zien dat biomarkers (van hersenscans, EEG onderzoek, eye-tracking onderzoek) potentiële stratificatiemarkers kunnen zijn om patienten met ASS in te delen in biologisch meer homogene subgroepen. Om deze biomarkers te ontdekken en valideren is onderzoek nodig waarbij voldoende grote groepen patienten met ASS en controles diepgaand worden onderzocht.

Dit multicenter onderzoek beoogt een groot cohort met deelnemers met ASS en controles die al hebben meegedaan aan eerdere metingen van LEAP, opnieuw uit te nodigen voor een vervolgonderzoek. Hierbij zijn ongeveer 360 deelnemers met ASS betrokken, en 260 controles. Het doel van het onderzoek is om cognitieve en biomarkers te identificeren die bijdragen aan een betrouwbare ASS diagnose en/of dienen als stratificatiemarkers als aangrijpingspunt voor (nieuwe) medicatie en/of als uitkomstmaten.

Doel van het onderzoek

1. Identificeren van biomarkers en technieken (neuroimaging, eye-tracking, cognitie, biochemie, proteomics, genetica, etc) die gebruikt kunnen worden om patienten met ASS te stratificeren in biologisch meer homogene subgroepen en/of de klinische uitkomst van ASS te voorspellen.
2. Onderzoeken hoe de klinische symptomen van ASS en de biomarkers veranderen over de ontwikkeling bij het ouder worden, over 3 meetpunten, door een nieuw vervolgonderzoek ongeveer 5 jaar na wave-2.

Verder:

- 3 Identificeren van klinische maten die de klinische uitkomst en kwaliteit van leven weerspiegelen en voorspellen bij patienten met ASS.
4. Onderzoeken van de relatie tussen biochemische markers, bouw en functie van de hersenen, cognitie en klinische symptomen.
5. Vaststellen van een profiel van neurocognitieve afwijkingen op verschillende cognitieve domeinen bij ASS, en vaststellen welke neurocognitieve afwijkingen alleen bij bepaalde subgroepen van ASS aanwezig zijn, of alleen aanwezig zijn op bepaalde leeftijden/ bij bepaalde ontwikkelingsniveau's;
6. Onderzoeken welke afwijkingen in bouw en functie van de hersenen en cognitie aanwezig zijn bij laag-functionerende patienten met ASS (IQ tussen 50

en 69); dit is een groep patiënten met de meest ongunstige uitkomst waarbij onze kennis van de neurobiologie beperkt is, en waarbij effectieve behandelingen in het bijzonder nodig zijn.

7. Ontwikkelen en testen van digitale maten (fenotypes) mvt sociaal gedrag, activiteiten en stemming als potentiële nieuwe uitkomstmaten

Onderzoeksopzet

Multicenter prospectief observationeel cross-sectioneel en versneld longitudinaal case-controle design met 3 meetpunten

Inschatting van belasting en risico

Gebruikelijk is dat deelnemers worden uitgenodigd voor 1 bezoek bij het Radboudumc en Donders Centre (Nijmegen) of het UMC Utrecht. Dit bezoek omvat een onderzoeksdag van ongeveer 6 uur, waarbij MRI scans, EEG/ERP, en eye-tracking gegevens worden verzameld, cognitieve testen worden afgenomen, en vragenlijsten worden ingevuld. Afhankelijk van de haalbaarheid en praktische factoren kan de onderzoeksdag ook worden gesplitst in twee kortere bezoeken. We nemen ook bloed af door middel van een venapunctie (10 ml). Het invullen van de vragenlijsten kan worden uitgesmeerd over twee weken, en kan ook deels on-line gebeuren. De totale tijd gemoeid met het invullen van de vragenlijsten is 10 uur. De deelnemers (en/of hun ouders) krijgen een vergoeding voor het (volledig) invullen van alle vragenlijsten.

Alle onderzoekshandelingen zijn veilig en zonder gevaar, en zullen worden uitgevoerd door getrainde en bekwame medewerkers. Alle deelnemers hebben reeds deelgenomen aan eerdere metingen van LEAP.

We maken gebruik van een dummy scanner om de deelnemers vertrouwd te maken met de MRI scanner.

Deelname levert geen direct en onmiddellijk voordeel op voor de deelnemers. Het vaststellen en valideren van biomarkers voor ASS zal wel het ontwikkelen en testen van nieuwe behandelingen voor ASS vergemakkelijken, onze kennis van de onderliggende pathofysiologie doen toenemen, en/of diagnostische procedures verbeteren en/of onze mogelijkheden verbeteren om beloop en uitkomst van ASS te voorspellen. Deze nieuwe kennis zal op de middellange termijn ten goede komen aan alle patiënten met ASS en hun gezinnen.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525 EN
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525 EN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Heeft meegedaan aan LEAP-1 en/of LEAP-2; verder:

ASD groep:

1. Man of vrouw, -30 jaar oud, met een klinische diagnose Autisme Spectrum Stoornis volgens de DSM-5 criteria;
2. IQ of 50 of hoger;
3. In staat mee te doen en schriftelijk informed consent te geven;
(a) Wanneer de deelnemers zichzelf wettelijk kunnen vertegenwoordigen (18 jaar en ouder, en zonder verstandelijke beperkingen), en in staat zijn tot geven van

consent, geven ze zelf schriftelijk informed consent;

(b) Wanneer de deelnemers minderjarig zijn en/of niet in staat zijn tot geven van consent, wordt schriftelijk informed consent verkregen van de ouders of wettelijke vertegenwoordiger; mondelinge instemming wordt verkregen van de deelnemers zelf voor elke meting; voor adolescenten en volwassenen die niet in staat zijn tot geven van consent, wordt aanvullend schriftelijke instemming gevraagd.

4. Beschikbaarheid van een ouder of wettelijke vertegenwoordiger om informatie te verschaffen over het gedrag en symptomen van de deelnemers door het invullen van vragenlijsten on-line, tijdens de visite of tijdens een huisbezoek of per telefoon.

5. Beschikbaarheid van een ouder / verzorger om de deelnemer te vergezellen bij de visites in het geval dat de deelnemer niet in staat is om zelfstandig te reizen;

6. De deelnemer is ingesteld op een stabiele dosering medicatie (over een periode van 8 weken) rond het meetpunt.

Controle groep:

1. man of vrouw, 6-30 jaar oud;

2. In staat mee te doen en schriftelijk informed consent te geven; Voor jongeren, jonger dan 18 jaar: schriftelijke informed consent van de ouders of wettelijke vertegenwoordiger, en mondelinge instemming van de deelnemer voor elke meting;

3. Voor jongeren, jonger dan 18 jaar: Beschikbaarheid van een ouder of wettelijke vertegenwoordiger om informatie te verschaffen over het gedrag en symptomen van de deelnemers door het invullen van vragenlijsten on-line, tijdens de visite of tijdens een huisbezoek of per telefoon.

Controle groep met verstandelijke beperking:

1. man of vrouw, 12-30 jaar oud;

2. aanwezigheid van syndromale vormen van verstandelijke beperking (bv. Down's syndroom) en/of niet-specifieke vormen van verstandelijke beperking;

3. Beschikbaarheid van een ouder of wettelijke vertegenwoordiger om schriftelijk informed consent te verschaffen; mondelinge instemming van de deelnemers voor elke meting;

4. Beschikbaarheid van een ouder of wettelijke vertegenwoordiger om de deelnemers te begeleiden bij alle visites en informatie te verschaffen over het gedrag en symptomen van de deelnemers door het invullen van vragenlijsten on-line, tijdens de visite of tijdens een huisbezoek of per telefoon.

5. De deelnemer is ingesteld op een stabiele dosering medicatie (over een periode van 8 weken) rond het meetpunt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle groepen:

1. Aanwezigheid van duidelijke beperkingen van visus of gehoor die niet gecorrigeerd kunnen worden door een bril of gehoorapparaat;
2. Geschiedenis van overmatig gebruik van alcohol en/of middelen in het afgelopen jaar;
3. Aanwezigheid van contra-indicaties voor MRI onderzoek (bv. metalen voorwerpen in het lichaam, beugels, claustrofobie) of niet in staat tot geven van schriftelijk informed consent voor het MRI onderzoek (of niet in staat tot het geven van contactinformatie van de huisarts);
4. Aanwezigheid of geschiedenis van een neurologische stoornis of aanzienlijk schedel/hersenletsel.

ASD groep:

Aanwezigheid van een psychose of bipolaire stoornis.

Controle groep:

Aanwezigheid van een psychiatrische aandoening op as-I or as-II van de DSM-5.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-06-2021
Aantal proefpersonen:	288
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-08-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-06-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

CCMO

ID

NL72033.091.19