

# Uitkomstmaten bij kinderen met het Angelman syndroom

Gepubliceerd: 05-10-2020 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Het eerste doel van dit onderzoek om geschikte én haalbare meetinstrumenten te vinden voor kinderen met AS. Deze kunnen worden gebruikt voor (medicijn)onderzoek. Een tweede doel van dit onderzoek is 'deep phenotyping': om nauwkeurige en...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Neurologische aandoeningen, congenitaal          |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON49460

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Rotterdamse Angelman Uitkomstmaten Studie

### Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

### Synoniemen aandoening

Angelman syndroom

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

**Overige ondersteuning:** Stichting Vrienden van het Sophia; en verdere financiering nog te verkrijgen

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Angelman syndroom, haalbaarheid, natuurlijk beloop, uitkomstmaten

### Uitkomstmaten

#### Primaire uitkomstmaten

'Feasibility' oftewel haalbaarheid van functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS), eye-tracking, de Zeno Walkway Gait Analysis System, Indirect Calorimetry (IC), de BOD POD, en Bio-Impedantie Analyse (BIA) bij kinderen met het Angelman syndroom.

#### Secundaire uitkomstmaten

'Deep phenotyping' oftewel het verzamelen van gedetailleerde en uitgebreide informatie over het AS fenotype.

Dit zullen wij doen door:

1. Informatie te verzamelen over het natuurlijk beloop van het Angelman syndroom, in aanvulling op onze al bestaande database (non-WMO protocol VOLG ENCORE MEC-2015-203). Voor een overzicht van de gegevens die verzameld worden, zie Tabel 2 in het onderzoeksprotocol (Annex C1).
2. De 'feasibility' maten te relateren aan de andere uitkomstmaten van deze studie, en aan de maten uit onze al bestaande database.
3. Het relateren van het genotype aan de verschillende uitkomstmaten en natural

history variabelen.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Het Angelman syndroom (AS) is een zeldzame genetische aandoening. Kinderen met AS hebben veelal een ontwikkelingsachterstand, problemen met de taalproductie, en met de motoriek of balans. Ook hebben zij vaak last van epilepsie, slaapproblemen, en een korte aandacht spanne. Sinds 2010 worden AS patiënten binnen ons ENCORE (Erfelijk Neuro-cognitieve Ontwikkelingsstoornissen) Expertisecentrum gezien voor structurele en multidisciplinaire zorg, waarbij ook natural history gegevens worden verzameld voor onderzoek (MEC-2015-203). Dit resulteert in een longitudinale natural history database met ongeveer 125 patiënten.

Er is een gebrek aan geschikte meetinstrumenten (uitkomstmaten) voor kinderen met AS. Standaard meetinstrumenten zijn vaak minder passend voor kinderen met AS. Dat komt doordat de resultaten op deze meetinstrumenten worden verstoord door veelvoorkomende kenmerken van AS: problemen in de taalproductie, motoriek, of aandachtspanne. Dat levert onzuivere gegevens op, en kan leiden tot onder- of overschatting van het kind. In veel (medicijn)onderzoeken naar AS gebruikt men meetinstrumenten die eigenlijk minder geschikt zijn voor kinderen met AS. Dat leidt ertoe dat de resultaten van deze onderzoeken niet betrouwbaar zijn, en dat het effect van medicijnen niet goed getest kan worden. Tot op heden is er alleen symptomatische behandeling mogelijk voor AS. Recentelijk is er echter een medicijn ontwikkeld dat de oorzaak van AS aanpakt, een therapie op basis van antisense oligonucleotiden. Veelbelovende resultaten in preklinische studies met muizen voorspellen dat er in de nabije toekomst medicijnonderzoek bij AS patiënten zal worden verricht. Voor het design van deze toekomstige medicijnonderzoeken is het in toenemende mate belangrijk om geschikte en haalbare uitkomstmaten te identificeren voor kinderen met AS. Deze kennis ontbreekt tot noch toe.

Tevens is er nog te weinig bekend over het natuurlijk beloop van dit zeldzame en complexe syndroom. Nieuwe inzichten en hypothesen op basis van recente literatuur hebben geleid tot nieuwe interesses wat betreft natural history variabelen, bijvoorbeeld op het gebied van metabolische en endocriene (dis)functie. Deze variabelen kunnen wij echter nog niet includeren in onze standaard patiëntenzorg, en kunnen dus niet worden opgenomen in onze bestaande natural history studie (MEC-2015-203). Echter zijn deze variabelen wel van wezenlijk belang om verdere inzichten in het AS fenotype te verkrijgen.

### Doel van het onderzoek

Het eerste doel van dit onderzoek om geschikte én haalbare meetinstrumenten te vinden voor kinderen met AS. Deze kunnen worden gebruikt voor (medicijn)onderzoek.

Een tweede doel van dit onderzoek is 'deep phenotyping': om nauwkeurige en uitgebreide informatie te verzamelen over het natuurlijke beloop van het Angelman syndroom. Dit zullen wij doen door:

- 1) Nieuwe natural history gegevens te verzamelen, gebaseerd op nieuwe inzichten en hypothesen uit de recente literatuur, in aanvulling op onze bestaande natural history database;
- 2) Potentiële uitkomstmaten uit doel 1 te relateren aan natural history data (met als doel zowel deep phenotyping als de validering van onze uitkomstmaten), en;
- 3) Het relateren van het genotype aan de verschillende uitkomstmaten en natural history variabelen.

## Onderzoeksopzet

Observationeel cross-sectioneel onderzoek.

Het onderzoek verloopt als volgt:

1) Telefonisch contact met de ouder/verzorger voor ongeveer 20 minuten: geschiktheidsonderzoek, kennismaking, informatie geven en vragen beantwoorden.

2) 'Thuisopdrachten' voor de ouder/verzorger (duur ongeveer 130 minuten, te verspreiden over meerdere momenten naar eigen keuze). De vragenlijsten gaan onder andere over het gedrag en de medische voorgeschiedenis van het kind. Ook is er een voedingsdagboek (3 dagen).

De opdrachten houden in dat de ouder/verzorger:

- Temperatuur meet bij het kind (3x).
- Urine verzamelt (1x).
- Een vochtbalans bijhoudt (1 dag).
- De consultatiebureau/GGD groeicurves van het kind opzoekt en aan ons doorgeeft.

3) Bezoek 1 in \*de Sophia bus\*, een camper die speciaal voor onderzoek is ingericht (duur 80 minuten, pauzes mogelijk, nog niet inbegrepen in de tijd). We rijden met \*de Sophia bus\* naar een locatie die de ouder/verzorger uitkiest, bijvoorbeeld dichtbij het huis. Zo hoeft de participant en de ouder/verzorger niet te reizen.

Metingen tijdens dit bezoek:

- Terwijl het kind naar afbeeldingen en filmpjes kijkt, meten we tegelijkertijd de oogbewegingen (eye-tracking) en de hersenactiviteit (fNIRS).
- We nemen een kort lichamelijk onderzoek af.
- We maken een inschatting van het lopen (m-POMA-G). Het kind wordt daarom

gevraagd een paar meter te lopen, met het eigen loophulpmiddel indien nodig.

- We knippen een paar hoofdharen af (voor een cortisol meting).
- We prikken bloed..
- Als het genotype van het kind nog incompleet is, nemen we een extra buisje bloed af. Dit doen we alleen indien de hierboven beschreven bloedafname goed verloopt, en indien de wettelijk vertegenwoordiger van de participant hier toestemming voor heeft gegeven op het informed consent formulier.
- We nemen een kort interview af met de ouder/verzorger (CGI-S-AS).

4) 'Thuisopdrachten' voor de ouder/verzorger (duur ongeveer 2 uur, te verspreiden over meerdere momenten naar eigen keuze). De vragenlijsten gaan over slaap. Ook is er een slaapdagboek (2 weken).

De opdrachten houden in dat de ouder/verzorger:

- Wat speeksel van het kind verzamelt (met een kauwvatje, 1 etmaal, ongeveer 6 keer). Hierin meten wij melatonine (zie Appendix I van bestand C1. Protocol voor een uitgebreide beschrijving van de melatonine meting).
- Een actimeter (bewegingssensor in de vorm van een enkelbandje) om doet bij het kind, en twee weken laat zitten. De bewegingssensor meet activiteit en rust.
- De onderzoeker zal na het eerste studiebezoek een infrarood-videocamera ophangen in de slaapkamer van het kind. De onderzoeker stelt de camera zo in dat hij filmt op de tijden dat het kind in bed ligt. De camera filmt 4 nachten, waarvan 3 zullen worden gebruikt voor analyse en 1 dient ter reserve in geval van technische problemen met de camera - na kwaliteitscontrole zal een overbodige nacht worden verwijderd. Door video-opnamen tijdens de nacht kunnen we bepalen hoe vaak en hoe lang het kind wakker is.

5) Bezoek 2 in het Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis (duur 80 minuten, pauzes mogelijk).

De volgende metingen worden gedaan tijdens het tweede studiebezoek:

- Zeno Walkway Gait Analysis System: een objectieve meting van het lopen, door middel van een loopmat met druksensoren.
- Indirecte Calorimetrie: we meten het energieverbruik in rust.
- We meten de lichaamssamenstelling op twee manieren. We meten dit op twee manieren omdat we zo goed kunnen kijken welke manier het beste en meest haalbaar is voor kinderen met AS.
- De BOD POD: het kind zit ongeveer 2 minuten in de BOD POD, een soort weegschaal in een afgesloten ruimte met een raampje.
- De bio-impedantie analyse: we plakken elektroden op de hand en voet van het kind. Via deze elektroden wordt een wisselstroom met verschillende frequenties door het lichaam gestuurd (hier voelt het kind niks van).

Deelname aan het volledige onderzoek is gewenst, maar de participant/wettelijk vertegenwoordiger kan er ook voor kiezen om aan slechts één studiebezoek, of zelfs alleen aan de thuisopdrachten mee te doen.

## **Inschatting van belasting en risico**

De risico's en ongemakken van dit onderzoek zijn verwaarloosbaar: er zijn geen risico's bekend van de meetinstrumenten die wij gebruiken. Wel zou de participant een bepaalde meting als onprettig, eng, of niet leuk kunnen ervaren. Als de participant hier blijk van geeft of aangeeft te willen stoppen (zoals beschreven in de 'Code of conduct relating to the expression of objection by people with mental disabilities in the context of the WMO'), of als de ouder/verzorger aangeeft dat de participant hier blijk van geeft, zullen wij de meting ter aller tijde beëindigen.

Ook hebben wij extra maatregelen genomen om de mogelijke ongemakken voor de participant te verlichten. Wij gebruiken een verdovende EMLA crème om de mogelijke ongemakken van de venapunctie te verlichten. Tijdens de BOD POD meting en de IC kan het kind naar afleidende filmpjes naar keuze kijken. De fNIRS meting is geschikt voor kinderen die normaal gesproken niet makkelijk te scannen zijn in een MRI scanner, bijvoorbeeld omdat zij niet snappen wat er gebeurt, niet stil kunnen liggen, bang zijn voor een kleine gesloten ruimte, of het geluid van de MRI scanner niet verdragen. De fNIRS meting maakt geen geluid en is draadloos (beweging is dus mogelijk). Kinderen krijgen een strak kapje op hun hoofd, zoals een badmuts. Kinderen krijgen een 'oefen-fNIRS-kapje' om thuis alvast te kunnen wennen aan het gevoel van een fNIRS kapje op je hoofd. Ook eye-tracking is non-invasief: het kind kijkt naar filmpjes en plaatjes op een scherm, maar merkt niks van deze eye-tracking meting. De participant zal zo goed mogelijk worden voorbereid op de metingen. De uitvoerend onderzoeker bepaalt samen met de ouder per kind hoe dit het beste kan gebeuren, meestal zal dat zijn in de vorm van plaatjes, foto's of picto's.

De totale belasting van de metingen bestaat uit twee bezoeken van 80 minuten voor het kind (pauzes mogelijk en nog niet inbegrepen in de tijd). Voor het eerste studiebezoek komen wij met de 'Sophia Onderzoeksbus' naar de participant toe, om de belasting van reizen weg te nemen. Het tweede studiebezoek kan worden gekoppeld aan een reguliere poliklinische afspraak. Tijdens de bezoeken zal met de ouder/verzorger en participant worden afgestemd wanneer en hoe vaak zij pauze willen. De extra belasting voor de ouders bestaat uit twee keer een serie thuisopdrachten van 130 en 120 minuten. Dit is te verspreiden over meerdere momenten naar eigen keuze. Deelname aan het volledige onderzoek is gewenst, maar de participant (zijn wettelijk vertegenwoordiger) kan er ook voor kiezen om aan slechts één studiebezoek mee te doen, of zelfs om alleen aan de thuisopdrachten mee te doen. Ook kan de participant (zijn wettelijk vertegenwoordiger) bij alle losse metingen aangeven hier niet aan mee te willen doen. Hij/zij kan dan wel de rest van het studiebezoek of de thuisopdrachten afmaken.

De opbrengsten van dit onderzoek zijn het identificeren van geschikte en haalbare meetinstrumenten voor kinderen met AS. Bij veel meetinstrumenten

hebben de kenmerken van AS een verstorende invloed op de resultaten van het instrument. Dat levert onzuivere gegevens op, en kan leiden tot onder- of overschatting van het kind. In veel (medicijn)onderzoeken naar AS gebruikt men meetinstrumenten die eigenlijk niet geschikt zijn voor kinderen met AS. Dat leidt ertoe dat de resultaten van deze onderzoeken minder betrouwbaar zijn, en dat het effect van medicijnen niet goed getest kan worden. Daarom is het belangrijk om te onderzoeken wat dan wél geschikte en haalbare meetinstrumenten zijn voor kinderen met AS. Deze kunnen worden gebruikt in toekomstig (medicijn)onderzoek, en misschien in de toekomst ook in de zorg. Daarnaast zal dit onderzoek leiden tot meer kennis van het natuurlijk beloop van het Angelman syndroom.

Het onderzoek kan alleen bij deze populatie worden uitgevoerd, omdat we juist geïnteresseerd zijn naar de haalbaarheid van bepaalde meetinstrumenten specifiek bij deze populatie + het natuurlijke beloop van deze specifieke aandoening. Uitkomstmaten die geschikt zijn voor meerderjarige of wilsbekwame proefpersonen zouden niet te generaliseren zijn naar deze unieke populatie.

## Contactpersonen

### Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 8  
Rotterdam 3015 CN  
NL

### Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 8  
Rotterdam 3015 CN  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Genetisch bevestigde diagnose van Angelman syndroom;
- Leeftijd tussen 6 maanden en 18 jaar;
- Informed consent gegeven door wettelijk vertegenwoordiger (ouder of verzorger);
- Ouder(s) of verzorger(s) heeft/hebben voldoende beheersing van de Nederlandse taal.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Recente non-convulsieve status epilepticus of comorbide somatische stoornis die het dagelijks functioneren beïnvloedt;
- Een mozaïekvorm van Angelman syndroom;
- Ernstige visuele problemen die interfereren met het vermogen van de participant om de stimuli op het scherm tijdens de fNIRS en eye-tracking taken waar te nemen.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

### Deelname

Nederland

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 28-04-2021            |
| Aantal proefpersonen:   | 20                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 05-10-2020                                                          |
| 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

ID: 23075  
Bron: NTR  
Titel:

### In overige registers

| Register       | ID             |
|----------------|----------------|
| CCMO           | NL73550.078.20 |
| Ander register | NL8550 (NTR)   |
| OMON           | NL-OMON23075   |