

Effectiviteit van methylfenidaat bij kinderen en volwassenen met het Smith Magenis syndroom en aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis: een N-of-1 serie

Gepubliceerd: 07-12-2020 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Het doel van de studie is om de effectiviteit van methylfenidaat op ADHD-symptomen bij het Smith Magenis syndroom aan te tonen. Daarnaast zullen deze trials informatie leveren om op individueel niveau behandelbeslissingen te kunnen nemen. De heftige...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52697

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Methylfenidaat for ADHD in Smith Magenis syndroom: een N-of-1 serie

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Smith Magenis syndroom; 17p11.2 deletiesyndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: 's Heeren Loo

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADHD, Methylfenidaat, N-of-1, Smith Magenis syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat voor de studie naar methylfenidaat bij SMs is de ADHD subschaal van de Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ).

De antwoordopties van de SDQ zullen over *vandaag* gaan in plaats van de afgelopen periode. Dagelijks wordt op een vast tijdstip de SDQ ingevuld door de ouders, begeleiders van dagbesteding of door deelnemers zelf in het geval van volwassenen en wilsbekwame deelnemers.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn de verkorte versie van de Emotion Dysregulation Inventory (EDI) reactiviteitsindex, Goal Attainment Scaling (GAS) en de gepersonaliseerde vragenlijst (PQ) om de meest belemmerende symptomen die ervaren worden door deelnemers te identificeren en meten. De gepersonaliseerde vragenlijst maakt het mogelijk om te focussen op individuele en voor de deelnemers relevante doelen.

De antwoordopties van de EDI zullen over *vandaag* gaan in plaats van de afgelopen periode. Dagelijks wordt op een vast tijdstip de EDI ingevuld door de ouders, begeleiders van dagbesteding of door deelnemers zelf in het geval van volwassenen en wilsbekwame deelnemers. Wekelijks vindt er contact plaats om de doelen vanuit de GAS te beoordelen. Bovendien zal een checklist doorgenomen worden voor mogelijke bijwerkingen. Deelnemers en/of ouders houden dagelijks

een dagboek bij voor mogelijke bijwerkingen en het scoren voor de doelen die zijn opgesteld voor de gepersonaliseerde vragenlijst.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Smith Magenis syndroom (SMs) is een zeldzame genetische aandoening met een verstandelijke beperking en complexe gedrags- en slaapproblematiek. Het komt voor bij 1 op de 15.000-25.000 individuen. SMs wordt veroorzaakt door een deletie op chromosoom 17 (17p11.2) of door mutaties in het RAI-1 gen dat betrokken is bij de 17p11.2 microdeletie.

SMs wordt gekarakteriseerd door diverse gezichtskenmerken, ontwikkelingsachterstand, cognitieve beperking, gedragsmatige problemen waaronder onaangepast of zelfbeschadigend, agressief en stereotype gedrag en problemen met aandacht, hyperactiviteit en impulsiviteit. Daarnaast hebben kinderen vaak moeite met eten, een groeiachterstand, hypotonie, hyporeflexie en een verstoord slaappatroon ten gevolge van een veranderd circadiaans ritme. Als gevolg van de zeldzaamheid, heterogeniteit en complexiteit van de populatie is nog weinig interventie-onderzoek gedaan naar behandelmethode voor klachten van patiënten met SMs.

Traditioneel gezien is behandeling van gedragsproblemen gericht op psycho-educatie en gedragsdeskundige begeleiding van het kind en het gezin gericht op reductie van symptomen en het optimaliseren van kwaliteit van leven van zowel het kind als het gezin. Tevens worden psychofarmaca vaak ingezet. Een retrospectieve studie liet zien dat driekwart van volwassenen en kinderen een psychotroop medicijn gebruikten, waaronder stimulantia, antidepressiva, antipsychotica, slaapmiddelen, stemmingsstabilisatoren, alfa2 agonisten en benzodiazepines. Er zijn nog geen prospectieve studies verricht naar de effectiviteit van deze psychofarmaca. Wat betreft de slaapproblematiek adviseert de 2008 handreiking van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG) om te overwegen om melatonine in te zetten voor verstoringen van het circadiaans ritme gecombineerd met metoprolol om de melatonine aanmaak overdag te verminderen. Naast de slaapproblematiek zou er specifiek gezocht moeten worden naar een effectieve behandeling voor de resterende gedragsproblemen, waaronder symptomen van aandachtstekort(-hyperkinetische of hyperactiviteit) stoornis (attention deficit (hyperactivity) disorder, AD(H)D). Patiënten met aandachtsproblemen, impulsiviteit en rusteloosheid kunnen mogelijk baat hebben bij behandeling met stimulant medicatie zoals methylfenidaat. Tot dusver zijn er geen studies gedaan naar de effectiviteit van stimulantia met SMs.

De Randomized Controlled Trial (RCT) wordt van oudsher beschouwd als de

bewijsvoering voor de werking van een interventie. Echter, bij zeldzame aandoeningen is een RCT op groepsniveau vaak niet mogelijk door de aanwezigheid van co- en multimorbiditeit. Omdat er weinig patiënten zijn in dezelfde leeftijdsgroep kan er vaak geen betrouwbare uitspraak worden gedaan over het effect van het geneesmiddel. De N-of-1 trial biedt een alternatief. De N-of-1 trial is een gerandomiseerd experiment waarbij een individuele patiënt gedurende afgebakende periodes herhaaldelijk zowel een placebo(-interventie) als een werkzame interventie krijgt. N-of-1 trials maken within-subject vergelijkingen mogelijk, ook bij dezelfde condities als de cross-over efficiënten, bieden flexibiliteit in de uitvoering op individueel niveau en laten daarmee het relatieve effect op individueel niveau zien. Het combineren van de resultaten van verschillende N-of-1 trials levert daarbij informatie op groepsniveau. Zo nemen N-of-1 trials de variabiliteit in reacties op behandelingen mee tussen personen.

Middels een N-of-1 serie bij patiënten met SMs zal er onderzocht worden wat de effectiviteit is van behandeling met methylfenidaat op het gedrag en andere uitkomstmaten die relevant zijn voor de patiënten zelf. N-of-1 trials met methylfenidaat bij ADHD-symptomen zijn geschikt dankzij het feit dat 1) ADHD een chronisch en redelijk stabiel karakter heeft, 2) methylfenidaat een snelle start van de werking heeft en een korte halfwaardetijd en 3) ouders zekerheid willen over de effectiviteit van het gebruik van stimulantia vanwege vooroordelen en twijfels. Op deze manier kan er voor een individuele patiënt gestructureerd en evidence-based een besluit worden genomen op een korte termijn. Bovendien is er weinig bekend over de werkzaamheid en het gebruik van methylfenidaat bij complexe beelden van ADHD met zeldzame co-morbiditeit zoals het geval is bij het Smith Magenis syndroom, waardoor de N-of-1 trials waardevolle informatie zullen opleveren over het gebruik van methylfenidaat bij ADHD-symptomen in SMs.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om de effectiviteit van methylfenidaat op ADHD-symptomen bij het Smith Magenis syndroom aan te tonen. Daarnaast zullen deze trials informatie leveren om op individueel niveau behandelbeslissingen te kunnen nemen. De heftige gedragsproblematiek en slaapproblematiek veroorzaakt een hoge draaglast bij de omgeving van patiënten met het Smith Magenis syndroom. Specifieke doelen zijn de doelen die voor de patiënten en omgeving als relevant worden geacht en worden vastgesteld in samenspraak met de deelnemers middels Goal Attainment Scaling en gepersonaliseerde vragenlijsten. Hierbij wordt specifiek gelet op:

- A. Afname van afleidbaarheid, concentratieproblemen en impulsiviteit/hyperactiviteit;
- B. Afname van emotie-dysregulatie;
- C. Minimaliseren van opvoedbelasting van ouders.

Onderzoeksopzet

N-of-1 studie: Dubbel-blind gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde multipel cross-over studie, bestaande uit meerdere cycli van elk vier weken bestaande uit een interventieperiode, placebo-periode en wash-out periode na elke placebo of interventieperiode met ieder een duur van 7 dagen. De totale duur van de trial zal 12 tot 13 weken zijn plus een follow-up meting drie maanden na het beëindigen van de N-of-1 trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voorafgaand aan de trial zal de behandelaar de dosis van methylfenidaat bepalen dat geschikt is voor de deelnemer gebaseerd op leeftijd en lichaamsgewicht. Methylfenidaat of het placebomiddel zal tweemaal daags om 8.00 uur >s morgens en 13.00 uur >s middags worden toegediend. Indien het een kind of handelings-onbekwaam persoon betreft, zullen de ouders en/of begeleiders van dagbesteding de medicatie toedienen. Dagelijks zullen vragenlijsten ingevuld worden en aan het eind van de periode zullen bovendien telefonisch de persoonlijke doelen beoordeeld worden in combinatie met het bespreken van mogelijke bijwerkingen.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien behandeling van ADHD met methylfenidaat, inclusief cross-over trials, blinding en het gebruik van placebo Good Clinical Practice is, wordt er geen onnodige last voorspeld. Wel wordt de periode zonder actieve interventie verlengd ten opzichte van reguliere zorg vanwege de toevoeging van de wash-out periodes. Een extra inspanning zal gevraagd worden aan behandelaren, patiënten, ouders en dagbesteding om de vragenlijsten meerdere malen in te vullen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

Diagnose van Smith Magenis syndroom met standaard genetische testen

Diagnose van aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD) vastgesteld door multidisciplinair team

Minimum leeftijd van 6 jaar oud en maximum leeftijd van 65 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Acute veranderingen in het klinisch beloop of aanwezigheid van een of meerdere verslechterende condities

Zwangerschap

Vrouwen die borstvoeding geven

Geplande anesthesie

Niet in staat om tabletten of capsules te slikken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-04-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Medikinet
Generieke naam:	Methylfenidaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2020-004053-76-NL
CCMO	NL73102.018.20