

Het ontregelde brein te lijf: op naar persoonsgerichte zorg voor Kleefstra syndroom

Gepubliceerd: 22-01-2019 Laatst bijgewerkt: 11-04-2024

Het doel van deze studie is om regressie te voorkomen bij patiënten met Kleefstra syndroom. Hierbij worden de volgende 3 subdoelen bekeken: 1) longitudinal beloop in kaart brengen van de cognitie, gedrag en psychiatrische kenmerken bij patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON45876

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het ontregelde brein in Kleefstra syndroom

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

psychoses; verwardheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: vidi

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kleefstra syndroom, olanzapine, ontwikkelingsstoornis, psychoses

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

The primaire uitkomstmaat van de huidige studie is het verschil tussen behandeld en niet-behandelde groep in regressie (individueel % reductie in adaptief functioneren gebaseerd op ruwe VABS scores om na te gaan of er enig voordeel is bij vroege detectie en behandeling met olanzapine.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten omvatten gedetailleerde kennis van de behandelingswindow om de regressie te beïnvloeden en urine biomarkers om associatie met ernst van de symptomen te meten

De mini PAS ADD and PANSS scores zullen we gebruiken om kennis op te doen van aard en beloop van de psychoses, aanwezigheid van co-morbide psychopathologie en behandelingsevaluatie in termen van ernst en duur van de psychoses

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een verstandelijke beperking is met een prevalentie van ongeveer 1% een veelvoorkomende aandoening met een grote impact op het leven van de patiënt en diens naasten. Het is tevens één van de ziekten die de meeste kosten met zich meebrengt in de westerse maatschappij. De levenslange duur van de beperking draagt hier aan bij in combinatie met een veelheid aan comorbiditeiten, die het volledige terrein van de somatische en psychiatrische geneeskunde beslaan. Door recente ontwikkelingen in de genetica is het mogelijk om bij het merendeel van de patiënten een genetische oorzaak voor de verstandelijke beperking (VB) vast te stellen. Er is in de afgelopen jaren toenemend aandacht geweest voor de medische kenmerken bij een dergelijke homogene genetische groep, met name voor

de somatische kenmerken. Veel minder aandacht is er geweest voor specificatie van de psychiatrische comorbiditeit maar kennis over psychiatrische stoornissen bij specifieke genetische syndromen is noodzakelijk om goede zorg te kunnen leveren. In dit onderzoek zal hiervoor een nieuwe strategie worden ontwikkeld met het Kleefstra syndroom als template.

Het Kleefstra Syndroom (KS). wordt veroorzaakt door ofwel een intragene mutatie of een microdeletie van het EHMT1 gen wat zich aan het uiteinde van het 9e chromosoom bevindt. Beide vormen leiden tot dysfunctie van één kopie van het gen (haploinsufficiëntie) en een klinisch fenotype, dat gekenmerkt wordt door de trias: typische gelaats kenmerken, hypotonie met name op de kinderleeftijd, een verstandelijke beperking en autisme spectrum stoornis.

Uit onze klinische observaties en het onderzoek dat we de afgelopen jaren hebben verricht het Kleefstra syndroom, is naar voren gekomen dat een achteruitgang in functioneren vaak voorkomt, meestal rond of na de puberteit. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het optreden van psychoses, die vaak niet goed worden herkend en/of inadequaet worden behandeld. Deze studie is erop gericht deze achteruitgang vroegtijdig te signaleren en te behandelen met het middel olanzapine. Wij hebben een goed herstel van de verschijnselen gezien in een aantal reeds door ons behandelde patiënten met dit middel. In dit onderzoek zal worden onderzocht of het zo vroeg mogelijk starten met olanzapine de achteruitgang in functioneren afremt of tot stilstand brengt.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om regressie te voorkomen bij patiënten met Kleefstra syndroom. Hierbij worden de volgende 3 subdoelen bekeken:

- 1) longitudinal beloop in kaart brengen van de cognitie, gedrag en psychiatrische kenmerken bij patiënten met een genetische ontwikkelingsstoornis/verstandelijke beperking en in het bijzonder van patiënten met het Kleefstra syndroom
- 2) een klinisch effect studie te doen naar de potentie van olanzapine op voorkomen van regressie bij het Kleefstra syndroom
- 3) in vitro bestudering van effecten van olanzapine of vergelijkbare medicatie op neuronaal netwerk formatie in materiaal (huid- of bloedcellen) afkomstig van patiënten die getransformeerd zijn tot induced neuronen

Onderzoeksopzet

Het onderzoek betreft een klinisch effect studie naar vaststellen en behandeling van psychoses bij Kleefstra syndroom middels interventie met olanzapine als middel van eerste keus. Dit is een geregistreerd middel dat reeds wordt geadviseerd als middel van eerste keus bij deze patientengroep.

Inschatting van belasting en risico

Bij de proefpersonen zal in het kader van het onderzoek bij start eenmalig een bloedafname plaatsvinden indien er nog niet eerder in het kader van routine zorg een DNA monster is afgenomen of bloed voor cellijn opslag is voorradig is. Zie ook de tabel in het protocol en in de vidi aanvraag voor de jaarlijkse onderzoeken en vragenlijsten wie worden afgenomen.

De proefpersonen zullen in totaal 5 keer de arts/onderzoeker bezoeken op het ziekenhuis, dan wel zelf bezocht worden op locatie (thuis/opvang/school) door de arts/onderzoeker, afhankelijk van de mogelijkheden en omstandigheden van de proefpersonen.

Bij het eerste bezoek zal een globaal lichamelijk onderzoek (lengte, gewicht, buikomvang) plaatsvinden. Dit zal worden herhaald wanneer behandeling met olanzapine is gestart volgens schema zoals in de daarvoor geldende richtlijnen en zoals weergegeven in het protocol.

Er zal een aantal vragenlijsten worden afgenomen en een aantal psychiatrische/neuropsychologische testen worden afgenomen, een aantal eenmalig en een aantal jaarlijks. Waar mogelijk bij de proefpersoon zelf (P in de tabel; indien voldoende cognitieve capaciteit en indien nog niet eerder verricht); het merendeel van de vragenlijsten zal echter door ouders/wettelijk vertegenwoordigers/verzorgers (C in de tabel) worden afgenomen. Al met al kost de tijdbelasting voor de proefpersonen bij het eerste bezoek ongeveer 3 uur; daaropvolgende bezoeken zal het variëren tussen 30 minuten en 2 uur, afhankelijk van de haalbaarheid van de testen of de vragenlijsten door de proefpersoon zelf of door de wettelijk vertegenwoordigers worden gedaan. Alleen de ADOS-2 (alleen bij eerste en eventueel laatste bezoek, ongeveer 1 uur), VMI, LTT (allebei minder dan 30 min), (IQ test en CANTAB; afhankelijk van ontwikkelingsleeftijd en eerder verricht onderzoek), zal bij de proefpersonen worden afgenomen.

Gedurende het project kan het zijn dat ouders/wettelijk vertegenwoordigers/verzorgers wordt gevraagd om (digitale) dagboekjes bij te houden over slaap- en voedingspatroon door bijvoorbeeld gebruik te maken van apps.

Het uitvoeren van dit onderzoek is naar onze mening gerechtvaardigd omdat uit onze klinische observaties en het (wetenschappelijk) onderzoek dat we de afgelopen jaren hebben verricht bij het Kleefstra syndroom, naar voren is gekomen dat een achteruitgang in functioneren vaak voorkomt, meestal rond of na de puberteit. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het optreden van psychoses, die vaak niet goed worden herkend en/of inadequaet worden behandeld. Deze studie is erop gericht deze achteruitgang vroegtijdig te signaleren en te behandelen met het middel olanzapine in de verwachting dat de achteruitgang staande of zelfs omgekeerd kan worden. Wij hebben een goed herstel van de verschijnselen gezien in een aantal reeds door ons behandelde patiënten met dit

middel. In dit onderzoek zal worden onderzocht of het zo vroeg mogelijk starten met olanzapine de achteruitgang in functioneren afremt of tot stilstand brengt. We hebben met statistische experts overlegd wat de juiste studie opzet is ivm de zeldzaamheid van de aandoening.

Het onderzoek kan uiteraard alleen bij wilsonbekwame mensen plaatsvinden aangezien het personen met het Kleefstra syndroom een verstandelijke beperking hebben.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6500 HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6500 HB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Moleculair bevestigde diagnose van Kleefstra syndroom (EHMT1 mutatie of 9q34 deletie kleiner dan 1 Mb)
- 12 jaar en ouder
- Longitudinale follow up en behandeling patiënten wanneer symptomen van psychoses zoals aangegeven in de anamnese door ouders/verzorgers en verder geobjectiveerd met specifieke semi-gestructureerde test batterijen/vragenlijsten: /Mini-PASADD, PANNS, CBCL

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- leeftijd onder de 12 jaar
- geen moleculaire bevestiging van diagnose Kleefstra syndroom
- lange QT syndroom

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-04-2019
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	olanzapine
Generieke naam:	Zyprexa
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2020
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	ID
EudraCT	EUCTR 2018-002555-1-NL
CCMO	NL65650.091.18