

Methylfenidaat bij kinderen en volwassenen met het Smith Magenis syndroom en ADHD

Een serie van N-of-1 studies



Annelieke Müller^{1,2}

J.R. Zinkstok³

N.N.J. Rommelse^{4,5}

P.M. van de Ven⁶

K.C.B. Roes⁷

F.A. Wijburg²

E. Boot^{1,8,9}

A.M. van Eeghen^{1,2,10}

1. Advisium, 's Heeren Loo, Amersfoort
2. Afdeling kindergeneeskunde, Amsterdam UMC, Amsterdam
3. Afdeling Psychiatrie en Hersencentrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht
4. Karakter kinder en jeugdpsychiatrie, Nijmegen
5. Afdeling Psychiatrie Radboud UMC, Nijmegen
7. Afdeling Health evidence, biostatistics, Radboud UMC, Nijmegen
8. Afdeling psychiatrie en neuropsychologie, Universiteit Maastricht, Maastricht
9. The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto, Ontario, Canada
10. Afdeling geneeskunde voor verstandelijk gehandicapten en ENCORE, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

- Het Smith Magenis syndroom (SMS) is een zeldzame neurobiologische ontwikkelingsstoornis veroorzaakt door een 17p11.2 microdeletie.
- Patiënten hebben veelal een verstandelijke beperking en ernstige gedrags- en slaapproblemen. Hyperactiviteit, aandachtsproblemen en emotiedysregulatie, en een daarbij passende ADHD-diagnose, worden veel gezien bij SMSs.
- Methylfenidaat wordt vaak voorgeschreven, alhoewel de (neven-)effecten anders kunnen zijn dan bij idiopathische ADHD.
- Behandeling en onderzoek is complex, mede door de diversiteit en zeldzaamheid van deze aandoening.
- Een N-of-1 studie is een dubbelblind, placebo-gecontroleerde trial waarin een enkele deelnemer herhaaldelijk meerdere periodes van actieve interventie en placebo doorloopt in willekeurige volgorde. Dit design is bij uitstek geschikt voor aandoeningen die weinig voorkomen en waarbij de behandeling complex is.
- In een serie van N-of-1 studies zal de effectiviteit onderzocht worden van methylfenidaat op hyperactiviteit, aandacht, emotieregulatie en op onderwerpen die voor deelnemers zelf relevant worden geacht in individuen met SMSs met ADHD.
- Een dergelijke N-of-1 serie zal informatie opleveren voor zowel de individuele deelnemers als de populatie met SMSs en ADHD. Ook draagt het bij aan het verder ontwikkelen van de N-of-1 methodologie voor het faciliteren en stimuleren van toekomstige studies naar behandelingen bij genetische syndromen.

Introductie

Momenteel worden N-of-1 studies opgezet vanuit 's Heeren Loo in samenwerking met diverse academische medische centra. Een N-of-1 studie is een dubbelblind, gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde trial binnen een individuele patiënt die gedurende afgebakende periodes herhaaldelijk zowel een of meerdere actieve interventies als niet-werkzame interventies krijgt. In het artikel 'The power of 1: N-of-1 studies als brug tussen praktijk en wetenschap', elders in dit nummer, wordt in meer detail de N-of-1 studie beschreven en hoe dit design het gebrek aan onderzoeken en behandelmogelijkheden voor genetische syndromen tegemoetkomt. Deze studies zullen enerzijds informatie opleveren voor zowel de individuele deelnemers als voor de gehele populatie met het specifieke syndroom. Anderzijds draagt het bij aan het verder ontwikkelen van het N-of-1 onderzoeksdesign.

Het Smith Magenis syndroom (SMS) is een zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornis dat bij 1 op de 15.000-25.000 individuen voorkomt en gekarakteriseerd wordt door ernstige gedrags- en slaapproblematiek.¹ Hiervan ervaren ouders en omgeving vaak een enorme last. Behandeling van gedragsproblematiek bij mensen met SMSs is complex vanwege de heterogeniteit van symptomen en het gebrek aan kennis over effectiviteit van medicijnen. Veel voorkomende manifestaties bij SMSs zijn hyperactiviteit, aandachtsproblemen en emotiedysregulatie. Veel patiënten krijgen de diagnose ADHD en

een behandeling met methylfenidaat. Echter, de (neven-) effecten van methylfenidaat kunnen anders zijn bij SMS ten opzichte van individuen met idiopathische ADHD door de atypische etiologie. Het N-of-1 design is geschikt om de effectiviteit van methylfenidaat bij kinderen en volwassenen met SMS te onderzoeken aangezien:

- 1) ADHD een chronisch en stabiel beloop heeft,
- 2) methylfenidaat snel effect heeft en de effecten ook snel verdwijnen,
- 3) er een grote behoefte bestaat onder zorgverleners naar bevestiging van het gebruik van stimulantia door twijfels en vooroordelen over de effectiviteit.

Middels een serie van N-of-1 studies willen wij de effectiviteit van methylfenidaat in patiënten met SMS en ADHD onderzoeken. Het hoofddoel is om het effect te bepalen van methylfenidaat op ADHD gemeten met de subschaal hyperactivity/inattention van de Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). Secundaire doelen zijn 1) het effect op emotiedysregulatie gemeten met de verkorte versie van de Emotion Dysregulation Inventory (ED), 2) gepersonaliseerde doelen middels Goal Attainment Scaling (GAS) en de gepersonaliseerde vragenlijst, zodat de factoren die relevant worden geacht door deelnemers, familie en zorgverleners worden meegenomen, en 3) bijwerkingen.

Methode

De N-of-1 studie bestaat uit een serie van individuele N-of-1 trials bij ten minste zes deelnemers, waarbij de individuele N-of-1 data geaggregeerd worden geanalyseerd en gepresenteerd. Op deze manier is het mogelijk om ook het behandelingseffect voor de bredere

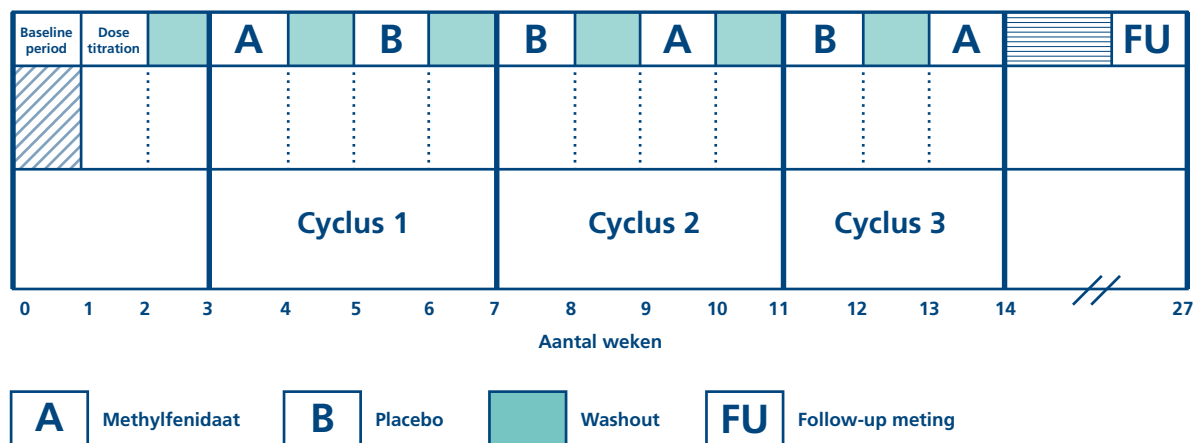
populatie te schatten. De studie begint met een baselineperiode zonder enige interventie gevolgd door een dosistitratiefase. Hierbij wordt nog niet gekeken naar de effectiviteit maar enkel naar mogelijke bijwerkingen. Vervolgens zullen deelnemers drie cycli doorlopen die elk bestaan uit een week behandeling met methylfenidaat (A), een week behandeling met placebo (B) en twee keer een washout periode met placebo van een week om zowel biologische als psychologische effecten uit te wassen (Figuur 1). De volgorde van A en B is gerandomiseerd en de periodes vinden dubbelblind plaats. Dagelijks worden enkele vragen middels een app beantwoord door deelnemers zelf indien mogelijk, ouders en/of begeleiders van dagbesteding en wekelijks neemt de onderzoeker telefonisch contact op met de deelnemer, ouders en/of begeleiders van dagbesteding om gepersonaliseerde doelen te evalueren. Drie maanden na het beëindigen van de N-of-1 trial zal er opnieuw contact opgenomen worden voor een follow-up meting.

Deelnemers zullen gerekruteerd worden via de landelijke SMS-polikliniek van 's Heeren Loo. Een multidisciplinair team bestaande uit AVG's, fysiotherapeuten, gedragswetenschappers, logopedisten en diëtisten is betrokken bij de polikliniek. De polikliniek werkt nauw samen met het Amsterdam UMC en Stichting Smith Magenis Syndroom Nederland (patiëntenvereniging).

Discussie

N-of-1 studies zijn in het bijzonder geschikt voor het beoordelen van de effectiviteit van een behandeling voor de gehele populatie bij zeldzame genetische aandoeningen zoals SMS gezien de zeldzaamheid en diversiteit. Juist deze

Figuur 1. Opzet voor de N-of-1 studie naar het effect van methylfenidaat bij het Smith Magenis syndroom en ADHD.



aandoeningen vragen om een gepersonaliseerde aanpak wat in lijn is met de beweging naar patiëntgerichte zorg.² Echter, de diversiteit in de populatie en de personalisatie kunnen de generaliseerbaarheid van onze resultaten bemoeilijken. Het is van groot belang dat de uitkomstmaten daarom valide zijn en veranderingen kunnen waarnemen. De gekozen uitkomstmaten voor deze studie worden beschouwd als valide instrumenten om gedrag te meten bij mensen met een verstandelijke beperking.^{3,4} Verkorte versies van de vragenlijsten (SDQ en EDI) zijn bovendien gekozen om de last voor deelnemers zo veel mogelijk te verminderen. Daarnaast zijn instrumenten gekozen met een aantoonbare reactie op veranderingen om subjectieve ervaringen waar deelnemers in het dagelijks leven tegenaan lopen kwantitatief te kunnen benaderen. Zo worden voor de deelnemers belangrijke aspecten vertaald naar de wetenschap. Bovendien zal het gebruik van gepersonaliseerde uitkomstmaten in deze studie de bereidheid van deelnemers vergroten om zich te houden aan het studieprotocol.

Het gebruik van placeboperiodes, het invullen van vragenlijsten en geblindeerde periodes is al onderdeel van Good Clinical Practice (GCP) wanneer methylfenidaat voor behandeling van ADHD wordt voorgeschreven. In deze N-of-1 studie is de periode van medicatieonthouding echter langer vergeleken met standard care door de toevoeging van periodes om de effecten uit te wassen. Ook worden (kwetsbare) deelnemers gevraagd meerdere vragenlijsten gedurende een langere periode in te vullen. Daardoor kan de last voor zorgverleners en de omgeving groter zijn. Aan de andere kant krijgt elke deelnemer een individueel wetenschappelijk onderbouwde beoordeling van de effectiviteit van de behandeling waardoor gedeelde besluitvorming voor verdere behandelingen gefaciliteerd wordt. In hoeverre N-of-1 studies onderdeel zijn van GCP of van wetenschappelijk medisch onderzoek waar goedkeuring door een medisch ethische toetsingscommissie voor nodig is, is nog een onderwerp van discussie.⁵

Niet alleen wordt het mogelijk de effectiviteit voor een specifiek persoon met SMs op een gestructureerde manier vrij van bias te bepalen, ook kan er door het combineren van de data van relatief weinig patiënten een schatting gegeven worden van de effectiviteit van methylfenidaat bij SMs in het algemeen. Bovendien zal deze studie bijdragen aan de ontwikkeling van het N-of-1 design voor zeldzame aandoeningen. Zodoende zal het verdere gebruik van de N-of-1 methodologie gestimuleerd worden in het bewerkstelligen van de hoognodige wetenschappelijk onderbouwde behandelingen in genetische syndromen.

Conclusie

Deze N-of-1 studie zal de effectiviteit van methylfenidaat onderzoeken op aandachtstoornissen, hyperactiviteit, emotiedysregulatie en gepersonaliseerde doelen in kinderen en volwassenen met SMs en ADHD. Deze studie zal individuele behandelbeslissingen mogelijk maken op korte termijn en zal informatie opleveren op groepsniveau over het gebruik van methylfenidaat bij SMs.

Heeft u zelf een idee voor een N-of-1 studie en wilt u ondersteuning of heeft u vragen? Neem contact op met Annelieke Muller om de mogelijkheden te bespreken.
a.r.muller@amsterdamumc.nl

Referenties

1. Elsea, S. H., & Williams, S. R. (2011). Smith–Magenis syndrome: haploinsufficiency of RAI1 results in altered gene regulation in neurological and metabolic pathways. *Expert reviews in molecular medicine*, 13.
2. Bradbury, J., Avila, C., & Grace, S. (2020, March). Practice-Based Research in Complementary Medicine: Could N-of-1 Trials Become the New Gold Standard? In *Healthcare* (Vol. 8, No. 1, p. 15). Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
3. Goodman, R., Meltzer, H., & Bailey, V. (2003). The Strengths and Difficulties Questionnaire: a pilot study on the validity of the self-report version. *International review of psychiatry*, 15(1-2), 173-177.
4. Mazefsky, C. A., Yu, L., White, S. W., Siegel, M., & Pilkonis, P. A. (2018). The emotion dysregulation inventory: Psychometric properties and item response theory calibration in an autism spectrum disorder sample. *Autism Research*, 11(6), 928-941.
5. Stunnenberg, B. C., Deinum, J., Nijenhuis, T., Huysmans, F., van der Wilt, G. J., van Engelen, B. G., & van Agt, F. (2020, March). N-of-1 Trials: Evidence-Based Clinical Care or Medical Research that Requires IRB Approval? A Practical Flowchart Based on an Ethical Framework. In *Healthcare* (Vol. 8, No. 1, p. 49). Multidisciplinary Digital Publishing Institute. ■