

Samenvatting

Wereldwijd zijn er miljoenen mensen met een zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornis. Hoewel individueel zeldzaam, komen deze aandoeningen tezamen vaak voor en treffen ze 1-3% van de bevolking. Mensen met deze aandoeningen hebben vaak last van complexe en ernstige comorbiditeiten waarbij meerdere orgaansystemen zijn aangedaan. Over het algemeen veroorzaken de neurologische en psychiatrische manifestaties en de verstandelijke beperking (VB) de grootste last voor de personen met deze aandoeningen en hun naasten. De levenslange behoefte aan vaak intensieve zorg brengt uitdagingen met zich mee voor zorgverleners bij het leveren van optimale, gepersonaliseerde zorg. Bij gepersonaliseerde zorg ligt de nadruk op gezondheidsmonitoring en behandelingen gebaseerd op de oorzaak. Verder onderzoek naar wetenschappelijk onderbouwde zorg is noodzakelijk om de kwaliteit van leven voor deze kwetsbare mensen te verbeteren.

Voor veel zeldzame genetische aandoeningen zijn er steeds meer aangrijpingspunten voor (gerichte) behandelingen. Dit kan variëren van enzym- en genterapie tot specifieke, vaak strenge, diëten en *drug-repurposing* (het gebruik van bestaande geneesmiddelen voor nieuwe toepassingen). Over de gehele levensloop van iemand met een zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornis of VB worden er vaak vele (symptomatische) behandelingen toegepast. Hierbij is er een groot risico op over- en onderbehandeling. Daarnaast is het bewijs voor effectiviteit van ingezette behandelingen vaak beperkt vanwege methodologische en statistische uitdagingen bij deze patiëntpopulaties en lopen mensen mogelijk effectieve (aandoeningsspecifieke) behandelingen mis.

Onderzoek bij zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornissen is uitdagend vanwege de kleine patiëntaantallen en de grote onderlinge verschillen in de aan-/afwezigheid en ernst van manifestaties bij mensen met een bepaalde aandoening, maar niet onmogelijk. Het N-of-1 design biedt een alternatief voor de grootschalige *randomized controlled trials* (RCT's) en levert in potentie zelfs het hoogste bewijsniveau. In een N-of-1 trial, wat in feite een dubbelblinde RCT is met minder deelnemers, ontvangt iemand herhaaldelijk zowel de beoogde behandeling als een niet-werkzame interventie (zoals placebo). Deze onderzoeksmethode gaat in op de vraag van interindividuele variabiliteit in behandelresponse.

Het uiteindelijke doel is om gepersonaliseerde en goed onderbouwde behandelingen te realiseren voor mensen met een zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornis of een VB. Dit vereist een methodologisch kader voor enerzijds de onderzoeksmethode (*trial design*) en anderzijds de keuze van relevante uitkomstmaten. In dit proefschrift worden het belang en de uitdagingen besproken van onderzoek naar behandelingen bij deze populatie. **Deel I** richt zich op N-of-1 studies bij zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornissen, waarbij een methodologisch kader en aanbevelingen worden geboden. Dit wordt gevolgd door twee onderzoeksprotocollen ter illustratie van het uitvoeren van een trial binnen zeldzame en heterogene groepen. Aangezien het van groot belang is om in klinische trials te meten wat er echt toe doet, wordt het gebruik van uitkomstmaten voor zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornissen en VB beschreven in **Deel II**. Omdat een genetische diagnose mogelijkheden biedt voor aandoeningsspecifieke zorg, wordt in **Deel III** het rapporteren van genetische diagnoses in multidisciplinaire zorg voor mensen met een VB onderzocht.

Deel I: N-of-1 studies

Om bewijs te leveren voor de werkzaamheid van behandelingen bij zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornissen wordt in dit proefschrift het gebruik van het N-of-1 design besproken. Dit is bij uitstek geschikt voor kleine patiëntpopulaties met hoge variabiliteit binnen en tussen aandoeningen. Het N-of-1 design wordt met name beschouwd als een krachtige benadering om de effectiviteit van behandelingen aan te tonen en kan worden gebruikt voor het maken van behandelbeslissingen. N-of-1 studies zijn echter sporadisch gerapporteerd bij mensen met zeldzame genetische neuro-

ontwikkelingsstoornissen, zoals beschreven in **Hoofdstuk 2**. Om de methodologische kwaliteit, haalbaarheid, personalisatie en generaliseerbaarheid van *N-of-1* studies te verbeteren, hebben we aanbevelingen opgesteld voor klinisch onderzoekers bij het realiseren van wetenschappelijk onderbouwd interventieonderzoek bij een enkel persoon of patiëntpopulatie. Zo raden wij aan om een gedetailleerde beschrijving te geven van de baselinekarakteristieken, doelsymptomen en uitkomsten, een poweranalyse uit te voeren en een baselineperiode, dosistitratiefase, opbouwperiode, afbouwperiode (wanneer van toepassing), ‘washout’ periode en follow-up periode toe te voegen. De belasting kan worden verminderd door tussentijds analyses te doen om bij genoeg effectiviteit vroegtijdig te kunnen stoppen met de trial, en door geschikte uitkomstmaten te kiezen.

Er is gestart met het opzetten van een reeks *N-of-1* studies om de effectiviteit van methylfenidaat voor aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) te bepalen bij kinderen en volwassenen met het Smith-Magenis syndroom (**Hoofdstuk 3**). In **Hoofdstuk 4** hebben we een protocol opgesteld voor een *N-of-1* studie naar de effectiviteit van cannabidiol (CBD) voor ernstige gedragsmanifestaties bij kinderen en volwassenen met Tubereuze Sclerose Complex (TSC), mucopolysaccharidose type III (MPS III) en het Fragiele X syndroom (FXS). In beide dubbelblinde, gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken zijn patiënten(vertegenwoordigers) betrokken bij het ontwerp van het onderzoek en de keuze van de uitkomstmaten.

Hoewel de indicatie en toegankelijkheid van de medicatie verschillend zijn, hebben beide onderzoeken tot doel informatie te verschaffen over de effectiviteit en bijwerkingen van de behandeling. Methylfenidaat is de eerstelijns farmacologische behandeling voor ADHD, hoewel de werkzaamheid bij zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornissen onduidelijk is. Er zijn steeds meer aanwijzingen voor verschillende behandelresponses en verdraagzaamheid op het gebied van bijwerkingen. Voor sommige behandelaren maakt het starten van de behandeling met methylfenidaat, geblindeerde periodes, het gebruik van placebo en het invullen van vragenlijsten al deel uit van de standaardzorg. Het is dan ook de vraag in hoeverre een *N-of-1* studie (bij geregistreerde middelen in een specifieke populatie) geneesmiddelenonderzoek betreft of dat het deel uitmaakt van op bewijs gebaseerde zorg. Daarentegen is CBD [Epidyolex] op dit moment enkel geregistreerd voor behandeling van moeilijk behandelbare epilepsie bij TSC, Lennox-Gastaut syndroom en Dravet syndroom. Aangezien CBD recent is toegelaten tot de markt, is bewijs nodig van de effectiviteit en bijwerkingen wanneer het gebruikt wordt om ernstige gedragsproblemen te behandelen. Het is echter onduidelijk of de medicatie goedgekeurd en vergoed zal worden wanneer het voor deze indicatie en bij anderen mensen met een zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornis of VB effectief blijkt te zijn.

Deel II: Meten wat belangrijk is

Bij een veelbelovende behandeling is het kiezen van een geschikte uitkomstmaat cruciaal voor zowel het aantonen van effectiviteit van een behandeling, als aantonen dat een behandeling niet-effectief is. Bij een negatieve onderzoeksbevinding, is de behandeling dan inderdaad niet effectief, of is het een gevolg van verkeerd gekozen uitkomstmaten? Het kiezen van betrouwbare en valide meetinstrumenten kan ingewikkeld zijn bij zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornissen of VB vanwege de heterogeniteit van de doelgroepen en cognitieve beperkingen van de mensen.

In **Hoofdstuk 5** wordt een overzicht gegeven van uitkomsten en meetinstrumenten die zijn gebruikt in klinische onderzoeken bij zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornissen, neurometabole aandoeningen en VB. De overvloed aan meetinstrumenten en de verschillende terminologieën die worden gebruikt om uitkomsten te duiden, resulteerden in een *call to action*. Van de 317 klinische onderzoeken werden alleen al in de afgelopen tien jaar 459 verschillende meetinstrumenten gebruikt. Hiervan werden 290 meetinstrumenten slechts in één klinisch onderzoek gebruikt. Bovendien werden 438 verschillende uitkomsten gerapporteerd, terwijl sommige waarschijnlijk hetzelfde concept bedoelden. Dit is problematisch voor consistentie, generalisatie en onderzoek naar meeteigenschappen.

Klinische onderzoekers kunnen begeleiding nodig hebben bij het kiezen van passende uitkomstmaten. Daarom hebben we aanbevelingen opgesteld voor de nabije toekomst om uitkomsten en meetinstrumenten te selecteren en bespreken we een ideaalbeeld voor de langere termijn.

Bestaande meetinstrumenten die regelmatig worden gebruikt in onderzoeken bij zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornissen richten zich vaak op enkele specifieke gebieden, bevatten niet de symptomen die specifiek zijn voor de aandoening en zijn mogelijk niet sensitief genoeg voor mensen met de betreffende aandoening. De TSC-patiëntenorganisatie, onderzoekers en zorgverleners beschouwden de ontwikkeling van een betrouwbaar en valide meetinstrument dat domeinen en symptomen meet die relevant zijn voor mensen met TSC als topprioriteit. In **Hoofdstuk 6** beschrijven we de ontwikkeling en validatie van deze TSC-specifieke patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat (*patient-reported outcome measure*; PROM) voor volwassenen met TSC, genaamd de TSC-PROM. Dit instrument meet de impact van TSC op fysiek functioneren, mentaal functioneren, activiteiten en participatie, sociale steun en gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven. Het bestaat uit afzonderlijke versies in het Engels en Nederlands voor zelfrapportage en rapportage door een proxy.

Om informatie te verkrijgen vanuit het patiëntperspectief zijn innovatieve (én gebruikersvriendelijke) methoden nodig, zoals het gebruik van emoticons en *experience sampling*. Dit is een methode om informatie te verzamelen over de subjectieve ervaringen op meerdere (willekeurige) momenten via bijvoorbeeld digitale gegevensverzamelingsmethoden zoals smartphones. In **Hoofdstuk 7** beschrijven we de toegankelijkheid en haalbaarheid van *experience sampling* voor de beoordeling van de mentale gezondheid bij mensen met een VB, inclusief belangrijke lacunes in kennis over acceptatie, beschikbaarheid en geschiktheid van de huidige implementatie.

Deel III: Genetische diagnose in multidisciplinaire zorg

Een genetische diagnose maakt aandoeningsspecifieke zorg mogelijk. Vanwege de technologische ontwikkelingen kan een genetische oorzaak worden geïdentificeerd bij tot wel 50% van de mensen met een VB. Momenteel zijn er meer dan 1500 primaire VB-gerelateerde genen bekend die tot ongeveer 1800 genetische aandoeningen leiden, naast circa 1250 genen die mogelijk verband houden met een VB, zogenoemde copy number variaties (CNV's), en andere genetische oorzaken van VB. Een genetische diagnose kan informatie bieden over bijbehorende somatische en neuropsychiatrische klachten. Dit helpt bij prognose, screening, preventie, monitoring en (gerichte) behandeling en zorg. Vanwege de vaak complexe en variabele comorbiditeit is betrokkenheid van een multidisciplinair team nodig, waaronder artsen, gedragsdeskundigen, psychologen en begeleiders. In **Hoofdstuk 8** bespreken we in hoeverre genetische diagnoses worden gedocumenteerd door het zorgteam en identificeren we bijbehorende klinische en demografische factoren, waarbij een zorgkloof aangetoond wordt. Een genetische diagnose was beperkt en niet consistent gerapporteerd door de verschillende soorten zorgprofessionals. Verminderde rapportage van de genetische oorzaak was geassocieerd met een milde VB van cliënten, een hogere leeftijd en geen familielid als wettelijk vertegenwoordiger. Vroege diagnose is cruciaal om onomkeerbare schade te voorkomen. Dit is vooral bij metabole aandoeningen het geval, maar evengoed relevant voor neurologische ontwikkelingsstoornissen op het gebied van monitoring en preventieve zorg. We hebben aanbevelingen opgesteld om barrières weg te nemen die bijdragen aan de zorgkloof. Deze aanbevelingen richten zich er op om risico op onderdiagnose en onderbehandeling te voorkomen en om aandoeningsspecifieke, gepersonaliseerde zorg mogelijk te maken.

In **Hoofdstuk 9** bespreken we de implicaties voor de zorg en onderzoek van alle onderzoeken van dit proefschrift en geven we aanbevelingen en toekomstperspectieven. Vervolgstappen voor de implementatie van onze bevindingen worden besproken, evenals een raamwerk om klinici en onderzoekers te begeleiden bij toekomstig onderzoek naar behandelingen, zoals een studieopzet en uitkomstmaten. We benadrukken de noodzaak van het uitvoeren van genetische diagnostiek zodat gepersonaliseerde en aandoeningsspecifieke behandelingen overwogen kunnen worden. Om

onderbouwde behandelbeslissingen te nemen en polyfarmacie te voorkomen, pleiten we voor het gebruik van *N-of-1*-studies. Dit wordt beschouwd als een hoognodige brug tussen wetenschap en praktijk, vooral voor complexe patiëntpopulaties.

Dit proefschrift beoogt bij te dragen aan het mogelijk maken van klinisch onderzoek bij zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornissen en gepersonaliseerde, aandoeningsspecifieke zorg. Uitdagingen die gepaard gaan met het onderbouwen van zorg voor deze mensen worden besproken. We benadrukken het belang van (adequate rapportage van) genetische diagnostiek bij mensen met een VB, het gebruik van het *N-of-1* design en de zorgvuldige keuze van passende en relevante uitkomstmaten. Op deze manier kunnen we gepersonaliseerde zorg voor mensen met zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornissen en een VB mogelijk maken.