

Lange-termijn effecten van psychotrope medicatie op de ontwikkeling van het brein: Een cohort studie gebaseerd op medische recepten data

Gepubliceerd: 02-11-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

De lange-termijn effecten van leeftijd bestuderen na chronische behandeling met MPH en SSRIs als fluoxetine op de uitgroei van het DA en 5-HT systeem met behulp van state-of the art MRI.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36448

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ePOD-IPCI

Aandoening

- Overige aandoening
- Structurele hersenaandoeningen

Synoniemen aandoening

ADHD, depressie en angststoornissen

Aandoening

bijwerkingen van medicijnen

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radiologie, Div I

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, veni

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dopamine, neuroimaging, neuronale ontwikkeling, serotonine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1) functionaliteit van 5-HT en DA systeem middels farmacologische MRI na een challenge met orale methylfenidaat(dopamine challenge-phMRI) of i.v. citalopram (5-HT challenge-phMRI) waarbij de verandering ten opzichte van baseline meting bepaald wordt.
- 2) microarchitectuur van dopaminerge en serotonerge projecties, gebruikmakend van diffusion tensor imaging (DTI)
- 3) functionele connectiviteit tussen de verschillende hersengebieden gemeten met rs-fMRI

Secundaire uitkomstmaten

- 1) cognitief functioneren gerelateerd aan dopaminerge functie dmv neuropsychologische testen en fMRI taken (o.a. verbaal geheugen, impulsiviteit, emotional processing)
- 2) confounding van genetische markers
- 3) cortisol sampling bij met SSRI behandelde groepen en hun controles

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Van de medicatie die wordt voorgeschreven in de pediatrische patiëntenpopulatie heeft in 50-90% van de gevallen nooit een klinische trial plaatsgevonden met kinderen, slechts volwassen populaties zijn onderzocht. Ongeveer 100 miljoen kinderen in de Europese Unie krijgen op deze manier 'off-label' medicatie voorgeschreven die niet is goedgekeurd voor de doelgroep. Zij lopen hiermee het risico op nadelige reacties op de medicatie of ondervinden in het geheel geen therapeutisch effect, bovendien zijn de gebruikte doseringen vaak gebaseerd op niet meer dan een schatting. Deze schattingen zijn gebaseerd op de, vaak incorrecte, aanname dat kinderen op eenzelfde manier reageren op de therapie als volwassenen.

Methylfenidaat is het eerste middel van keuze bij de behandeling van attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), waarbij de symptomen van gebrekkige aandacht, hyperactiviteit en impulsiviteit ongeveer 70% van de gevallen aanzienlijk in ernst afnemen. Methylfenidaat remt de heropname van dopamine door de dopamine transporter te blokkeren, waardoor de concentratie extracellulair dopamine in het brein toeneemt. De effectiviteit en veiligheid van de behandeling is in een grote verscheidenheid van studies bewezen. Echter, er ontbreekt tot op heden nog steeds data over de lange-termijn gevolgen op de ontwikkeling van het brein, zowel in structuur als functioneren. Dierstudies hebben vragen opgeworpen over de lange-termijn gevolgen op het gebied van de neuronale ontwikkeling die het verdienen om in een humane populatie verder onderzocht te worden.

Antidepressiva, en dan met name de SSRI's, behoren na methylfenidaat (Ritalin®) tot de meest voorgeschreven psychofarmaca onder kinderen en jongeren. Zij worden overwegend voorgeschreven voor de behandeling van ernstige depressie- en angstklachten. In 2007 werden alleen al in Nederland 8.500 jeugdigen onder de 21 jaar behandeld met SSRI's en het aantal voorschriften laat al jaren een stijgende lijn zien. Dit ondanks het feit dat de veiligheid en effectiviteit van het gebruik van deze middelen bij kinderen ter discussie staat. Hoewel veilig geacht voor gebruik in volwassenen, zijn deze middelen onvoldoende getest in kinderen en er is dan ook weinig bekend over de effecten

op de normale hersenontwikkeling. SSRI*s verhogen de extracellulaire serotonine (5-HT) concentratie door de blokkade van 5-HT transporters (SERT). Verscheidene dierstudies hebben aangetoond dat het farmacologisch manipuleren van serotonine concentraties in de vroege jeugd de uitgroei van het serotonerge systeem kan verstoren. Recentelijk hebben pilot experimenten van onze groep laten zien dat chronische behandeling met de SSRI fluoxetine in jeugdige ratten leidt tot een verhoogde SERT densiteit in onder andere de prefrontale cortex en hypothalamus. Dit wordt niet gezien bij volwassen dieren.

Doel van het onderzoek

De lange-termijn effecten van leeftijd bestuderen na chronische behandeling met MPH en SSRIs als fluoxetine op de uitgroei van het DA en 5-HT systeem met behulp van state-of the art MRI.

Onderzoeksopzet

Een farmacologische cohort studie waarin personen worden geselecteerd op basis van hun blootstelling (blootgestelde en niet blootgestelde groepen) waarbij met behulp van (farmacologische) MRI de dopaminerge en serotonerge functie en connectiviteit wordt gemeten en het (interactie) effect van leeftijd en behandeling wordt bestudeerd.

Inschatting van belasting en risico

Belasting MPH onderzoek, totaal 5 uur:

- Neuropsychologisch onderzoek, speeksel monsters voor DNA afnemen, vragenlijsten invullen
- 1 uur MRI scan verdeeld over 2 x 30 minuten. Na inname van methylfenidaat (0.5 mg/kg) 90 minuten rust en herhaling van de MRI scan

Belasting fluoxetine onderzoek, totaal 5 uur:

- Neuropsychologisch onderzoek, speeksel monsters voor DNA, vragenlijsten invullen
- Infuus prikken, toediening citalopram
- MRI scan (1 uur)
- cortisol afnames thuis uit het speeksel, via kauwen op watten

Risico's

Orale toediening van methylfenidaat moet gezien worden als een soort probe tijdens het MRI onderzoek om het dopamine systeem *aan* te zetten. De dosis wordt over het algemeen goed verdragen (zie ook blz 11 van het studieprotocol).

In volwassenen wordt de intraveneuze toediening van citalopram over het algemeen goed verdragen (zie ook blz 11 van het studieprotocol).
Neuropsychologisch onderzoek, speeksel monsters, vragenlijsten: geen toegevoegd risico, minimale belasting omdat dit non-invasieve onderzoeken zijn die over het algemeen door kinderen als leuk worden ervaren.

Conclusie: de toegevoegde risico*s van dit onderzoek zijn verwaarloosbaar klein en de belasting is minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Blootgestelde groepen:

Vrouwen van 23 t/m 30 jaar die in het verleden zijn behandeld met fluoxetine of een andere SSRI vóór de leeftijd van 16 jaar (bij voorkeur op de leeftijd van 12 t/m 14 jaar) of behandeld op de leeftijd van 23-30 jaar, vermoedelijk met als indicatie een matige tot ernstige depressie of angststoornis.

Mannen in de leeftijd 23 t/m 30 jaar die in het verleden zijn behandeld met MPH vóór de leeftijd van 16 jaar (bij voorkeur op de leeftijd van 10 t/m 12 jaar) of behandeld op de leeftijd van 23-30 jaar, met als vermoedelijke indicatie ADHD.

Niet-blootgestelde groepen:

Er zijn twee unexposed groepen in de leeftijd van 23-30 jaar: medicatie-naïve proefpersonen die leiden aan ADHD danwel MDD/angststoornissen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- IQ <70 (NART)
- Alcohol en/of drugsafhankelijkheid volgens DSM-IV criteria.
- Contraindicaties voor MRI scanning
- In geval vrouwelijk geslacht: zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-05-2011
Aantal proefpersonen: 150
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Soort: Eerste indiening
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
CCMO	NL34368.018.10