

8 jaar effect modificatie door leeftijd van methylfenidaat op de ontwikkeling van het dopaminerge systeem in het brein

Gepubliceerd: 19-03-2021 Laatste bijgewerkt: 12-10-2024

Het doel van deze studie is om te rapporteren over de lange termijn effect verandering door leeftijd van MPH behandeling op de hersenstructuur en -functie, en de klinische uitkomst, zoals gemeten door MRI-scans, neuropsychologische beoordeling,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Structurele hersenaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49555

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ePOD-MPH 3.0

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen
- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); aandachtsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KiddyGoodPills

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dopamine, methylfenidaat, neurale ontwikkeling, neuroimaging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- phMRI: % verandering in het ASL-sigitaal ten opzichte van baseline in respons op een acute orale MPH-challenge.
- Medicatie geschiedenis (verkregen van apotheken van deelnemers met ADHD die schriftelijke toestemming hebben gegeven).
- Klinische uitkomst: verandering in ernst van ADHD symptomen en algehele klinische indruk.

Secundaire uitkomstmaten

- Structurele MRI: % verandering voor verschillende variabelen van de grijze en witte stof, inclusief corticale dikte, en de microstructuur van de witte stof (DTI).
- Functionele MRI: % verandering in het BOLD-sigitaal tijdens taken en in rust.
- Neuropsychologisch functioneren: verandering in uitkomst van verschillende goed gevalideerde neuropsychologische (computer)taken die de aandacht, het geheugen, de eenvoudige reactietijd en de executieve functie betreffen.
- Klinische uitkomstparameters: emotionele dysregulatie, angst en depressieve symptomatologie.
- Slaapregistratie en actigrafie: % verandering ten opzichte van de baseline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Methylfenidaat (MPH) wordt voornamelijk gebruikt als behandeling voor attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), waardoor de symptomen van onoplettendheid, hyperactiviteit en impulsiviteit bij maximaal 70% van de kinderen effectief worden verminderd. MPH blokkeert de dopamine (DA) en noradrenaline (NE) transporters (DAT/NET), met een toename van extracellulaire DA en NE in de hersenen als gevolg. De werkzaamheid en veiligheid van MPH zijn in vele studies gedocumenteerd. Er is echter nog steeds een kloof in de kennis over de invloed van MPH op de ontwikkeling van de hersenen en het effect ervan op de hersenstructuur en -functie. Het bewijs stapelt zich op dat de lange termijn effecten van psychotrope middelen leeftijdsafhankelijk zijn en sterk verschillen tussen jonge en volwassen dieren, als gevolg van neurochemische inprentingseffecten in de zich ontwikkelende hersenen. Om de effecten van MPH op de zich ontwikkelende menselijke hersenen en het dopaminesysteem te onderzoeken, zijn we in 2011 een unieke gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) met MPH (ePOD; NTR3103) gestart. We vonden op korte termijn (een week na het eind van de studie) onder andere dat bij kinderen, maar niet bij volwassenen of placebo, 4 maanden behandeling met MPH leidde tot een verhoogde DA-activiteit, corticale dikte en integriteit van de witte stof, evenals verbetering van slaapefficiëntie. Het doel van de voorgestelde studie is om de longitudinale veranderingen in de hersenstructuur en -functie bij ADHD-patiënten te onderzoeken in vergelijking met controles, om zo de ontwikkeling van de hersenen op lange termijn en de invloed van medicatie op het verloop van deze ontwikkeling te beoordelen.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om te rapporteren over de lange termijn effect verandering door leeftijd van MPH behandeling op de hersenstructuur en -functie, en de klinische uitkomst, zoals gemeten door MRI-scans, neuropsychologische beoordeling, actigrafie en vragenlijsten, en om deze resultaten te vergelijken met gezonde controles in het licht van de potentiële normalisering van de ontwikkeling van de hersenen.

Onderzoekopzet

Naturalistische 8-9 jaar vervolgstudie van de ePOD-MPH RCT.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen zullen 6 uur op het AMC doorbrengen voor het studiebezoek, waarbij MRI-scans gemaakt worden en een neuropsychologisch onderzoek wordt uitgevoerd. Bovendien zal de deelnemers worden gevraagd om een slaapdagboek in te vullen gedurende vijf dagen voorafgaand aan het studiebezoek. Op de dag voor het studiebezoek zullen alle deelnemers zich moeten houden aan

enkele eenvoudige beperkingen met betrekking tot medicatie, alcohol- en drugsgebruik, omdat dit invloed kan hebben op de uitkomstparameters. Op de dag van het studiebezoek zullen de deelnemers zich moeten onthouden van roken en van het gebruik van stimulerende middelen. ADHD-patiënten die momenteel medicatie gebruiken zullen minstens 1 week moeten stoppen, om te voorkomen dat dit onze onderzoeksparameters beïnvloedt. Er zijn geen risico's verbonden aan een medicatievrije periode 1 week voor de beoordeling voor de ADHD patiënten.

In de week voor de MRI-scan wordt de proefpersonen gevraagd om vijf dagen lang een actigraaf te dragen en een slaapboek in te vullen. Tijdens het studiebezoek zullen de proefpersonen een neuropsychologisch onderzoek ondergaan en worden ze gevraagd vragenlijsten in te vullen die betrekking hebben op slaap, middelengebruik, inclusief roken en koffie drinken en andere mogelijke confounding parameters. Vervolgens zullen zij de eerste MRI-scan van maximaal 50 minuten ondergaan en vervolgens zullen zij een orale MPH-challenge krijgen, die nodig is voor de phMRI- en resting-state fMRI-metingen. Negentig minuten na het ontvangen van de MPH-challenge ondergaan de proefpersonen een tweede MRI-scan van maximaal 50 minuten. MRI is een veilige methode zonder langdurige bijwerkingen. De dosis van de MPH-challenge kan een verhoging van de hartslag en de systolische bloeddruk veroorzaken, maar heeft geen significante bijwerkingen.

Hoewel de deelnemers aan deze studie geen direct voordeel zullen hebben van deelname, dragen de resultaten bij aan het begrip van de veiligheid van MPH op lange termijn bij jonge kinderen en adolescenten, aangezien er meer informatie over de effecten van MPH op de ontwikkelende hersenen beschikbaar zal zijn. De algemene aard en omvang van het extra risico dat aan deelname aan de huidige studie verbonden is, kan als verwaarloosbaar worden beschouwd en de belasting kan als minimaal worden beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

ADHD-patiënten:

- patiënten die deelnamen aan de ePOD-MPH RCT 8-9 jaar eerder (NL34509.000.10), OF
- Mannelijke poliklinische patiënten met ADHD (alle subtypen) zoals gedefinieerd in het Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV, American Psychiatric Association 1994) en zoals bepaald door een gestructureerd interview.

Controlepersonen:

- in de leeftijd van 19-20 jaar of 30-50 jaar
- man

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle deelnemers:

- Contra-indicaties voor MRI (metalen implantaten, pacemakers, claustrofobie, etc.).
- Contra-indicaties voor MPH challenge: hart- en vaatziekten zoals hypertensie, aritmie, hyperthyreoïdie, glaucoom, suïcidaliteit, psychose, Tourette stoornis.

Nieuw geïnccludeerde ADHD-patiënten en gezonde controles:

- IQ < 80 National Adult Reading Test (NART; Nelson 1991, Nederlandse vertaling Schmand e.a. 1991)
- (Geschiedenis van) belangrijke neurologische of medische ziekte (inclusief epilepsie, traumatisch hersenletsel en chronische ernstige tics of Tourette-syndroom).
- (Geschiedenis van) behandeling met medicijnen die het DA systeem beïnvloeden (voor ADHD deelnemers: exclusief psychostimulanten voor ADHD behandeling) zoals: neuroleptica, antipsychotica, D2/D3 agonisten (pramipexol en ropinirole)
- (Geschiedenis van) een andere neuropsychiatrische aandoening dan ADHD (met inbegrip van ADHD voor controles) die een farmacologische behandeling vereist.
- (Geschiedenis van) afhankelijkheid van alcohol of drugs die het DA systeem beïnvloeden zoals: MDMA, amfetamine, methamfetamine, cocaïne, heroïne en LSD
- Eerstegraads familielid met (geschiedenis van) schizofrenie of zware depressie
- Prenataal gebruik van MPH door de moeder van de patiënten.

Alleen gezonde controles:

- Een score >4 op de ADHD Rating Scale (ADHD-RS) (Kooij e.a. 2008).
- Eerdere behandeling met MPH of andere stimulantia voor ADHD

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-05-2021

Aantal proefpersonen: 149

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

6 - 8 jaar effect modificatie door leeftijd van methylfenidaat op de ontwikkeling va ... 1-05-2025

Datum: 19-03-2021
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	NL76068.018.20