

Een cross-sectioneel onderzoek naar 24-uurs bloeddruk metingen en linker ventrikel massa door middel van echocardiogrammen bij volwassenen en oudere adolescenten met ADHD.

Gepubliceerd: 31-08-2012 Laatst bijgewerkt: 01-05-2024

Primair doel: Om te bepalen of lange termijn gebruik van methylphenidaat (>3 jaar) tot een verhoging leidt van bloeddruk en linker ventrikel hypertrophy (LVH) veroorzaakt vastgesteld door middel van echocardiografie in de late adolescentie (>=...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37801

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADDUCE: bloeddruk en linker ventrikel massa bij ADHD.

Aandoening

- Overige aandoening
- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

Aandachts tekort stoornis met hyperactiviteit; hyper actieve kinderen

Aandoening

Bloeddruk

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Seventh Framework Programme for Research and Technological Development

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADHD, Adolescenten/ jong volwassenen, bloeddruk, linker ventricular

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Hypertensie wordt bepaald op basis van een 24 uurs bloeddruk meting van systolische en/of diastolische druk met een positieve waarde van ≥ 1.65 (evenredig met het 95e percentiel).
- De maat voor linker ventrikel volume zal verkregen worden volgens de standaard methode van echocardiografie. Een volume waarde zal genomen worden op het 95e percentiel van de metingen, geïndexeerd op lichaamsgroote (hetzij lengte, gewicht of totale lichaamsoppervlakte). De eenvoud van deze manier is aantrekkelijk en zal daarom gebruikt worden als een primaire uitkomstmaat. Deze methode categoriseert individuen in "normaal" of "toegenomen" linker ventrikel volume zonder de overdracht van de mate waarin de abnormale metingen verschillen van de referentie populatie. Linker ventrikel volume zal geïndexeerd worden door allometrische lengte in meters verhoogd tot een power van 2.7 ($\text{g/m}^{2.7}$). Deze zijn uitvoerig gerapporteerd, met een waarden van $38.6\text{g/m}^{2.7}$ die het 95e percentiel aangeeft (de Simone et al 1992; de Simone et

al 1995).

Secundaire uitkomstmaten

- Continue metingen van 24-hour systolische en diastolische bloeddruk.
- Z- scores van linker ventrikel massa. Z-scores geeft aan hoeveel standaard deviaties boven of beneden een individuele meting ligt op een bepaalde populatie gemiddelde. En geeft informatie van de mate van afwijking ten opzichte van het gemiddelde voor de individuele meting specifiek. Dit zal ook geevalueerd worden als secundaire uitkomst analyse (Foster et al 2008). Linker ventrikel massa zal geïndexeerd worden voor een hoogte van een power van 2.7 door middel van een online calculator (Parameter (Z), 2009).

Om te voldoen aan onze secundaire doelen en het verkennen van potentiële moderatoren, mediators en confounders, en voor het analyseren van dosis-respons relatie, zullen de volgende studie parameters worden verzameld:

Klinische en psychiatrische informatie

- Demografische informatie
- Familie ontwikkeling, medische en psychiatrische verleden
- Ontwikkelingsgeschiedenis
- Medicatie verleden
- Huidige psychiatrische medicatie (inclusief naam en dosis)
- Scholing, SES
- Middelen misbruik vragenlijst (inclusief roken en alcohol)
- Levenstijl, fysieke inspanningen

- Ernst van ADHD (ADHD DSM-IV rating scale)
- Ernst van psychiatrische problemen (YSR / YASR)
- CGI-Severity
- CGAS

Fysieke status

- Gewicht
- Lengte
- Fysiek onderzoek
- Hart onderzoek
- Biochemie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aandacht tekort / hyperactiviteit stoornis (ADHD) is een van de meest gedragsstoornissen in de kindertijd, gekenmerkt door een vroege start van leeftijdsinadequate hyperactief, impulsief and onoplettendheid, en een wereldwijde populatie prevalentie van 5.3 % (Polanczyk et al. 2007).

Het huidige psychiatrische stoornissen classificatie systeem, DSM-IV, onderscheid drie subtypen: hoofdzakelijk onoplettende type; hoofdzakelijk hyperactieve-impulsieve and gecombineerde type (American Psychiatric Association (APA), 2000).

ADHD is door de jaren heen sterk aanhoudend. Naar schatting 15% van de patiënten voldoen nog steeds aan de volledige ADHD criteria volgens de DSM-IV in de volwassenheid, terwijl 40-60% alleen gedeeltelijk verminderd en toegenomen symptomen telt in de volwassenheid (Faraone et al. 2006). Gezien de hoge belasting van ADHD en geassocieerde problemen bij de patiënt, familie omgeving en de gemeenschap als geheel, is er een voor een effectieve behandeling. Klinische richtlijnen en praktijk parameters beschrijven een hoofdzakelijke rol van medicatie in het klinische management van ADHD (National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE), 2009; Scottish Intercollegial Network Guidelines (SIGN), 2009; Pliszka, 2007; Taylor et al. 2004;

Banaschewski et al. 2006). Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op verscheidende klinische trials die hebben laten zien dat zowel psychostimulantia en niet stimulerende medicatie zeer effectief blijken te zijn in de behandeling van ADHD met een percentage van klinische respons van 70% of hoger. De therapeutische effecten van medicatie houdt onder andere in een vermindering van de hyperactiviteit, impulsiviteit, en onoplettende kenmerken van de patient met ADHD, en verbeteringen van geassocieerde gedragingen, zoals on-task gedrag, academische prestaties, en sociaal functioneren (Greenhill et al. 2002).

De meest gebruikelijke voorgeschreven medicatie zijn psychostimulantia methylphenidate en andere amphetamines. Methylphenidaat and dexamfetamine behoren tot een groep medicatie ook bekend als centrale zenuwstelsel stimulantia. Het mechanisme waardoor stimulantia werken in het verminderen van symptomen bij ADHD is nog niet volledig helder. Aangenomen wordt dat het de heropname inhibeert van dopamine en noradrenaline in de presynaptische neuron en hun vrijlaten verhogen in de extraneurale ruimte, dus het toenemen van intrasynaptische concentraties (Faraone & Biederman, 1998).

ADHD is een chronische conditie, waarbij medicatie behandeling voortduurt over een langdurige periode, vaak enkele jaren. Het hoofddoel van dit protocol is om de lange termijn effecten van methylphenidaat op het cardiovasculaire systeem en in het bijzonder op bloeddruk en op de linker ventricular mass. We focussen op methylphenidaat omdat dit het meest voorgeschreven psychostimulantia is. Voordat we onze onderzoeksvraag verduidelijken in meer details, zal eerst een kort overzicht worden gegeven van wat bekend is over cardiovasculaire effecten van methylphenidaat.

Stimulantia en hartsslag en bloeddruk

Van stimulantia medicatie is bekend dat deze resulteert in een kleine verhoging van de hartslag, gemiddeld zo'n 1-2 slagen per minuut (Vetter et al 2008). Door het gemiddelde te nemen in klinische studies verbergt een deel waarin de toename groter is: een verhoging van 50 slagen per minuut is in zeldzame gevallen geobserveerd. Helaas rapporteren klinische trials data zelden in een format waaruit het mogelijk is de klinische significant tachycardia te kwantificeren. Aanvullend is er een gebrek aan data op de langer termijn gevolgen van methylphenidaat op hartslag en een gebrek aan controle patienten in zulke studies.

Methylphenidaat is, zoals elk ander stimulantia, ook bekend om zijn lage korte termijn effecten op bloeddruk. In klinische trials laten kinderen, behandeld met methylphenidaat, op een gemiddelde een verhoging zien in de systolische en diastolische bloeddruk van 1-4 mmHg in vergelijking met hen behandeld met een placebo. Een meer relevante maat van risico zou zijn of de verhogingen bij kinderen resulteren in het benaderen van de categorie hypertensie, met andere woorden wanneer bloeddruk boven het 95e percentiel uitgaat, en indien het geval laat zien hoeveel kinderen / jonge mensen betrokken worden op deze manier. Voor deze categorische maat, zijn geen gecontroleerde trial data beschikbaar voor

methylphenidaat. Echter data voor atomoxetine (welk een overeenkomstig effect heeft op de gemiddelde bloeddruk) impliceert dat verhogingen boven het 95e percentiel zijn gezien in 6.8% van de patienten (systolisch) en 2.8% (diastolisch) in vergelijking met respectievelijk 3% en 0.5% in patienten behandeld met een placebo (Wernicke et al 2003). Er is inadequate data op elk niveau van behandeling, niet alleen op de lange termijn en er is nog geen duidelijkheid of vergelijkende bevindingen gelden voor methylphenidaat. Vanwege de associatie tussen hypertensie en socio-economische status, vereisen studies een socio-economische matched control groep ter aanvulling van onbehandelde ADHD controls.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Om te bepalen of lange termijn gebruik van methylphenidaat (>3 jaar) tot een verhoging leidt van bloeddruk en linker ventrikel hypertrophy (LVH) veroorzaakt vastgesteld door middel van echocardiografie in de late adolescentie (≥ 15 jaar) en jong volwassenen met ADHD.

Secundaire doelen:

- 1) De rol verkennen van potentiële mediators, moderators en confounders zoals leeftijd, sekse, socio-economische status, familie functioneren, co medicatie, negatieve levensstijl factoren, gewicht, en familiale cardiovasculaire risico's, in relatie tot behandeling met methylphenidaat en de effecten op bloeddruk en echocardiogram.
- 2) Het beschrijven van dosis-respons relatie (dosis, duur van de behandeling, discontinuatie vs. continue gebruik) op blootstelling aan methylphenidaat en de effecten op bloeddruk en echocardiogram.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele studie, uitgevoerd binnen de European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS) een gevestigd netwerk van kinder en adolescentie mentale gezondheid onderzoekers, van wie allen experts zijn in onderzoek doen naar ADHD en van wie vele expert zijn in paediatric psychopharmacologie en pharmacovigilance. EUNETHYDIS is erkend door het Europese Netwerk van Paediatric Research bij de European Medicines Agency (EnprEMA) en/ of binnen het framework van IMpACT (International Multi-site persistent ADHD). IMpACT is een netwerk van academische organisaties met sterke klinische en onderzoek interesse voor ADHD bij volwassenen in Europa (Nijmegen, Barcelona, London, Dundee, Budapest), Brasil and the USA (Boston). We zullen ook patienten recruteran met ADHD van kinder en adolescentie psychiatrische klinieken, in een hechte samenwerking van organisaties die deelnemen in observationele studies in kinderen en adolescenten met ADHD in het framework van de ADDUCE subsidie.

Deze studie zal gebruik maken van een cross-sectional design om twee groepen te vergelijken van patiënten met ADHD: een groep van oudere adolescenten en jong volwassenen met ADHD, behandeld met methylphenidaat voor >3 jaar, en een match groep van oudere adolescenten en volwassenen met ADHD die niet eerder behandeld zijn geweest met methylphenidaat.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een puur observationeel onderzoek en alle procedures zijn standaard. Er zal geen verhoogd risico aanwezig zijn voor de deelnemers. Voordelen zijn gevormd door een systematisch en zorgvuldige monitoring van mogelijke bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Reinier Postlaan 12
6525 GC
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Reinier Postlaan 12
6525 GC
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

7 - Een cross-sectioneel onderzoek naar 24-uurs bloeddruk metingen en linker ventrik ... 24-05-2025

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Target groep:

- * Patiënten met ADHD diagnose volgens de DSM-IV criteria (elk subtype toegestaan), gebaseerd op een klinische diagnose, en bevestigd door middel van een gestructureerd interview (afhankelijk van de locale procedure: ADHD module van de K-SADS of de CAADID (Conners Adult ADHD Diagnostisch Interview voor DSM-IV) of DIVA (Diagnostisch interview voor Adult ADHD).
- * Leeftijd tussen de 15 en 25 jaar
- * Elke comorbiditeit is toegestaan
- * Elke comedicaatie is toegestaan
- * Behandeld met methylphenidate (onmiddellijke of uitgestelde werking) gedurende 3 jaar of langer;Belangrijk: We streven naar een includering van ten minste 50% van de deelnemers van de target groep met een doorlopende behandeling van 3 jaar en een minimale effectieve dosis van 0.5 methylphenidate /kg/dag. Doorlopend behandeld worden, houdt in dat de voorgeschreven methylphenidate doorlopend is voorgeschreven met in achtneming van drug holidays. De therapie trouwheid zal gemeten worden door vragen te stellen over drug holidays en het percentage van de gehele ingenomen dosis. Enige variatie in voorgeschreven dosis zal worden toegestaan ten behoeve van analyse op de dosis-respons relatie.;Controle groep:
- * Patiënten met ADHD diagnose volgens de DSM-IV criteria (elk subtype), gebaseerd op klinische diagnose.
- * Leeftijd tussen 15 en 25 jaar
- * Elke comorbiditeit is toegestaan
- * Elke comedicaatie is toegestaan
- * Niet eerder behandeld met methylphenidate

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle groepen: behandeling met dexamfetamine of atomoxetine.
ADHD Controle: behandeling met methylphenidate.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-08-2012
Aantal proefpersonen:	320
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2014
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
CCMO	NL37942.091.11