

# Effectmodificatie door leeftijd van methylfenidaat op de ontwikkeling van het dopaminerge systeem in het brein

Gepubliceerd: 02-12-2010 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Het hoofddoel van dit onderzoek is bestuderen van een mogelijke effectmodificatie van leeftijd van methylfenidaat op de uitgroei van het dopaminerge systeem, hierbij gebruik makend van verschillende MRI technieken die zowel hersenstructuur als -...

|                             |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                |
| <b>Type aandoening</b>      | Structurele hersenaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek          |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39033

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

e-POD-MPH

### 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:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** dopamine, methylfenidaat, neuroimaging, neuronale ontwikkeling

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

1) functionele activiteit van het dopaminerge systeem gebruikmakend van farmacologische MRI na een challenge (dopamine challenge phMRI) waarbij de verandering ten opzichte van baseline meting bepaald wordt en tijdens medicatie.

2) microarchitectuur van dopaminerge projecties, gebruikmakend van diffusion tensor imaging (DTI) waarbij de verandering ten opzichte van baseline meting bepaald wordt en tijdens medicatie.

3) functionele connectiviteit tussen de verschillende hersengebieden gemeten met MRI waarbij de verandering ten opzichte van baseline meting bepaald wordt en tijdens medicatie.

### Secundaire uitkomstmaten

1) cognitief functioneren gerelateerd aan dopaminerge functie dmv neuropsychologische testen en fMRI taken (o.a. verbaal geheugen, impulsiviteit, emotional processing)

2) slaaparchitectuur en restless legs syndrome symptomen (gerelateerd aan dopamine functie) waarbij de verandering ten opzichte van baseline meting bepaald wordt.

# 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 en kan zo leiden tot potentieel gevaarlijke situaties.

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. Het wordt aangenomen dat methylfenidaat dit doet 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 gevolgen op de ontwikkeling van het brein, zowel in structuur als functioneren. Dierstudies hebben vragen opgeworpen over de gevolgen op het gebied van de neuronale ontwikkeling die het verdienen om in een humane populatie verder onderzocht te worden.

## Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit onderzoek is bestuderen van een mogelijke effectmodificatie van leeftijd van methylfenidaat op de uitgroei van het dopaminerge systeem, hierbij gebruik makend van verschillende MRI technieken die zowel hersenstructuur als -functie beoordelen.

Daarnaast heeft dit onderzoek als doel het bestuderen van een mogelijke effectmodificatie van leeftijd van methylfenidaat op de uitgroei van het dopaminerge systeem, gebruik makend van functionele uitkomstmaten (fMRI, neuropsychologische testen). Verder zal de invloed van de behandeling met methylfenidaat op de aanwezigheid en ernst van restless legs syndrome en slaapstoornissen onderzocht worden.

## Onderzoeksopzet

Een (farmacologische) MRI studie voor het vaststellen van de dopaminerge functie en connectiviteit in een 18 weken durende multicenter, gerandomiseerde, dubbel-blinde en placebo-gecontroleerde medicatie studie met methylfenidaat in

50 mannen en 50 jongens met ADHD, waarbij het effect van leeftijd op de dopaminerge functie en connectiviteit voor en na behandeling wordt bestudeerd. De patienten worden verdeeld in twee leeftijdsgroepen; kind (10 t/m 12 jaar) en volwassen (23 t/m 40 jaar) en vervolgens willekeurig verdeeld over studiemedicatie of placebo-behandeling. Dit resulteert in 4 verschillende groepen, ieder bestaand uit 25 proefpersonen.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

1) willekeurige toewijzing behandeling (flexibele dosis methylfenidaat of placebo) voor een duur van 16 weken met aansluitend 1 medicatievrije week. 2) 3.0 Tesla MRI scan. Totale duur ongeveer 2 x 30 minuten (met 90 minuten rust tussendoor), waaronder farmacologische MRI (phMRI), diffusion tensor imaging (DTI), functionele connectiviteit (rs-fMRI) voor en na dopaminerge challenge met een orale dosis methylfenidaat (0.5 mg/kg). Deze scan vindt zowel plaats voor, tijdens en na behandeling. De scan tijdens behandeling duurt 30 minuten. 3) Afname van een neuropsychologische testbatterij en vragenlijsten (duur ongeveer 1 uur), voor, tijdens en na behandeling. de neuropsychologische testbatterij tijdens de behandeling duurt 30 minuten. 4) Drie maal een week het dragen van een polsbandje (actigrafie) en het bijhouden van een slaapdagboekje en een zeer korte vragenlijst.

### **Inschatting van belasting en risico**

Aangezien deze studie beoogd het effect van methylfenidaat op de uitgroei van het dopaminerge systeem in het ontwikkelende brein te bestuderen, is het essentieel proefpersonen te includeren waarvan het brein nog in ontwikkeling is. Dit houdt in dat er gebruik gemaakt wordt van minderjarige en dus (deels) wilsonbekwame proefpersonen. Uiteraard zal ten alle tijden, naast de toestemming van de proefpersonen zelf, ook toestemming van de ouders of voogd gevraagd worden.

Belasting:

- Inname studiemedicatie in tabletvorm gedurende 16 weken dagelijks (methylfenidaat of placebo, dubbelblind).
- Intakegesprek en exitinterview waarbij mogelijk confronterende en/ of ongemakkelijke vragen gesteld kunnen worden.
- Drie maal thuis een actigraaf (polsbandje) dragen gedurende vijf dagen, waarbij een slaapdagboekje en korte vragenlijst bijgehouden moeten worden (5 minuten per keer).
- Tweemaal gedurende 1 uur afname van een neuropsychologisch onderzoek. Eenmaal gedurende 0.5 uur.
- Drie maal MRI onderzoek:
  - Twee maal 2 x 30 minuten. Tussen beide scans orale toediening 0.5 mg/kg methylfenidaat gevolgd door 90 minuten rust.
  - Eén maal 30 minuten voorafgegaan aan 30 minuten neuropsychologisch onderzoek.

Risico's en belasting:

De risico's en belasting van studiedeelname m.b.t:

1) Farmacotherapie: geen toegevoegd risico omdat dit onderdeel vormt van de normale klinische behandeling, alleen mogelijk een klein verwaarloosbaar delay in start van de behandeling in de placebo groep. Er is een toegevoegde belasting bij de placebo groep, omdat zij na de trial over kunnen/moeten gaan op actieve behandeling. Echter, de placebo groep ontvangt de studiemedicatie in de periode dat zij normaal gesproken op een wachtlijst voor behandeling zouden staan. Zij ondervinden dus geen nadeel van studiedeelname, eerder een potential benefit. Alle patiënten, dus ook de placebo groep blijft adequate zorg ontvangen, en kunnen na afloop van de trial meteen overgaan op actieve behandeling.

2) MRI: Geen toegevoegd risico. MRI onderzoek in kinderen van 8 jaar en ouder is eerder goedgekeurd door de METC van het AMC (bv MEC 06.053). Hier is geen risico aan verbonden. Het is een non-invasief onderzoek, en wij zullen er alles aan doen om het de kinderen zo goed mogelijk op hun gemak te stellen. De belasting is minimaal, er worden taakjes in de scanner gedaan. De kinderen ervaren de taakjes in de MRI scanner vaak eerder als leuk, dan als vervelend, is onze ervaring.

3) Orale challenge tijdens de MRI scan: Verwaarloosbaar toegevoegd risico. Orale toediening van methylfenidaat als een soort probe tijdens het MRI onderzoek om het dopamine systeem \*aan\* te zetten. De dosis wordt goed verdragen in kinderen van 4-14 jaar oud (zie ook blz 11 van het studieprotocol). Mogelijk toename in hartslag en bloeddruk, maar geen significante bijwerkingen, dus een minimaale toegevoegde belasting.

4) Actigrafie, neuropsychologisch onderzoek, questionnaires: geen toegevoegd risico, minimale belasting omdat dit non-invasieve onderzoeken zijn die over het algemeen door kinderen als leuk worden ervaren.

De toegevoegde risico's van dit onderzoek zijn derhalve verwaarloosbaar klein en de belasting is minimaal.

## Contactpersonen

### Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105AZ  
NL

## Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105AZ  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Mannelijke poliklinische patiënten (leeftijd 10 t/m 12 en 23 t/m 40) onlangs gediagnosticeerd met ADHD zoals gedefinieerd in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV, American Psychiatric Association 1994) en zoals vastgesteld door middel van een gestructureerd interview: Diagnostic Interview Schedule for Children fourth edition (DISC-IV; Ferdinand et al., 1998) afgenomen bij ouders of Diagnostic Interview voor ADHD bij volwassenen (DIVA; Kooij and Francken, 2010) afgenomen bij volwassenen. See sectie 4.2, op blz 17.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Co-morbide As I psychiatrische stoornissen die medicinale behandeling behoeven bij aanvang van de studie; voorgeschiedenis van een ernstige medische aandoening, zoals epilepsie of traumatisch hersenletsel; IQ < 80; Afkankelijkheid van drugs of medicijnen nu of in het verleden (inclusief prenatale expositie), gebruik van medicijnen voor het 23e jaar die het dopaminesysteem beïnvloeden en contra-indicaties voor behandeling met methylfenidaat of

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 01-06-2011            |
| Aantal proefpersonen:   | 100                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Ritalin                                                |
| Generieke naam: | methyلفenidaat                                         |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 02-12-2010                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 24-03-2011                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 20-12-2011                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 12-06-2012                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 21-08-2012                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Afgewezen           |                                                            |
| Datum:              | 25-10-2012                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 23-01-2013                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 04-04-2013                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 23-12-2013                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 20266

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

### In overige registers

| Register | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2010-023654-37-NL |
| CCMO     | NL34509.000.10         |
| OMON     | NL-OMON20266           |