

Farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van methylfenidaat tijdens de zwangerschap bij vrouwen met AD(H)D

Gepubliceerd: 04-11-2021 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het primaire doel is de beoordeling van het farmacokinetische profiel van methylfenidaat tijdens de zwangerschap. Secundaire doelstellingen zijn de veiligheid en werkzaamheid van gebruik van methylfenidaat tijdens de zwangerschap.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Complicaties bij de moeder tijdens bevalling en geboorte
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49916

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Methylfenidaat in de zwangerschap

Aandoening

- Complicaties bij de moeder tijdens bevalling en geboorte
- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

ADHD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Isala Klinieken

Overige ondersteuning: Isala

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AD(H)D, methylfenidaat, zwangerschap

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bloedspiegels methylfenidaat:

Kortdurend: 2-3 uur na inname,

Gereguleerde afgifte: 7 uur na inname

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- Geboortegewicht
- Apgar score bij 1 en 5 minuten
- Score lijst over ontweningsverschijnselen
- Miskramen
- Aangeboren afwijkingen

Exploratieve uitkomstmaat:

Ernst van AD(H)D symptomen: Weis functional impairment rating scale - self report (WFIRS-S)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel (AD(H)D) een neurologische ontwikkelingsstoornis is die oorspronkelijk in de kindertijd wordt gediagnosticeerd, blijft 65% van de patiënten hier ook als volwassene last van houden. AD(H)D wordt gekenmerkt door twee verschillende soorten symptomen: aandachtstekort en hyperactiviteit-impulsiviteit en de geschatte prevalentie onder volwassenen in Nederland is ongeveer 2-5%.

Om de diagnose AD(H)D te stellen, moeten de AD(H)D-symptomen ernstig zijn en blijvende klinisch significante beperkingen veroorzaken op ten minste twee levensgebieden van een individu. Op de leeftijd van 17 jaar en ouder moeten vijf voorbeelden van onoplettendheid en vijf voorbeelden van hyperactiviteit of impulsiviteit aanwezig zijn. Evenzo moeten de symptomen aanwezig zijn voor de leeftijd van 12 jaar. De classificatie van AD(H)D is gebaseerd op het voorkomen van aandachtstekort en hyperactiviteit-impulsiviteit. ADD wordt voornamelijk gekenmerkt door aandachtstekort, terwijl ADHD-patiënten vaak lijden aan een combinatie van aandachtstekort en hyperactiviteit-impulsiviteit. Deze combinatie van symptomen komt vaak voor bij kinderen, waardoor zij de diagnose ADHD krijgen. Op volwassen leeftijd neemt de hyperactiviteit af, maar onoplettendheid, desorganisatie en impulsiviteit leiden vaak tot problemen in het functioneren, zowel thuis als op het werk.

AD(H)D-symptomen op volwassen leeftijd (depressie, angst, middelenmisbruik en beperkingen op verschillende gebieden van functioneren) worden vaak toegeschreven aan depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis, wat een verklaring kan zijn voor een vertraagde diagnose van AD(H)D. Zowel het aantal volwassenen met de diagnose AD(H)D als het aantal volwassenen dat met AD(H)D-medicatie wordt behandeld, is de afgelopen jaren echter gestegen. De initiële behandeling van AD(H)D bestaat uit (cognitieve) gedragstherapie en coaching. Medicatie mag alleen worden voorgeschreven aan patiënten die ernstige symptomen vertonen en die onvoldoende reageren op de niet-medicamenteuze behandeling. Daarnaast is de risico-baten afweging van groot belang bij de keuze voor medicamenteuze behandeling. Eerste keus van farmacologische behandeling in Nederland is methylfenidaat (MPD). MPD is een stimulerend middel voor het centrale zenuwstelsel (CZS) met een therapeutische werking waarvan volwassenen met AD(H)D kunnen profiteren met aanvaardbare bijwerkingen.

Methylfenidaat tijdens de zwangerschap

MPD is een amfetamine en beïnvloedt het sympathische zenuwstelsel. Tijdens de zwangerschap is er een verband tussen amfetaminen en abruptio placentae, pre-eclampsie en intra uterine groeivertraging. Omdat er onvoldoende informatie beschikbaar is over het gebruik van MPD na het eerste trimester, wordt gebruik van MPD in het 2e en 3e trimester afgeraden totdat er meer gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid van het (ongeboren) kind. Het lijkt onwaarschijnlijk dat het gebruik van MPD tijdens de vroege zwangerschap het risico op aangeboren afwijkingen verhoogt.

In de praktijk worden zwangere patiënten vaak behandeld met benzodiazepinen, haloperidol of antidepressiva om de symptomen van AD(H)D te verlichten. Deze alternatieve manier van symptoomreductie is echter vaak niet bevredigend. Moeilijkheden met organiseren, impulsiviteit en hyperactiviteit blijven vaak aanwezig. Studies tonen aan dat deze symptomen samengaan met depressie, lichamelijke belasting, minder eten, het gebruik van cafeïne, roken en een slechte vitamine-inname. De AD(H)D-symptomen en de stress die gepaard gaat met het stoppen met MPD zouden dus zowel moeder als kind in gevaar kunnen brengen.

De veronderstelling is dat het gebruik van MPD toeneemt tijdens de vruchtbare levensfase om ontwrichtende symptomen op verschillende gebieden te verlichten, bijvoorbeeld huishoudelijk en beroepsmatig. Daardoor zal het aantal zwangerschappen dat aan MPD wordt blootgesteld ook toenemen.

Recente studies suggereerden een mogelijke relatie tussen het gebruik van ADHD-medicatie tijdens de zwangerschap en miskramen, vroeggeboorten, verhoogd risico op keizersneden en 1 minuut APGAR <7. Deze studies maakten echter geen onderscheid tussen verschillende soorten ADHD-medicatie waardoor het onduidelijk blijft of deze effecten te wijten zijn aan MPD. Bovendien kunnen de meeste van deze associaties niet met zekerheid worden toegeschreven aan behandeling met stimulantia; in deze gevallen lijkt de diagnose ADHD of correlaten daarvan verantwoordelijk te zijn voor de associatie. Daarom moet rekening worden gehouden met confounding door indicatie.

In een recente meta-analyse van Jiang et al. werden acht cohortstudies geïnccludeerd die kijken naar maternale en/of neonatale uitkomsten na blootstelling aan ADHD-medicatie tijdens de zwangerschap. Er werd geen verband gevonden tussen MPD en pre-eclampsie, diabetes, postpartum bloeding, placenta-abruptie, spontane abortus, vroeggeboorte, small for gestational age (SGA), laag geboortegewicht, lage Apgar-scores, miskramen en grote aangeboren afwijkingen. Blootstelling aan ADHD-medicatie was geassocieerd met een verhoogd risico op opname op de neonatale intensive care unit (NICU) in vergelijking met geen blootstelling op enig moment (RR 1,88; 95% CI, 1,7-2,08) en in vergelijking met blootstelling voor of na de zwangerschap (RR 1,38; 95% CI, 1,23-1,54; $P < 0,001$). Echter, slechts twee studies droegen bij aan deze gepoolde schattingen en er werd geen onderscheid gemaakt tussen verschillende types ADHD-medicatie. Een andere meta-analyse (Lin Li et al.) includeerde dezelfde acht studies als Jiang et al. en toonde aan dat de absolute RD's over het algemeen klein van omvang waren, vooral voor studies die alternatieve vergelijkingsgroepen gebruikten om confounding uit te sluiten.

In de meta-analyse van Jiang et al. werd gevonden dat methylfenidaat marginaal geassocieerd is met hartafwijkingen bij de neonaat (RR 1,27; 95% CI, 0,99-1,63; $P = 0,065$) in vergelijking met geen blootstelling. Deze correlatie werd ook gevonden in de meta-analyse van Koren et al. (OR 1,59; 95% CI, 1,02-2,49), die zich richtte op aangeboren misvormingen waarbij alleen aan MPD blootgestelde zuigelingen waren betrokken. Deze studie gaf ook een OR van 1,26 (95% CI, 1,05-1,51) voor aangeboren afwijkingen. Meer onderzoek naar het mogelijke

verband tussen MPD-gebruik tijdens de zwangerschap en (hart)afwijkingen bij de pasgeborene moet worden verricht.

Farmacokinetiek van MPD tijdens de zwangerschap

In het algemeen wordt er tijdens een zwangerschap naar gestreefd te behandelen met de laagste werkzame dosis van psychofarmaca. MPD is een kortwerkend stimulerend middel met een werkingsduur van 1 tot 4 uur en een farmacokinetische halfwaardetijd van 2 tot 3 uur, met een maximale blootstelling na twee uur. Het is een indirect werkend epinefrine-achtig middel, dat de epinefrine-receptoren niet rechtstreeks beïnvloedt, maar de heropname van dopamine en norepinefrine remt. MPD wordt snel en volledig door de darmen opgenomen. De bloed-hersenbarrière wordt gemakkelijk gepasseerd als gevolg van de hoge lipofiliteit en de lage eiwitbinding. MPD worden voor 50-90 % in de urine uitgescheiden als ritalininezuur. Slechts 1,5-3,3 % wordt via de feces uitgescheiden. Er wordt een duidelijke individuele variabiliteit in de dosis-respons waargenomen; de dosering moet worden getitreerd voor een optimaal therapeutisch effect met minimale toxiciteit. Carboxylesterase 1 (CES1A1) is het belangrijkste enzym dat verantwoordelijk is voor het first-pass, stereoselectieve metabolisme van MPD. Tijdens de zwangerschap treden verschillende fysiologische veranderingen op die de farmacokinetiek van veel geneesmiddelen, met name psychofarmaca, beïnvloeden. Het is nog niet duidelijk hoe en of de CES1A1-enzymen tijdens de zwangerschap veranderen. Daarom is het niet duidelijk of de bloedspiegels van MPD veranderen tijdens de zwangerschap. Deze mogelijke veranderingen

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is de beoordeling van het farmacokinetische profiel van methylfenidaat tijdens de zwangerschap. Secundaire doelstellingen zijn de veiligheid en werkzaamheid van gebruik van methylfenidaat tijdens de zwangerschap.

Onderzoekopzet

Deze studie omvat een prospectieve cohortstudie in een niveau II en III verloskundige setting in een zwangere populatie met AD(H)D en hun nakomelingen. We zullen tijdens de zwangerschap bloedspiegels van methylfenidaat meten bij de moeder om het farmacokinetische profiel van MPD tijdens de zwangerschap te beoordelen. Na de geboorte doen we dit bij zowel de moeder als de pasgeborene. Verder zullen we kijken naar het effect van het wel/niet doorgebruiken van MPD tijdens de zwangerschap op geboortegewicht, miskramen, APGAR-score, ontwenningsverschijnselen, ernstige aangeboren afwijkingen en de ernst van de symptomen van AD(H)D bij de moeder. We volgen AD(H)D-patiënten die zijn opgenomen in het Isala Psychiatrie-Obstetrie-Pediatrie (POP)-protocol tijdens hun zwangerschap door op verschillende momenten in de zwangerschap bloed af te nemen en de WFIRS-S vragenlijst in te vullen. Het exacte aantal bloedafnames en

WFIRS-S-afnames hangt af van het stadium van de zwangerschap waarin de patiënte zich bevindt wanneer zij in het onderzoek wordt geïncludeerd. Alle andere parameters worden na de geboorte bepaald.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van deelname aan deze studie omvat extra bloedafname voor patiënten en de pasgeborene. Bloedafname kan in uitzonderlijke gevallen leiden tot infecties. In de Isala Klinieken neemt alleen gekwalificeerd personeel bloed af volgens de standaardprocedures. APGAR-score, geboortegewicht en ernstige aangeboren afwijkingen maken deel uit van de reguliere controle die wordt uitgevoerd na de bevalling. De Finnegan-score is gevalideerd voor opiaten blootgestelde zuigelingen. Omdat er geen scoresysteem is voor het meten van ontwenningsverschijnselen bij methylenfenidaat-blootgestelde zuigelingen, wordt deze scorelijst gebruikt. De WFIRS-S is de enige scorelijst voor functionele beperkingen die kijkt naar 7 specifieke domeinen en psychometrisch is gevalideerd in de AD(H)D-populatie. Deze beoordelingsschaal maakt al deel uit van de reguliere zorg voor AD(H)D-patiënten. De bloedafname en WFIRS-S-afnames worden gecombineerd met reeds geplande bezoeken aan de psychiater. Op deze manier zal de belasting voor de patiënten minimaal zijn. De patiënten beslissen zelf of ze tijdens hun zwangerschap AD(H)D-medicatie willen voortzetten, aanpassen of stoppen. Alle beslissingen over medische behandelingen zijn onafhankelijk van deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Isala Klinieken

Dr van Heesweg 2
Zwolle 8025 AB
NL

Wetenschappelijk

Isala Klinieken

Dr van Heesweg 2
Zwolle 8025 AB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Zwanger van een éénling

Diagnose AD(H)D

Leeftijd van 18 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ongeschikt verklaard door een psychiater

Juridische status (zorgmachtiging)

Gevangenen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	06-08-2022
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL78291.075.21