

Lange-termijn effectmodificatie door leeftijd van methylfenidaat op de ontwikkeling van het dopaminerge systeem in het brein

Gepubliceerd: 12-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het hoofddoel van dit onderzoek is bestuderen van de lange-termijn effect modificatie van leeftijd door methylfenidaat op de uitgroei van het dopaminerge systeem, hierbij gebruik makend van verschillende MRI technieken die zowel hersenstructuur als...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50336

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ePOD-MPH 2.0

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: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dopamine, methylfenidaat, neuroimaging, neuronale ontwikkeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- functionele activiteit van het dopaminerge systeem gebruikmakend van farmacologische MRI na een challenge (dopamine challenge phMRI) waarbij de lange-termijn verandering ten opzichte van baseline meting en direct na de medicatie wordt vergeleken.
- medicatie historie

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.
- 3) Magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) om GABA waarden te bepalen en neurogenese (1.28 ppm).

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 in volwassen dieren en mensen. 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. Omdat wij in een recente RCT aantoonde dat de korte-termijn effecten van methylfenidaat op het dopamine systeem inderdaad leeftijd-afhankelijk zijn NL34509.000.10, terwijl in proefdieren deze effecten pas later (late adolescentie/vroege volwassenheid) volledig tot expressie komen (ze verdubbelen tussen kinderleeftijd en adolescentie, Moll et al., 2001), is het belangrijk te kijken wat de lange termijn effecten zijn: worden die versterkt, of nemen die juist af, en wat dit voor consequenties heeft op de ADHD symptomen en gedrag?

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit onderzoek is bestuderen van de lange-termijn effect modificatie van leeftijd door 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 lange-termijn 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

Follow-up meting van de eerder geïncludeerde en behandelde patienten uit de ePOD-MPH studie (NL34509.000.10). Het onderzoek zal bestaan uit een enkele onderzoeksmeting bestaande uit een (farmacologische) MRI scan, neuropsychologisch onderzoek en het bestuderen van het bewegingsritme van de

deelnemers met behulp van actigrafie.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien deze studie beoogd het lange-termijn effect van methylfenidaat op de uitgroei van het dopaminerge systeem in het ontwikkelende brein te bestuderen, is het essentieel proefpersonen te includeren die aan methylfenidaat werden blootgesteld terwijl hun 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:

- * Eenmaal thuis een actigraaf (polsbandje) dragen gedurende vijf dagen, waarbij een slaapdagboekje en korte vragenlijst bijgehouden moeten worden (5 minuten per keer).
- * Eenmaal gedurende 1 uur afname van een neuropsychologisch onderzoek.
- * Eenmaal MRI onderzoek:
 - Twee maal 2 x 20 en 1 x 10 minuten (totaal = 50 minuten). Tussen scan 2 en 3 een orale toediening 0.5 mg/kg methylfenidaat gevolgd door 90 minuten rust.

Risico's en belasting:

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

- 1) 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.
- 2) 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 4-16 jaar oud (zie ook blz 11 van het studieprotocol). Mogelijk toename in hartslag en bloeddruk, maar geen significante bijwerkingen, dus een minimale toegevoegde belasting.
- 3) 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.
- 4) 1 week voorafgaand aan de onderzoeksmeting zal worden gevraagd of de patiënten geen gebruik kunnen maken van hun huidige ADHD medicatie. Medicatie-vrije periodes komen vaker voor bij ADHD patienten (bijvoorbeeld tijdens vakanties). Dit geeft geen toegevoegd risico.

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

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten: patiënten die 3-4 jaar geleden hebben meegedaan aan de ePOD-MPH RCT: 50 adolescente (10-12 jaar ten tijde van de RCT) en 49 volwassen (23-40 jaar ten tijde van de RCT) mannelijke patiënten gediagnosticeerd met ADHD (alle subtypes zoals gedefinieerd in de DSM-IV). Patiënten worden gevraagd te stoppen

met hun huidige medicatie tenminste 1 week voor het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Contra-indicaties voor MRI onderzoek (metaal in het lichaam, claustrofobie, etc.). IQ < 80

Prenataal gebruik van methylphenidaat door de moeder van de patiënten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-03-2016

Aantal proefpersonen: 99

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2015

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	NL54972.018.15