

Is het recreatief gebruik van MDMA gerelateerd aan de prevalentie van toxische cardiale valvulopathie? Een cross-sectionele studie tussen nooit-, matige- en hevige gebruikers.

Gepubliceerd: 07-06-2022 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om te bepalen of MDMA gebruik geassocieerd is met verhoogde risico op een toxische valvulopathie (hartklepafwijking). De populariteit van de drugs wordt verklaard door de aanname dat het laag-risico-profiel kent (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hartklepaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52054

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De prevalentie van toxische valvulopathie bij MDMA gebruikers

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

Hartklepafwijking, Valvulopathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: OLVG

Overige ondersteuning: er wordt nog een aanvraag gedaan voor het wetenschapsfonds van het OLVG; echter dit zal hooguit 5% van het budget kunnen opleveren., uit eigen middelen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MDMA valvulopathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

matige & ernstige klepinsufficiënties

Secundaire uitkomstmaten

- Prevalentie van onderstaande hartklepafwijkingen (valvulopathie) bij groep 1 (hevige gebruikers), bij groep 2 (matige gebruikers) in vergelijking met groep 3 (nooit gebruikers):

- Matige aortaklep insufficiëntie
- Ernstige aortaklep insufficiëntie
- Matige aortaklepstenose
- Ernstige aortaklepstenose
- Matige mitralisklepinsufficiëntie
- Ernstige mitralisklepinsufficiëntie
- Matige mitralisklepstenose
- Ernstige mitralisklepstenose
- Matige tricuspidalisklepinsufficiëntie
- Ernstige tricuspidalisklepinsufficiëntie
- Matige tricuspidalisklepstenose
- Ernstige tricuspidalisklepstenose

- Matige pulmonalisklepinsufficiëntie
- Ernstige pulmonalisklepinsufficiëntie
- Matige pulmonalisklepstenose
- Ernstige pulmonalisklepstenose

Bevestiging van hypothese dat hevig gebruik een verhoogde kans geeft op hartklepafwijkingen (conform eerder onderzoek)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verschillende nieuw ontwikkelde middelen voor depressie, de ziekte van Parkinson en obesitas zijn in het verleden van de markt gehaald nadat bleek dat zij een nadelig effect bleken te hebben op hartkleppen. Er werd een bewegingsrestrictie gevonden, leidend tot insufficiëntie (lekkage). Onderzoekers hebben reeds vastgesteld dat de serotonine 2B (5HT2b) receptor een mediator is voor cardiale fibrose vergelijkbaar met carcinoïd van het hart en het ontstaan van primary pulmonale hypertensie. De party drug 3,4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA or *ecstasy*) bind selectief aan de serotonine-receptor en leidt (althans in vitro) tot proliferatieve veranderingen van hartklep. Dit proces is vergelijkbaar met de eerdere genoemde middelen. MDMA is een populaire drug is het uitgaancircuit, ondanks dat in vrijwel elk een verboden drug is (in Nederland op Lijst 1 van de Opiumwet). Het Trimbos-instituut (Instituut voor mental gezondheid en verslaving) rapporteerde dat 7.7% van de Nederlanders ooit MDMA heeft gebruikt. Onder jongeren (20-40 jaar) zegt 22.9% zelfs MDMA ooit gebruikt te hebben, 13.1% zegt het in het afgelopen jaar gebruikt te hebben. Alhoewel MDMA meestal incidenteel gebruikt wordt, geeft 5.2% van de respondenten aan het meermaals per maand te gebruiken. Het gebruik van MDMA lijkt ook de laatste jaren nog licht te stijgen. Het heeft relatief laag verslavingspotentieel en de rapportage van bijwerkingen en lange termijneffecten lijken laag, alhoewel er sprake is van onderrapportage.

Hartklepafwijkingen zoals mitralis- of tricuspidalisklepinsufficiëntie kent in Europa honderdduizenden patiënten, maar is vrij zeldzaam < 40 jaar. Een case-controle studie van Droogmans et al. (2007) liet al zien dat hevig MDMA-gebruik geassocieerd is met hartklepafwijkingen (valvulopathie). Zij vonden bij kleine groep (N = 29) dat frequent MDMA-gebruik (3.6 pillen per

week gedurende circa 6 jaar gemiddeld) geassocieerd is met een significant hogere prevalentie van klepinsufficiëntie (lekkage) van zowel de mitralis-, tricuspidalis- als aortaklep. Zoals hierboven beschreven is indicenteel gebruikt veel frequenter dan hevig gebruik, echter het is tot op heden onduidelijk of deze groep óók een verhoogd risico op klepafwijkingen heeft. Tevens is het onbekend of er sprake van een bepaalde drempelwaarde of dosis-respons-relatie.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te bepalen of MDMA gebruik geassocieerd is met verhoogde risico op een toxische valvulopathie (hartklepafwijking). De populariteit van de drugs wordt verklaard door de aanname dat het laag-risico-profiel kent (bijwerking en lange termijneffecten). Echter, deze aanname kan incorrect zijn en wordt mogelijk verklaard worden voor onderrapportage van bijwerkingen of lange termijneffecten; bijvoorbeeld schade aan de hartklep. Gezien het wijdverbreide gebruik van de drug onder jongvolwassenen en de mogelijke therapeutische effecten voor bijvoorbeeld posttraumatische stressstoornis (PTSS) is het van belang potentiële langtermijneffecten te verduidelijken. Middels dit onderzoek willen we bevestigen dat hevig gebruik leidt tot verhoogde kans op valvulopathie, maar ook dat matig gebruik (of incidenteel gebruik) kan leiden tot een valvulopathie. Tot slot willen we een dosis-respons relatie construeren.

Onderzoeksopzet

OPZET

Het voorgestelde onderzoek is een cross sectionele studie met 3 duidelijk afgekaderde groepen (die ook kopje onderzoekspopulatie) van hevige (groep 1), matige (groep 2) en nooit (groep 3) gebruikers. Groep 1 zal vergeleken worden met zowel groep 2 als groep 3 alsmede groep 2 met groep 3. Mensen in de leeftijd van 20 tot 55 jaar zullen benaderd worden voor deelname, omdat de groep van 20-35 jaar thans het hoogste MDMA-gebruik kent, maar de groep van 35-55 jaar in het verleden (jaren 90) een hoog gebruik zou hebben gehad. De werving van proefpersonen is reeds beschreven in sectie F1, waarbij zoveel getracht wordt te matchen op: leeftijd en geslacht (zie ook de lager in deze sectie onder kop: ANALYSE. Proefpersonen voor de controlegroep worden via dezelfde kanalen geworven als proefpersonen uit groep 1 en 2. Tevens kunnen proefpersonen uit groep 1 en 2 een controle proefpersoon aandragen. Tenslotte zullen we proefpersonen werven via social media, lokale horeca, en op straat

Indien een mogelijk deelnemer geïnteresseerd is voor deelname (zie F1 voor werving) dan zal een kort telefonisch gesprek plaatsvinden waarbij deelnemers 2 vragen krijgen:

1. Hoeveel MDMA heeft u cumulatief (levenslang) geschat gebruikt?
2. Heeft u een bekende cardiale afwijking? In het bijzonder: een

hartklepafwijking?

Indien er géén sprake is een bekende hartklepafwijking en het MDMA-gebruik grof geschat manchet met 1 van onze groepen

Vervolgens zullen deelnemers na een mondeling akkoord een patiënt informatie folder (PIF) thuisgestuurd krijgen en nadien een persoonlijke link naar een uitgebreidere vragenlijst via Castor.

DEEL 1 - VRAGENLIJST

Hierin zal de medische voorgeschiedenis uitgevraagd wordt. Specifiek betreft het bekende cardiale pathologie zoals: 1 hartkleppathologie (mitralisklepprolaps, bicuspidale aortaklep, reumatisch hartklepafwijkingen), 2 doorgemaakte endocarditis, 3 congenitale en 4 ischemische hartziekten. Deze aandoeningen kunnen de uitslag beïnvloeden en zullen geëxcludeerd worden. Bepaalde drugs zijn bekende veroorzaker van toxische valvulopathie bijvoorbeeld ergotamine-derivaten (bijv ergotamine bij migraine, maar ook pergolide, benflurorex, fenfluramine and dexfenfluramine. De laatste 4 middelen zijn niet meer op de markt en ergotamine-gebruik is zeer zeldzaam. Bij langdurig gebruik (> 2 weken) van deze middelen zal patiënt geëxcludeerd worden.

Vervolgens zullen deelnemers gevraagd worden om zo accuraat mogelijk de cumulatieve dosis MDMA (in pillen) te schatten. Hierbij zal patient geholpen worden door voor zover mogelijk per jaar bij benadering te schatten hoeveel MDMA (in pillen) en gebruikt is.

Alhoewel de analyse zich richt op totaal aantal pillen, zal via Trimbos-instituut ook een cumulatieve dosis in gram berekend worden (aan de hand van de jaarlijks gepubliceerde gemiddelde MDMA-pil sterkte). Tot slot zal de deelnemer gevraagd worden naar het gebruik van andere drugs die werken op de (5HT2b) receptor zoals 2-CB (2,5-dimethoxy-4-bromophenethylamine), 4-FA (4-Fluoroamphetamine), 3-MMC or methaphedrone (3-Methylmethcathinone), 4-MMC or mephedron (4-methyl methcathinone). Deze gegevens zullen alleen gebruikt worden ter info.

Bij volledig invullen van de vragenlijst zonder exclusiecriteria en met voldoende (groep 1 of 2) of nooit (groep 3) MDMA gebruik kan patiënt doorgaan voor het aansluitende volledige echocardiogram. Het is dus mogelijk dat mensen na de telefonisch pre-screening én het invullen van de vragenlijst alsnog niet verder kunnen deelnemen aan het onderzoek. Dit zullen wij ook uitleggen en dit staat in de patienteninformatiefolder (PIF). Deze ingevulde gegevens zullen wij niet meenemen in de analyse van het onderzoek.

DEEL 2- ECHOCARDIOGRAM

Tijdens het 45-minuten durende echo-cardiogram zal volledig evaluatie van de hartkleppen plaatsvinden naast algemene functie en dimensie-bepalingen van het hart. Specifiek wordt gekeken en/of worden metingen gedaan t.b.v. primaire eindpunten:

ANALYSE

Proefpersonen in groep 1 en 2 worden ieder afzonderlijk, prospectief gematcht aan een controle op leeftijd en geslacht. Leeftijd wordt verdeeld in categorieën: 20 - 25 jaar, 25 - 30 jaar, 30 - 35 jaar, 35 - 40 jaar, 40 - 45 jaar, 45 - 50 jaar, 50 - 55 jaar. Na inclusie van een proefpersoon uit groep 1 of 2 wordt prospectief een controle gerecruteerd met hetzelfde geslacht en leeftijdscategorie. Proefpersonen uit groep 1 en 2 zijn dus 1 op 1 gematcht aan proefpersonen uit groep 3, maar ze hoeven dus niet noodzakelijk gematcht te zijn aan elkaar. Groep 3 zal uiteindelijk tussen de 60 en 120 proefpersonen beslaan. Deze proefpersonen kunnen 1x of vaker gematched worden afhankelijk van karakteristieken van deze controle.

De primaire uitkomstmaten zijn beschreven zijn beschreven onder de respectievelijke kop. Zowel de primaire als de secundaire eindpunten zullen vergeleken worden tussen groep 1 en 3 en tussen groep 2 en 3 middels de chi square test. Vervolgens zullen we univariabele en multivariabele logistische regressie analyses verrichten om het effect van MDMA gebruik op de primaire en secundaire eindpunten te onderzoeken. Tevens zullen we voor onafhankelijke variabelen (waaronder bv hoogst genoten opleiding) univariate logistische regressie analyses verrichten. Variabelen met een significante associatie ($P < 0.1$), zullen worden geïncludeerd in een stepwise multivariabel logistisch regressie model om zo het gecorrigeerde effect van MDMA op het primaire en secundaire eindpunten te onderzoeken. We hebben de sectie over de statistische analyse aangepast.

AFRONDING

De uitslag van het echocardiogram krijgt elke deelnemer < 1 week per post thuisgestuurd. In het geval significante afwijkingen (ten minste graad 2 uit 4 klepinsufficiëntie (lekkage)) of een andere onverwachte bevinding zal deelnemer óók telefonisch < 1 week op de hoogte worden gesteld. Ook zal de huisarts (of indien nodig medisch specialist) ook de hoogte worden gesteld. Er zal een follow-up traject worden aangeboden aan de patiënt. Dit valt niet onder het onderzoeksbudget, maar onder het eigen risico van de deelnemers

Tot slot krijgt elke deelnemer (ongeacht de groep) een informatiebrochure betreffende de risico's van MDMA mee. Deze zullen worden verzorgd door Trimbos of Jellinek. Indien bij oordeel van de onderzoekarts mogelijk sprake zou kunnen zijn van misbruik dan zal deelnemer een drug counseling aangeboden worden.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze studie geeft geen risico voor deelnemer. Het onderzoek bestaat uit het invullen van een vragenlijst en een 30 minuten durend echo-onderzoek. Een echo-onderzoek kent geen röntgen-stralingsbelasting. Het mogelijk voordeel is dat er een compleet onderzoek is van de dimensies, functie van het hart en het functioneren van de hartkleppen. Bij abnormale bevindingen kan deelnemer op tijd naar een cardioloog worden gestuurd voor verdere

evaluatie en/of behandeling.

Contactpersonen

Publiek

OLVG

Oosterpark 9
Amsterdam 1091 AC
NL

Wetenschappelijk

OLVG

Oosterpark 9
Amsterdam 1091 AC
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Groep 1 (zware gebruikers): circa 1100 pillen (+- 200) cumulatief in het leven
(equivalent 10 jaar lang 8 pillen per maand)

Groep 2 (matige gebruikers): circa 550 pillen (+- 100) cumulatief in het leven
(equivalent 10 jaar lang 4 pillen per maand)

Groep 3 (nooit gebruikers): nooit MDMA/ecstasy gebruikt

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leeftijd < 18 jaar

Zwangerschap

Use of ergotamine derivates (more than 2 weeks)

History of cardiac (valve) disease

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-04-2022

Aantal proefpersonen: 240

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-06-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United
(Nieuwegein)

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	NL76305.100.21