

# Farmacokinetiek van intraveneus paracetamol en de metabolieten in morbide obese patiënten

Gepubliceerd: 24-04-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primaire doelstelling:- Het bestuderen van de farmacokinetiek van paracetamol en metabolieten in morbide obese patiënten en dit te vergelijken met patiënten met een normaal gewicht. Secundaire doelstellingen:- Het vergelijken van de farmacokinetiek...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmstelsel therapeutische verrichtingen     |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON37478

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

APAP studie

### Aandoening

- Maagdarmstelsel therapeutische verrichtingen

### Synoniemen aandoening

obesitas of overgewicht

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Sint Antonius Ziekenhuis

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Gewichtsverlies, Metabolisme routes, Morbide obesitas, Paracetamol

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Klaring (totaal, glucuronidering, sulfatering, CYP2E1 oxidatie en onveranderd paracetamol) en het verdelingsvolume van paracetamol bij morbide obese patiënten in vergelijking met een normaal gewicht patiënten.

### Secundaire uitkomstmaten

- Verschil in de klaring (totaal, glucuronidering, sulfatering, CYP2E1 oxidatie en onveranderd) en het verdelingsvolume van paracetamol bij morbide obese patiënten tijdens bariatrische chirurgie en 0,5 tot 2 jaar na bariatrische chirurgie.
- Leverfunctietesten (ASAT, ALAT, protrombinetijd, gamma-GT, bilirubine, creatinine en albumine) bij morbide obese patiënten in vergelijking met normaal gewicht patiënten.

Andere eindpunten die worden gemeten:

- Totale lichaamsgewicht, lengte en vet (vrije) massa
- Insuline resistentie: homa IR (fasting insulin and glucose levels)
- Lipide levels: vrije vetzuren, triglyceriden en cholesterol
- Inflammatie markers: TNF-alfa, IL-6, leptine, adiponectine en CRP
- Metaboliet profiel

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Obesitas is een van de grootste problemen voor de volksgezondheid volgens de World Health Organization. Ondanks de toegenomen farmacotherapie bij patiënten met obesitas, is er een gebrek aan dosering richtlijnen voor deze populatie. Farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) studies zijn nodig om de juiste dosering te bepalen bij patiënten met obesitas. Deze patiëntengroep heeft een andere lichaamsbouw dan patiënten met normaal gewicht wat vooral invloed heeft op het verdelingsvolume (Vd) en de totale klaring (Cl) van geneesmiddelen [1] [2].

Paracetamol is een veel gebruikte pijnstiller in de peri-operatieve setting. Paracetamol wordt vooral omgezet door glucuronidering (60%) en sulfatering (30%) [3] [4]. Ongeveer 2% van paracetamol wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Ongeveer 5 -10% van paracetamol wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 tot een toxische metaboliet, N-acetyl-p-benzoquinonimine (NAPQI) [4]. CYP2E1 is het primaire enzym wat betrokken is bij de vorming van NAPQI bij mensen [5] [6] [7]. NAPQI wordt onmiddellijk geïnactiveerd door conjugatie met glutathion tot een neutrale metaboliet en uitgescheiden als cysteine \*\*en mercapturine conjugaten in urine [3].

In de literatuur zijn twee studies bekend waarin de farmacokinetiek van paracetamol bij obese volwassenen wordt onderzocht [8-9]. Het verdelingsvolume (Vd) en de klaring (Cl) van paracetamol zijn verhoogd bij patiënten met obesitas in vergelijking met patiënten met normaal gewicht [9]. Echter geen van deze studies onderzocht de glucuronidering, sulfatering en / of oxidatie (CYP2E1) route van paracetamol bij obese patiënten. Doordat een van deze routes is betrokken bij paracetamol toxiciteit, namelijk de CYP2E1route, is het belangrijk de afzonderlijke bijdrage te bepalen van de verschillende metabolisme paden aan deze verhoogde klaring. Bovendien zijn deze studies uit de literatuur alleen uitgevoerd bij matige obese patiënten en niet de morbide obese patiënten wat in de kliniek nu veelvuldig voorkomt.

Glucuronidering is waarschijnlijk verhoogd bij mensen met obesitas [10] [11]. Sulfatering is niet onderzocht bij obese mensen. De activiteit van CYP2E1 is hoger bij obese patiënten in vergelijking met patiënten met een normaal gewicht [12] [13] [11] [14]. Vet infiltratie in de lever (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) en insuline resistentie kan de onderliggende oorzaak zijn van de toegenomen CYP2E1 activiteit bij obese patiënten [11] [15].

Vanwege de mogelijk hogere Vd en hogere Cl van paracetamol bij obese patiënten, hebben deze patiënten mogelijk een hogere oplaad- en onderhoudsdosering nodig. Echter, er moet rekening worden gehouden met het toegenomen metabolisme via de CYP2E1 route, omdat CYP2E1 zorgt voor de vorming van NAPQI.

De vorming van NAPQI is alleen onderzocht bij obese ratten. De klaring van de cysteïne en mercapturine metabolieten was verhoogd met 56% na toediening van een therapeutische dosering paracetamol (303 mg / kg ideaal lichaamsgewicht) [16]. Dit laat zien dat er sprake is van een toename van het CYP2E1 metabolisme en de vorming van de metaboliet NAPQI. Om de 56% toename in het juiste perspectief te plaatsen: de totale bijdrage van de CYP2E1 stofwisseling zal 7,5% zijn in plaats van de normale bijdrage van 5%. Ook zal glutathion aanwezig zijn om NAPQI te inactiveren.

In deze studie zal de farmacokinetiek van paracetamol (totaal Cl en Vd) bij morbide obese patiënten worden onderzocht. Met name de verschillende metabolisme routes van paracetamol in de morbide obese volwassenen zullen worden onderzocht; glucuronidering, sulfatering, CYP2E1 oxidatie (meetbaar door cysteïne en mercapturine metabolieten) en onveranderd paracetamol. Dit zal worden vergeleken met patiënten met een normaal gewicht, maar ook met dezelfde groep patiënten 0,5 tot 2 jaar na de operatie om vast te stellen of de veranderingen bij obesitas reversibel zijn na gewichtsverlies.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelstelling:

- Het bestuderen van de farmacokinetiek van paracetamol en metabolieten in morbide obese patiënten en dit te vergelijken met patiënten met een normaal gewicht.

Secundaire doelstellingen:

- Het vergelijken van de farmacokinetiek van paracetamol en metabolieten in morbide obese patiënten tijdens bariatrisch chirurgie en 0,5 tot 2 jaar na bariatrische chirurgie.
- Het vergelijken van de veiligheid van paracetamol in morbide obese patiënten en patiënten met een normaal gewicht.
- Beïnvloeding van demografische factoren (leeftijd, geslacht) en fysiologische covariaten (lichaamsgewicht, insuline resistentie, lipide levels en inflammatie markers) op farmacokinetiek van paracetamol.
- Het evalueren van het metaboliet profiel in morbide obese patiënten en normaal gewicht patiënten.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een prospectieve observationele interventie studie die zal worden uitgevoerd in morbide obese patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan. Normaal gewicht patiënten die algemeen operatieve ingreep ondergaan functioneren als controle groep. Beide studiegroepen krijgen een intraveneuze dosis (2 g) van paracetamol 45 minuten voor de operatie toegediend. Veneuze bloedmonsters worden verzameld tot en met 480 minuten na intraveneuze toediening van paracetamol. Bovendien zal 24 uren urine worden verzameld van

beide studiegroepen. Monsters voor de leverfunctie worden 24 uur na toediening van paracetamol afgenomen voor beide groepen. Omdat op dit tijdstip toch al bloed wordt afgenomen, wordt er nog een laatste bloedmonster afgenomen voor paracetamol.

Omdat na 0,5 - 2 jaar de bariatrische patiënten op hun optimale punt van gewichtsverlies zullen zijn, wordt deze patiëntengroep uitgenodigd om terug te komen naar het ziekenhuis voor het tweede studie bezoek. Bij de tweede studiebezoek wordt intraveneuze paracetamol (2 g) toegediend en bloedmonsters worden verzameld tot en met 480 minuten. Urine zal ook worden verzameld tijdens de tweede studiedag.

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

Er zijn geen directe voordelen van deze studie voor de studie patiënten. De resultaten van het onderzoek zal inzicht geven in verschillende metabole en eliminatie routes van paracetamol bij morbide obese patiënten. De potentiële risico's die verbonden zijn aan deze studie zijn minimaal, omdat we gebruik maken van een geneesmiddel dat deel uitmaakt van standaard zorg.

De dosis die wordt gebruikt is 2 g intraveneus paracetamol. Standaard is 1 g oraal paracetamol voor de operatie. De reden voor een hogere dosis is vanwege de kwantificering van de cysteïne en mercapturine metabolieten met de HPLC. Meerdere studies tonen aan dat een 2 g oplaaddosering van intraveneus paracetamol veilig en effectief is [17] [18] [19]. De maximale plasma concentraties die werden bereikt waren ver onder de drempel die leidt tot hepatotoxiciteit (150 ug / ml) en geen lever schade werd gemeten binnen 48 uur van 2 g paracetamol toediening [17]. Daarnaast meldt de SPC-tekst dat een enkelvoudige toediening van 7.5 g van paracetamol tot hepatotoxisch is. Bovendien toonden Juhl et al. aan dat de analgetische werking van 2 g intraveneus paracetamol superieur is aan de aanbevolen dosis van 1g in termen van grootte en de duur van analgetisch effect postoperatieve pijn [18].

Daarnaast zorgt een 2 g toediening van paracetamol voor een verlenging in het dosering interval naar 8 uur in plaats van de normale dosering interval van 6 uur. Deze verlenging in het dosering interval stelt ons in staat om de farmacokinetiek van paracetamol en metabolieten te bestuderen, tot 8 uur na toediening. Na de 8 uur van bloed afnamen gaat het standaard postoperatieve pijnbeleid van paracetamol (om de 6 uur 1 gram paracetamol). Een maximale hoeveelheid van 76 milliliter bloed wordt afgenomen uit een veneus infuus voor, tijdens en na de operatie en uit een venapunctie op t= 24 uur . Dit heeft geen invloed op het herstel van de patiënt.

Het eerste studie bezoek zal plaatsvinden rondom de operatie. Voor het tweede studie bezoek vragen we de bariatrische patiëntengroep om een dag terug te komen naar het ziekenhuis. Dit studiebezoek kan gecombineerd worden met een standaard postoperatief follow up visite op de poli-kliniek. Een tweede farmacokinetisch profiel van paracetamol en metabolieten in dezelfde persoon na gewichtsverlies is essentieel om te beoordelen of veranderingen tussen morbide

obese patiënten en een normaal gewicht patiënten reversibel zijn na gewichtsverlies.

## Contactpersonen

### Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1  
3435 CM Nieuwegein  
NL

### Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1  
3435 CM Nieuwegein  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

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

Inclusie criteria voor morbide obese patienten:

- BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> die bariatrische chirurgie ondergaan.
- 18-60 jaar

- ASA score van II of III; Inclusie criteria voor normaal gewicht patienten:
- BMI tussen 18 en 25 kg/m<sup>2</sup> die een operatie ondergaan
- 18-60 jaar
- ASA score van I, II of III

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

Exclusiecriteria voor alle patiënten groepen:

- Nier insufficiëntie geïdentificeerd met GFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Lever ziekte geïdentificeerd door lever functie testen: ASAT, ALAT, prothrombine tijd, \*-GT, bilirubine, creatinine, albumine and alkaline phosphatase (ALP) (>3 keer de bovenste limiet van normaal waarden)
- Patiënten met Gilbert-Meulengracht syndroom
- Chronische alcohol inname of gebruik van alcohol binnen laatste 72 uur
- Zwangerschap en borstvoeding
- Patiënten die geneesmiddelen gebruiken die CYP2E1 (inhibitie: dithiocarb en disulfiram. Inductie: isoniazide) en UGT (inductie: estradiol bevattende anticonceptiva, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, mesuximide, oxcarbazepine, rifampicine, primidon, atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, olanzapine, retigabine, nevaripine, efavirenz, saquinavir, nelfinavir, lamotrigine, felbamaat, zonisamide, bupropion. Inhibitie: valproïnezuur) beïnvloeden
- Diabetes mellitus type II
- Roken
- Paracetamol inname 24 uur voor start van studie

## **Onderzoekopzet**

### **Opzet**

|                  |                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------|
| Type:            | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Anders                                           |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd                              |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd                          |
| Controle:        | Geneesmiddel                                     |
| Doel:            | Behandeling / therapie                           |

### **Deelname**

Nederland

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 12-11-2012            |
| Aantal proefpersonen:   | 28                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Perfalgan, Panadol                                     |
| Generieke naam: | paracetamol                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 24-04-2012                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 28-06-2012                                                    |
| 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                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2012-000956-32-NL |
| CCMO     | NL39958.100.12         |