

Onderzoek naar de invloed van een gastric bypass op de opname in het lichaam van het geneesmiddel metoprolol met directe afgifte.

Gepubliceerd: 06-06-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primaire doel: Het bepalen van het effect van een Roux-en-Y gastric bypass op de snelheid en mate van absorptie van metoprolol en diens metaboliet α -OH metoprolol na inname van een eenmalige orale dosis van 100 mg metoprolol in de vorm van een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmstelsel therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38769

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Invloed van gastric bypass op de absorptie van metoprolol directe afgifte.

Aandoening

- Maagdarmstelsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

gastric bypass, overgewichtoperatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Centrum Leeuwarden

Overige ondersteuning: wetenschapsfonds MCL

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: absorptie, directe afgifte tablet, gastric bypass, metoprolol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Parameters die voor en na de operatie zullen worden bepaald zijn C_{max}, T_{max}, en AUC₀₋₁₀ van metoprolol en diens belangrijkste actieve metaboliet α -OH metoprolol.

De belangrijkste uitkomstmaat is de ratio van de AUC_{na}/AUC_{voor} van metoprolol en α -OH metoprolol.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire eindpunt is het quotiënt van de ratio's van de AUC van metoprolol en diens metaboliet na en voor de operatie.

Andere studieparameters:

Bloeddruk en hartslag bepaald op t = 0, 2, 4, 8 en 10 uur na inname van metoprolol.

Verdere analyse

Na voltooiing van de andere farmacokinetische studie met metoprolol gecontroleerde afgifte kunnen relevante parameters worden vergeleken voor verdere analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Obesitas is wereldwijd een groot probleem. In Nederland hebben circa 10% van alle mannen en vrouwen een BMI van 30 kg/m² of groter.

Obesitas is een chronische metabole stoornis, gekenmerkt door overmatige vetopslag op ongunstige plaatsen. Obese mensen hebben een groter risico op het ontwikkelen van comorbiditeiten als diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekten, en artrose. Morbide obesitas, met een BMI ≥ 40 kg/m², gaat gepaard met een verhoogde sterftkans.

Obese mensen met een BMI ≥ 40 kg/m² of >35 kg/m² met een comorbiditeit, die niet in staat zijn om zelf af te vallen, komen in aanmerking voor bariatrische chirurgie. Het aantal patiënten dat een bariatrische operatie ondergaat stijgt snel. De verschillende bariatrische operaties kunnen worden onderverdeeld in restrictief (maagband, sleeve), malabsorptief (biliopancreatische omleiding) en gecombineerd restrictief/malabsorptief (gastric bypass). In Nederland is de Roux-en-Y gastric bypass de meest uitgevoerde operatie, met op lange termijn de beste resultaten. Bariatrische chirurgie leidt tot een aanhoudend gewichtsverlies, verbetering van comorbiditeiten en een toegenomen levensverwachting.

Theoretisch kan een bariatrische operatie de farmacokinetiek van oraal ingenomen geneesmiddelen veranderen. Afhankelijk van het type operatie kunnen diverse factoren de absorptie van een geneesmiddel beïnvloeden. Een restrictie van de maag heeft invloed op het mengen, de pH en het legen van de maag. Deze veranderingen kunnen de absorptie van een geneesmiddel beïnvloeden door een gewijzigde desintegratie en dissolutie. Bovendien kan na een gastric bypass procedure door de gereduceerde functionele lengte van het maagdarmkanaal de absorptie van geneesmiddelen in het duodenum en het jejunum zijn verkleind. Dit kan mogelijk worden tegengegaan door "intestinale adaptatie", waarbij door mucosale hypertrofie een verhoogde opnamecapaciteit in het resterende deel van de darmen ontstaat. De absorptie van lipofiele geneesmiddelen kan verminderd zijn, omdat galzouten pas later met de middelen een emulsie kunnen vormen, zodat absorptie mogelijk is. Uit onderzoek blijkt, dat na een gedeeltelijke maagresectie de absorptie van de lipofiele betablokker propranolol significant lager is in vergelijking met de hydrofiele betablokker atenolol. Hoewel bariatrische chirurgie theoretisch de farmacokinetiek van geneesmiddelen kan beïnvloeden, is er slechts weinig bekend over de farmacokinetiek van geneesmiddelen na bariatrische chirurgie. In dit onderzoek willen wij de farmacokinetiek van een lipofiel geneesmiddel met directe afgifte voor en na een Roux-en-Y gastric bypass onderzoeken. Voorlopige resultaten van een retrospectief onderzoek laten zien, dat metoprolol bij bariatrische patiënten in de top 15 staat van meest gebruikte geneesmiddelen. De meeste patiënten gebruiken metoprolol in de vorm van een tablet met gereguleerde afgifte. Daarom zal een tweede farmacokinetische studie met metoprolol in de vorm van een

tablet met gereguleerde afgifte worden uitgevoerd. Echter het vaststellen van het effect van een Roux-en-Y gastric bypass operatie op de absorptie van metoprolol in de vorm van een tablet met directe afgifte is ook van belang. daarom wordt in dit onderzoek metoprolol in de vorm van een tablet met directe afgifte onderzocht. Om het effect van een Roux-en-Y gastric bypass vast te stellen, zal in dit onderzoek de snelheid en mate van absorptie van metoprolol directe afgifte voor en na de operatie worden vergeleken. De patiënt is daarbij zijn eigen controle.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: Het bepalen van het effect van een Roux-en-Y gastric bypass op de snelheid en mate van absorptie van metoprolol en diens metaboliet α -OH metoprolol na inname van een eenmalige orale dosis van 100 mg metoprolol in de vorm van een directe afgifte tablet aan 10 vrouwelijke vrijwillige bariatrische chirurgie patiënten, voor en na de operatie.

De farmacokinetische parameters die worden bepaald zijn:

- C_{max} De maximum serum concentratie van metoprolol en diens metaboliet.
- T_{max} De tijd na orale toediening van metoprolol wanneer de maximum serum concentratie is bereikt.
- AUC t=0-10 Het oppervlak onder de serum concentratie-tijd curve, een maat voor de biologische beschikbaarheid van metoprolol tot 10 uur na inname.

Het effect kan worden vastgesteld met behulp van de ratio's zoals aangegeven in het studieprotocol.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit een verkennende twee-fasen farmacokinetische studie met een eenmalige orale dosering van metoprolol onder nuchtere omstandigheden in patiënten die een bariatrische operatie zullen ondergaan. De patiënt is zijn eigen controle. De eenmalige dosering van metoprolol wordt tweemaal aan een patiënt toegediend, één maand voor en zes maanden na de operatie.

Het onderzoek wordt in 2013-2014 uitgevoerd in het klinisch research centrum van het MCL. De analyse van serum monsters gebeurt in het Klinisch Farmaceutisch Laboratorium van de ziekenhuisapotheek van het MCL

studiedetails

- in totaal zullen 10 vrijwillige, vrouwelijke bariatrische patienten deelnemen.
- de studie is verdeeld in twee fasen. De eerste fase voor de operatie, de tweede fase erna.
- Metoprolol tartraat 100 mg tablet met directe afgifte wordt toegepast.
- bij iedere fase verblijft de patiënt 10 uur in het MCL.

- bij iedere fase zullen in totaal 11 bloedmonsters van elk 5 ml worden afgenomen
- de bloeddruk en hartslag worden regelmatig opgenomen
- Vier maanden na de operatie, voor de start van de tweede fase van de studie, zal de patiënt met behulp van een vragenlijst worden gevraagd naar symptomen van het dumping syndroom. Het dumping syndroom wordt gekenmerkt door symptomen als misselijkheid, trillen, transpireren, diarree, gevoel van licht in het hoofd, blozen, tachycardie en mogelijk flauw vallen als gevolg is van het eten van bepaalde voedingswaren, bijvoorbeeld te suikerrijk of te vetrijk voedsel, of van inname van een te groot volume. Bijwerkingen van metoprolol lijken op deze symptomen. Indien de patiënt last heeft van deze symptomen, mag de patiënt niet verder aan het onderzoek deelnemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een eenmalige orale dosis van 100 mg metoprolol in de vorm van een tablet met directe afgifte zal worden toegediend aan 10 vrijwillige vrouwelijke bariatrische chirurgie patiënten, één maand voor en zes maanden na een RYGB operatie.

Inschatting van belasting en risico

De deelnemende patiënten hebben zelf geen voordeel van deelname aan het onderzoek.

Na het geven van written informed consent ondergaan de deelnemers een medisch onderzoek.

De deelnemers komen vervolgens voor het onderzoek tweemaal een dag in het MCL. De eerste keer een maand voor de geplande gastric bypass operatie en de tweede keer zes maanden na de operatie. De procedures zijn beide dagen gelijk. Op de avond voorafgaande aan iedere studiedag mogen de deelnemers vanaf 22.00 uur niet meer eten en drinken.

Een eenmalige orale dosering van 100 mg metoprolol kan hypotensie, hoofdpijn en duizeligheid als bijwerkingen geven, maar deze bijwerkingen zijn mild. De bloeddruk en hartslag worden regelmatig opgenomen. De deelnemers mogen de eerste zes uur na inname van de tablet niet gaan liggen. Volgens een vast tijdschema worden per studiedag 11 bloedmonsters van 5 ml afgenomen. Een IC-verpleegkundige begeleidt de studie. Een intensivist is beschikbaar voor vragen en voor de veiligheid van de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Centrum Leeuwarden

Henri Dunantweg 2
Leeuwarden 8934 AD
NL

Wetenschappelijk

Medisch Centrum Leeuwarden

Henri Dunantweg 2
Leeuwarden 8934 AD
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)

- vrouwelijk geslacht
- leeftijd tussen 18 en 50 jaar
- gepland voor een Roux-en-Y gastric bypass operatie
- goede lever- en nierfunctie
- normaal ECG
- langzame of normale metaboliseerder van CYP2D6, zoals vastgesteld door genotypering

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- zwangerschap
- roken
- Alcohol: meer dan 7 eenheden per week of 4 eenheden per keer

- gebruik van alcohol in de periode van 24 uur voor tot 48 uur na de start van iedere fase van de studie
- gebruik van metoprolol
- het gebruik van CYP 2D6 remmende, inducerende of metaboliserende geneesmiddelen
- het gebruik van geneesmiddelen die mogelijk een interactie geven met metoprolol
 - o Calciumantagonist
 - o Lidocaine
 - o Digoxine
- het gebruik van een protonpompremmer
- het gebruik van een laxans
- een bestaande contraindicatie voor het gebruik van metoprolol
 - o Sick-sinus syndroom
 - o tweede en derde graad hart block
 - o Systolische bloeddruk minder dan 100 mmHg
 - o Cardiogene shock
 - o Sinus bradycardie
 - o duidelijk hartfalen
 - o hartfalen matig tot ernstig
 - o onbehandelde feochromocytoom
 - o hartslag minder dan 45 slagen per minuut
 - o eerste graads hart block (P-R interval 0.24 sec of langer)
 - o ernstig bronchiaal asthma of een voorgeschiedenis van ernstige bronchospasmen
 - o overgevoeligheid voor metoprolol, verwante verbindingen, andere betablokkers, of een hulpstof van het product
 - o ernstige perifere vaataandoening
- eerdere operatie van het maagdarmkanaal
- ziekte of enige aandoening die zou kunnen interfereren met gastrointestinale absorptie
- lijdend aan het dumping syndroom na de RYGB operatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 14-11-2013
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Metoprolol tartraat 100 mg tablet
Generieke naam: metoprolol tartraat 100 mg tablet
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-06-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

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	EUCTR2013-002260-10-NL
CCMO	NL44929.099.13