

Effect van cholestase op farmacokinetiek

Gepubliceerd: 29-07-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

1) onderzoek naar het effect van het opheffen van posthepatische cholestase op medicijnmetabolisme
2) onderzoek naar relatie tussen effect van cholestase op medicijnmetabolisme en effect van cholestase op postprandiaal galzoutenmetabolisme

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38889

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cholestase en farmacokinetiek

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

geelzucht, icterus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cholestase, Farmacokinetiek, Galzouten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in AUC (area under the curve) voor ieder medicijn voorafgaand aan de ERCP bij patienten met cholestase, vergeleken met de controle situatie 2 weken na succesvolle interventie bij dezelfde patienten maar dan zonder cholestase.

Secundaire uitkomstmaten

Correlatie tussen verschil in AUC van postprandiale galzouten (voor- en na ERCP) en verschil in AUC van de medicijnen (voor en na ERCP).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verschillen tussen mensen in medicijnmetabolisme kunnen leiden tot grote variatie in concentratie en daarmee werkzaamheid van medicijnen. Medicijnmetabolisme wordt door verschillende endogene en exogene factoren bepaald. Experimentele studies hebben aangetoond dat galzouten een van deze factoren zijn, aangezien zij de activiteit van cytochroom P450 enzymen en van glucuronidering kunnen beïnvloeden. Patiënten met posthepatische cholestase hebben een heel andere samenstelling van galzouten ten op zichte van gezonde controles, die weer normaliseert na het plaatsen van een stent. Deze groep patienten vormt daarmee een uniek model om het effect van galzouten op medicijnmetabolisme te onderzoeken. Daarmee wordt ook inzicht verkregen in de grootte van het klinisch effect bij mensen en dat zou eventueel tot doseeraanpassingen van medicijnen kunnen leiden. Galzouten worden zelf ook geconjugeerd door de lever en bij veranderingen in levermetabolisme zou dus ook dit galzoutenmetabolisme beïnvloed kunnen worden. Dit metabolisme is met name na de maaltijd actief. Daarom zal naast het medicijnmetabolisme ook het postprandiaal galzoutenmetabolisme bij mensen met en zonder cholestase worden vergeleken.

Doel van het onderzoek

1) onderzoek naar het effect van het opheffen van posthepatische cholestase op

medicijnmetabolisme

2) onderzoek naar relatie tussen effect van cholestase op medicijnmetabolisme en effect van cholestase op postprandiaal galzoutenmetabolisme

Onderzoeksopzet

prospectieve interventie studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit 2 identieke studiedagen. 1x voorafgaand aan ERCP en 1x 2 weken later (indien ERCP succesvol was). Op een onderzoeksdag krijgen patiënten een cocktail van vijf verschillende medicijnen intraveneus (omeprazol 20 mg, warfarine 5 mg, metoprolol 20 mg, cafeïne 50 mg en midazolam 0,015 mg/kg), waarna bloed wordt afgenomen op t= 0, 2, 11,5, 15, 29, 41,5, 60, 90, 135, 173, 180 and 195 minuten and 3,5, 4, 5, 7, 9 en 24 uur, om medicijnspiegels te bepalen. Tevens krijgen op deze dag een gestandaardiseerde vloeibare lunch, bestaande uit nutridrink, waarna extra samples worden afgenomen om te kijken naar galzoutenmetabolisme.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van deze studie bedraagt 2x een 12 uur durende opname in het ziekenhuis, waarbij beide keren een cocktail van 5 medicijnen per infuus wordt gegeven. Bloed zal worden afgenomen via een tweede intraveneuze catheter (venflon). In totaal zal het gaan om ongeveer 250 ml bloed.

Het risico van de studie voor patiënten is laag. Er is al veel ervaring met de medicijnen in de dagelijkse praktijk en de doseringen zijn laag dat we - net als bij een eerdere studie in vrijwilligers - geen bijwerkingen of klachten verwachten.

Dit onderzoek levert informatie op over veranderingen in medicijnmetabolisme bij patiënten met cholestase. Voor de patiënten zelf zal het geen voordelen opleveren, maar voor toekomstige patiënten met cholestase die medicijnen gebruiken kan informatie uit deze studie wel van belang zijn voor het optimaliseren van de werking en vermindering van bijwerkingen van medicijnen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- bilirubine >50 mmol/l, veroorzaakt door posthepatische galwegobstructie
- ERCP met als doel obstructie op te heffen is geïndiceerd en gepland
- > 18 jaar oud

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- diabetes mellitus (type 1 and 2)
- cholangitis
- als een grote medicatiewijziging direct na ERCP te verwachten is
- gebruik van omeprazol, warfarine, metoprolol, cafeïne of midazolam als standaardmedicatie
- gebruik van medicatie of kruiden, waarvan bekend is dat ze CYP3A4/5, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 of CYP2D6 induceren dan wel blokkeren

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 15

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2013

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

CCMO

ID

NL44326.018.13