

Pediatrische microdosing studie: ontrafelen van leeftijdgerelateerde veranderingen van orale absorptie

Gepubliceerd: 16-04-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

1. Onderzoeken van het effect van leeftijd op UGT activiteit in vivo, door het bepalen van plasma klaring paracetamol naar paracetamol-glucuronide na een simultane toediening van therapeutische dosis IV dosis en een orale microdosis.2. Onderzoeken...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39097

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PedMic

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

leeftijdsgelateerde veranderingen van medicijn opname en metabolisme

Aandoening

ontogenie van medicamenteuze intestinale absorptie en metabolisme

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: microdosing, ontogenie, pediatrie, UGT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de plasmaklaring van paracetamol naar APAP-glucuronide, als een surrogaat marker voor UGT activiteit in vivo.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn:

De volgende parameters worden onderzocht voor IV en PO doseringen: paracetamol en metabolieten plasma en urine klaring, distributievolume, AUC, Cmax, Tmax, plasma en urine APAP-glu/APAP-sulfaat ratio. Orale biobeschikbaarheid van paracetamol. In feces, paracetamol en metabolieten aanwezigheid.

Metabolieten: Paracetamol-glucuronide (APAP-glu), paracetamol-4-hydroxysulfate (4-O-Sul), paracetamol-3-hydroxysulfate (3-O-Sul), paracetamol-3-cysteïne (Cys), paracetamol-3-N-acetylcysteïne (Mer).

Beschrijving van de haalbaarheid van een microdosing-studie bij kinderen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meeste orale geneesmiddelen voor volwassenen zijn niet geschikt voor kinderen. Het is noodzakelijk om geneesmiddelen specifiek voor kinderen te ontwikkelen en te registreren voor het gebruik bij kinderen. Ondanks onze

groeiende kennis over leeftijdsafhankelijke veranderingen in geneesmiddel dispositie, blijven er hiaten over het effect van leeftijd op hepatische en intestinale metabolisme.

Veel medicijnen die voorgeschreven worden aan kinderen en neonaten gebruiken bij de metabolisering de UDP glucuronosyltransferases (UGTs) enzymgroep.

Hepatische UGTs lijken een enzymspecifiek ontwikkelingspatroon te hebben.

Ontogenie data over intestinale UGTs zijn niet bekend. Meer inzicht krijgen in de ontwikkeling van de betrokken enzymen kan helpen om leeftijdsgeschikte doseringen voor deze medicatie te ontwikkelen.

Paracetamol (APAP) wordt voor het merendeel gemetaboliseerd door UGT. Recente in vitro studies tonen een ontwikkelingspatroon aan in de UGT1A9, UGT1A1 en UGT1A6 (de belangrijkste enzymen in APAP metabolisme) enzymexpressie aan. In vivo lijkt dit bevestigd te worden door leeftijdsgelateerde verandering wanneer er wordt gekeken naar de verhouding APAP-glucuronide/APAP-sulfaat metabolieten in de urine. Hierbij is het effect van UGT minder bij jonge kinderen tov volwassenen. Echter de studies tot nu toe hebben beperkingen. Door het bepalen van de UGT-gemedieerde plasma klaring van paracetamol, na een simultane toediening van paracetamol IV en orale microdosis paracetamol, kunnen we de de leeftijdsgelateerde veranderingen in UGT activiteit in vivo onderzoeken.

Daarnaast willen we het effect van leeftijd op de volledige dispositie van paracetamol en de metabolieten bepalen na IV en PO toediening.

Gezien praktische en ethische beperkingen van farmacokinetische studies in kinderen, is microdosing waarbij simultaan de IV paracetamol dosering en de orale microdosis onderzocht kan worden, een interessante techniek.

Doel van het onderzoek

1. Onderzoeken van het effect van leeftijd op UGT activiteit in vivo, door het bepalen van plasma klaring paracetamol naar paracetamol-glucuronide na een simultane toediening van therapeutische dosis IV dosis en een orale microdosis.
2. Onderzoeken van het effect van leeftijd en andere co-variaten op paracetamol en metabolieten (APAP glu, 4-O-sul, 3-O-sul, Cys, Mer) dispositie in plasma, urine en feces na een simultane therapeutische dosis IV en een orale microdosis.
3. De toepasbaarheid van de microdosing methode in studie met een pediatrische populatie om de kinetiek te bepalen en de ontogenie van geneesmiddel metabolisme.

Onderzoeksopzet

Studie opzet: farmacokinetische microdosing studie.

Methode:

Wanneer paracetamol voor klinische redenen met een therapeutische dosering intraveneus wordt gegeven, dienen we een ¹⁴C gelabeld orale paracetamol

microdosis simultaan oraal toe. De plasma klaring van paracetamol naar APAP-glucuronide wordt bepaald na IV en orale toediening. Dit geeft ons inzicht in de UGT activiteit en naar het effect van leeftijd wordt gekeken. De concentratie van het gelabelde paracetamol en zijn metabolieten zullen bepaald worden door middel van Accelerated Mass Spectrometry (AMS). De concentratie van de ongelabelde paracetamol en zijn metabolieten worden bepaald met LC-MS-MS.

Data analyse: De farmacokinetiek van paracetamol en metabolieten zullen bepaald worden door populatie farmacokinetiek, dit maakt het mogelijk om de ontogenie van UGT in kaart te brengen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalig toedienen van een gelabelde orale microdosis paracetamol, 3 microgram/kg 14-C paracetamol

Inschatting van belasting en risico

De deelnemers hebben geen direct voordeel bij deelname aan deze studie. Belasting van de bloedafnames is minimaal door gebruik te maken van het reeds in situ geplaatste intra-arteriele of centraal veneuze lijn. Er zal niet meer dan 5% van het geschatte totale bloedvolume worden afgenomen. De microdosis is een dusdanig kleine hoeveelheid waardoor er geen therapeutisch of toxicologische effect te verwachten is. Belasting door radioactieve straling van het gelabelde microdosis paracetamol is extreem laag (1 microSv voor kinderen 0-2 jaar). Ver onder de belasting van een thorax röntgenfoto (14 microSv) of de achtergrondstraling per jaar per persoon (ca. 2000 microSv). Dit is bevestigd in een rapport van het Nederlandse kenniscentrum Nucleaire dienstverlening voor Energie, Milieu en Gezondheid (NRG). Hierdoor is een microdosing studie ook door het Erasmus MC Nucleaire afdeling goedgekeurd voor gebruik bij een pediatrische populatie. Deze studie kan niet uitgevoerd worden in een volwassen populatie, aangezien we specifiek de ontogenie van medicijnmetabolisme in kinderen willen onderzoeken.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ

NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd van 0 tot en met 6 jaar

Tenminste 32 weken postconceptuele leeftijd

Intraveneuze of intra-arteriële toegang voor bloedafnamen in situ

Krijgt paracetamol IV

Informed consent van ouders

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Verwachte overlijden binnen 48 uur

Geen informed consent

ECMO behandeling

Circulator falen:

- behoefte aan tenminste 1 vasopressor geneesmiddel of

- het ophogen van vasopressor therapie in de afgelopen 6 uur

Renale stoornissen

- Krijgt renale dialyse
 - Geschat risico op nierschade of nierfalen: tenminste 'risico op renale disfunctioneren' volgens de pRIFLE criteria. Gedefinieerd als een vermindering van de geschatte creatinine klaring van tenminste 25% of een urine output van <0.5mL/kg per uur voor 8 uur
- Hepatische falen:
- >2SD in leeftijdsspecifieke lever enzymen waardes (ASAT en ALAT)
- Gastro-intestinale stoornissen:
- Ileus, diarree, short bowel disease, onderliggend inflammatoire darmziekte, pancreas insufficiëntie (bv cystische fibrose), coeliakie
- Gebruik van co-medicatie; bekende substraten die invloed hebben op paracetamol metabolisme (volgens het Farmacotherapeutische Kompas, www.fk.cvz.nl)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 31-01-2014

Aantal proefpersonen: 60

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: 14C-midazolam

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: [14C]paracetamol

Generieke naam: 14C-paracetamol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2011-005497-28-NL

NL38659.000.13

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-01-1900

Datum resultaten gemeld: 23-04-2018

Totaal aantal deelnemers: 32

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

23-04-2018