

CYP3A4 metabolisme voor en na een bariatrische ingreep in morbide obese patiënten, bepaald met behulp van het CYP3A4model geneesmiddel midazolam.

Gepubliceerd: 05-09-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Farmacokinetiek van midazolam in morbide obese patiënten voor en 0.5-2 jaar na een bariatrische ingreep met elkaar te vergelijken.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmstelsel therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39456

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEMO 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: CYP3A4, gewichtsafname, Midazolam, Morbide obesitas

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil in midazolam klaring (CL) in morbide obese patiënten voor en 0.5-2 jaar na een bariatrische ingreep

Secundaire uitkomstmaten

- Verschil in midazolam absorptie snelheid (K_a), biobeschikbaarheid (F), en verdelingsvolume (V) in morbide obese patiënten voor en 0.5-2 jaar na een bariatrische ingreep
- Verschil in midazolam farmacokinetiek in morbide obese patienten (voor en 0.5-2 jaar na een maagverkleining) en 12 gezonde vrijwilligers (uit een eerdere studie uitgevoerd door het Centre for Human Drug Research, CHDR; EudraCT 2009-010331-40)
- Verschil in eiwitbinding in morbidly obese patients voor/tijdens een bariatrische ingreep en 0.5-2 jaar na de ingreep.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prevalentie van morbide obesitas stijgt wereldwijd. In de literatuur zijn er een aantal algemene fysiologische veranderingen die geassocieerd worden met obesitas beschreven. Over de invloed van obesitas op specifieke geneesmiddel eliminatie processen is nog veel onduidelijk en moet nog worden bepaald. Ongeveer 50% van alle geneesmiddelen worden gemetaboliseerd door het enzym CYP450 3A4, dat voornamelijk voor komt in de lever. Morbide obese patiënt leiden aan een chronische ontsteking. Dit is waarschijnlijk te wijten aan het feit dat het vet compartiment uit adipocyten en macrofagen bestaat, die

verschillende adipokinen en ontstekingsfactoren, zoals leptine, adiponectine, IL-6 en TNF- α uitscheiden. In vitro en dier experimenten hebben aangetoond dat ontstekingsfactoren de CYP3A4 activiteit remmen. Dit fenomeen is ook gezien in mensen, waar ernstig zieke patiënten verminderd CYP3A4 metabolisme laten zien. Kotlyar en Carson (1999), hebben studies, waarin de klaring van CYP3A4 gemedieerde geneesmiddelen in obese en niet-obese mensen worden gerapporteerd, samengevat. Hun review toonde een trend van lagere CYP3A4 gemedieerde klaring in obese in vergelijking met niet-obese patiënten. Echter, deze samengevatte studies bevatten alleen patiënten met obesitas (BMI > 30) en geen morbide obese patiënten (BMI > 40). De invloed van morbide obesitas (BMI > 40) op CYP3A4 klaring is nog niet onderzocht.

Naast de lever, zit CYP3A4 ook in de darmen, waar het een rol speelt in de orale absorptie. Tot nu toe zijn er geen studies gedaan die de invloed van het gewicht op CYP3A4-gemedieerde absorptie hebben onderzocht.

In deze studie veronderstellen we dat gewichtsafname het CYP3A4 gemedieerd metabolisme zal verhogen in morbide obese patiënten. Om deze hypothese adequaat te testen, willen we CYP3A4-metabolisme in morbide obese patiënten voor en een jaar na een bariatrische ingreep onderzoeken. Midazolam wordt bijna volledig door CYP3A4 metaboliseerd en is daardoor een goed model voor de CYP3A4 activiteit. Om zowel orale absorptie als (lever)klaring te onderzoeken, is in deze studie een semi-gelijktijdige toediening van oraal en intraveneus midazolam toegepast.

Doel van het onderzoek

Farmacokinetiek van midazolam in morbide obese patiënten voor en 0.5-2 jaar na een bariatrische ingreep met elkaar te vergelijken.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve observationele interventie studie en zal worden uitgevoerd in morbide obese patiënten voor/tijdens en 0,5-2 jaar na bariatrische chirurgie. Op de dag van de operatie krijgen patiënten zowel oraal (7,5 mg) als intraveneuze (5 mg) midazolam toegediend. Oraal midazolam wordt toegediend, 2,5 uur voor de operatie en de intraveneuze dosis wordt gegeven na de inductie van de anesthesie. Veneuze bloedmonsters zullen verzameld worden tot 390 min na iv midazolam dosis.

Na 0,5-2 jaar zullen patiënten hun maximale gewicht verloren hebben. Dan worden patiënten uitgenodigd in het ziekenhuis om deel te nemen aan het tweede deel van de studie. Midazolam doseringen en bloedafname schema zullen hetzelfde zijn als bij het eerste studiebezoek.

Inschatting van belasting en risico

Orale en intraveneuze midazolam worden vaak gebruikt als premedicatie voor de inductie van anesthesie. De doseringen in deze studie zijn zo laag mogelijk en

worden geassocieerd met minimale risico's. Dit onderzoek vindt plaats tijdens de klinische praktijk (eerste bezoek) en buiten de klinische praktijk (tweede bezoek). Tijdens het tweede bezoek verblijven patiënten op een bewaakte afdeling.

Klinische praktijk (eerste bezoek)

Tijdens en na de operatie zal maximaal 75 milliliter bloed zal worden afgenomen uit een veneus infuus (geplaatst voor de klinische praktijk).

tweede bezoek

Voor het tweede bezoek, zullen patiënten voor een dag in het observatorium verblijven. De proefpersonen krijgen op nieuw dezelfde doseringen midazolam. Er zal maximaal 75 milliliter bloed zal worden afgenomen uit een veneuze katheter, die geplaatst is voor de studie.

Contactpersonen

Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
NL

Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
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)

- 20 morbide obese patiënten die een bariatrische ingreep zullen ondergaan. Proefpersonen zullen worden gestratificeerd in 4 gewichtsklassen: 100-120 kg; 120-145 kg; 145-170 kg; >170 kg
- leeftijd: 18-60 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschreven geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A4 beïnvloeden
- Gebruik van grapefruit, wilde druiven, banpeiyu, granaatappel, sterfruit en zwarte bessen twee week voor een studiebezoek
- zwangerschap
- OSAS
- renale insufficiëntie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-01-2012

Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Dormicum
Generieke naam: Midazolam
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-09-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-09-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-11-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Afgewezen
Datum: 16-12-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	21-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2013
Soort:	Amendement
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	EUCTR2011-003293-93-NL
CCMO	NL35861.100.11