

De invloed van de body mass index (BMI) en het roken van sigaretten op de farmacokinetiek van fentanyl

Gepubliceerd: 25-03-2014 Laatst bijgewerkt: 25-04-2024

het bestuderen van de invloed van een BMI < 20 of een BMI > 25 op de klaring van fentanyl in patiënten die een stabiele dosering van de fentanylpleister gebruiken het bestuderen van het effect van roken op de klaring van fentanyl bij patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40075

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Factoren die de fentanyl PK beïnvloeden

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

kanker, pijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: stichting Nuts Ohra

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: body mass index, farmacokinetica, fentanyl, roken van sigaretten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

AUC, klaring

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pijn is een veel voorkomend probleem bij patiënten met kanker, zowel in curatieve als in palliatieve setting. Opioiden worden vaak gebruikt voor de behandeling hiervan. Fentanyl is 1 van de meest gebruikte opioiden. Verschillende vormen van fentanyl zijn beschikbaar. De pleister wordt gebruikt voor onderhoudsmedicatie in chronische pijn en wordt het meest gebruikt. Deze pleisters zijn verkrijgbaar in verschillende sterktes. Fentanyl wordt opgenomen door de intacte huid. een continue hoeveelheid wordt opgenomen. Er bestaan 2 verschillende soorten patches, de matrix patch en de reservoir patch. Ze verschillen in de manier hoe fentanyl is opgeslagen. Tegenwoordig wordt alleen de matrix patch gebruikt.

Na plaatsing van de pleister, de fentanyl concentratie neemt langzaam toe. Na 72 hr moet de pleister worden vervangen. Steady state concentraties worden bereikt als de 2e pleister wordt geplakt. Als de pleister wordt verwijderd, blijft er nog een subcutaan depot fentanyl achter, dit wordt langzaam opgenomen, en dus concentratie zal dus langzaam dalen.

Fentanyl is vetoplosbaar en bindt sterk aan plasma eiwitten. Fentanyl is krachtiger dan morfine. Het metabolisme van fentanyl vindt vooral plaats in de lever. Fentanyl wordt vooral door CYP3A4 geoxideerd tot de inactieve metaboliet norfentanyl. Minder dan 1% wordt gemetaboliseerd tot despropionyl-fentanyl, hydroxyfentanyl, en hydroxynorfentanyl, dit zijn inactieve metabolieten. Fentanyl wordt vooral renaal uitgescheiden en een kleiner deel door de ontlasting. Het grootste deel wordt dus uitgescheiden als metabolieten, ongeveer 10% als onveranderd medicijn.

Helaas is er een grote intra- en interpatient variabiliteit in farmacokinetiek

van patienten die pleisters gebruiken. Het is voor een groot deel onduidelijk waardoor dit veroorzaakt wordt. Het is cruciaal om te weten welke factoren deze fentanylconcentraties beïnvloeden ivm het risico op over- en onderdosering. Een overdosis fentanyl kan leiden tot serieuze complicaties zoals een ademhalingsdepressie, terwijl onderdosering van fentanyl kan leiden tot inadequate pijnstilling.

Fentanyl wordt gedoseerd door titratie. Als de pijn inadequaat wordt behandeld en de bijwerkingen zijn acceptabel dan kan de fentanyldosering worden opgehoogd. Deze titratie kan niet bij patienten die switchen van het ene opiaat naar het andere. Normaalgesproken starten deze mensen met ongeveer dezelfde equi-analgetische dosis. Vooral bij deze switch zou het enorm helpen als je kan voorspellen welke patienten at risk zijn voor over- of onderdosering.

Fentanyl is zeer lipofiel wordt opgenomen door het subcutane vetweefsel. Onze hypothese is dat er hogere fentanylspiegels ontstaan als de pleister gebruikt wordt door patienten met dikkere subcutane vetlagen. waarbij we aannemen dat een hoger BMI representatief is voor patienten met een dikkere vetlaag. De meeste farmacokinetiek studies met fentanyl zijn studies in gezonde patienten of patienten die electieve chirurgie ondergingen. Helaas wordt niet altijd het BMI gerapporteerd. in studies met gezonde vrijwilligers was het BMI onder de 30kg/m² of was de mediaan van het gewicht tussen de 70 en 80 kg. In de studie met patienten na chirurgie werden alleen patienten met een gewicht onder de 100kg geïnccludeerd.

Slechts enkele studies hebben farmacokinetiek onderzoek gedaan bij patienten met kanker. Eén van deze studies toonde een significant lagere fentanyl concentraties in cachectische patienten (mediaan BMI 16kg/m²) dan in patienten met een normaal gewicht (mediaan 23). Twee andere farmacokinetiek studies in kankerpatienten toonden geen significant verschil aan in cachectische patienten vergeleken met een normaal gewicht. Echter in deze studies was de laagste BMI groep < 18.5 ipv 16 in de studie van Heiskanen.

Een andere factor die medicatie farmacokinetiek kan beïnvloeden is het roken van sigaretten. Als 25 procent van de nederlandse bevolking rookt, dan is een significant deel van de fentanyl patienten een roker.

Van de polycyclische aromatisch hydrocarbons in sigarettenrook wordt gedacht dat ze verantwoordelijk zijn voor de inductie van cytochrom P450. Een studie met erlotinib toonde een significante afname van AUC in rokers vs niet rokers. Zowel erlotinib als fentanyl worden vooral gemetaboliseerd door CYP 3A4. Een klein deel van het metabolisme van erlotinib wordt beïnvloed door CYP 1A1. Sigarettenrook geeft een inductie van CYP 1A1 en kan leiden tot een cascade, waarbij ook CYP3A4 betrokken is, en daarbij de klaring van erlotinib beïnvloed. mogelijk beïnvloedt dit ook de klaring van fentanyl. Een studie uit onze groep waarbij we hebben gekeken naar patienten die irinotecan gebruikten, toonde een lagere blootstelling aan SN 38 (de actieve irinotecan metaboliet) en rokers vs niet-rokers. De hypothese was dat irinotecan is erg gevoelig voor

CYP3A4 inductie en dat dit wordt gemoduleerd door sigarettenrook. Mogelijke beïnvloeding van fentanylklaring door roken is belangrijk. Terminale patiënten veranderen vaak hun leefgewoonten in de laatste fase. Zware rokers zijn fysiek niet meer in staat om zoveel te roken of mensen die af en toe roken gaan meer roken t.g. de stress. Dit zou mogelijk kunnen leiden tot een over- of onderdosering van fentanyl, leidend tot intoxicatie of ineffectieve pijnbehandeling.

In deze studie willen we graag bepalen welke patientkenmerken de fentanylklaring beïnvloeden.

Doel van het onderzoek

het bestuderen van de invloed van een BMI < 20 of een BMI > 25 op de klaring van fentanyl in patiënten die een stabiele dosering van de fentanylpleister gebruiken

het bestuderen van het effect van roken op de klaring van fentanyl

bij patiënten die een stabiele dosering van de fentanylpleister gebruiken (minimaal 8 dagen)

Onderzoeksopzet

Het is een single-center pharmacokinetic cohort study.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in het Erasmus MC Kanker Instituut.

patiënten met een stabiele dosis van de fentanylpleister kunnen worden geïnccludeerd. Stabiele dosering wordt gedefinieerd als minimaal 8 dagen gebruik. Bloedafname wordt gedaan op de 2e dag van de gebruikte pleister (minimaal de 8e dag).

Na de bloedafname is de studiedeelname afgelopen.

Inschatting van belasting en risico

nvt

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Groene Hilledijk 301

Rotterdam 3008 AE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Groene Hilledijk 301
Rotterdam 3008 AE
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)

gebruiker van de fentanylpleister

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

gebruik van kortwerkende fentanyl preparaten

Onderzoekopzet

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: 01-04-2014

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CCMO	NL41937.078.13