

Pediatrische microdosing studie met midazolam: ontrafelen van leeftijdgerelateerde veranderingen van orale medicijn absorptie

Gepubliceerd: 16-01-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van het onderzoek is: 1. het beschrijven van de CYP3A gemedieerde klaring van orale en intraveneuze midazolam in een pediatrisch Intensive Care populatie in de leeftijd van 0 tot 6 jaar, als een surrogaat marker voor intestinale en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44350

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PedMic Mida

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Medicijn opname en verwerking bij kinderen op de intensive care

Aandoening

intestinale absorptie en metabolisme van geneesmiddelen bij kritisch zieke kinderen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CYP3A, microdosing, ontogenie, pediatrie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Klaring van midazolam (CL/F) naar 1-OH-midazolam en 4-OH-midazolam. Als een surrogaat marker voor CYP3A activiteit.

Secundaire uitkomstmaten

2. De volgende parameters worden berekend voor beide formuleringen (IV en PO):

Cl en Vd van midazolam en metabolieten in plasma en urine in relatie tot

leeftijd en PELOD score. Voor orale midazolam ook: AUC, Cmax, Tmax.

Metabolieten: 1-OH-midazolam (1-OHM), 1-OH-midazolam-glucuronide (1-OHMG),

4-OH-midazolam (4-OHM) 4-OH-midazolam-glucuronide (4-OHMG),

Midazolam-glucuronide (M-G)

In feces: aanwezigheid van midazolam en metabolieten.

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

4. Het bepalen van het metabolietprofiel van orale midazolam in kinderen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meeste geneesmiddelen die aan kinderen worden voorgeschreven, worden gegeven in een dosering die geëxtrapoleerd wordt van volwassen dosering op basis van lichaamsgewicht.

Veel medicatie aan kinderen worden voorgeschreven voor orale toediening. Systemische beschikbaarheid van een oraal gegeven medicijn hangt onder andere af van intestinaal en hepatisch medicijn metabolisme. Meer kennis over de ontogenie van deze intestinale en hepatische metaboliserende enzymen kan helpen om leeftijdsgeschikte doseringsrichtlijnen te ontwikkelen.

Het in kaart brengen van de dispositie van geneesmiddelen, die als een surrogate marker zijn voor specifieke metaboliserende enzymen, bij kinderen van verschillende leeftijden is een manier van aanpak om ontwikkelingspatronen te ontrafelen, een voorbeeld hiervan is midazolam voor CYP3A.

Eerder is aangetoond dat de orale klaring van midazolam lager is bij preterme kinderen dan bij oudere kinderen of volwassenen. Dit suggereert dat er een leeftijdsafhankelijk ontwikkelingspatroon is in intestinale en/of hepatische CYP3A metabolisme. Echter er is een hiaat in de kennis over midazolam PK in de leeftijdsgroep van 10 dagen tot 2 jaar.

Naast leeftijd moet ook rekening gehouden worden met het effect van ziek zijn. Daarom kunnen PK studies van midazolam bij gezonde kinderen niet geëxtrapoleerd worden naar kritisch zieke patiënten op de Intensive Care.

Door het bepalen van de CYP3A gemedieerde orale klaring van midazolam, na een simultane toediening van midazolam IV en orale gelabelde microdosis midazolam, kunnen we de leeftijdsgerelateerde veranderingen van intestinale en hepatische CYP3A in kritisch zieke kinderen in vivo onderzoeken.

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

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is:

1. het beschrijven van de CYP3A gemedieerde klaring van orale en intraveneuze midazolam in een pediatriesch Intensive Care populatie in de leeftijd van 0 tot 6 jaar, als een surrogaat marker voor intestinale en hepatische CYP3A activiteit.

Daarnaast willen we in deze populatie meer kennis krijgen over:

2. orale biobeschikbaarheid en andere farmacokinetische parameters van midazolam en zijn metabolieten.

Het effect van leeftijd en mate van ziekzijn (volgens de PELOD score) op de farmacokinetiek van midazolam na orale en IV toediening.

Aanwezigheid van midazolam en metabolieten in feces.

3. de toepasbaarheid van een microdosing methode in een PK studie in een pediatrische populatie beschrijven.

(zie protocol p17)

4. het bepalen van het metabolietprofiel van orale midazolam in kinderen.

Onderzoeksopzet

Studie opzet: farmacokinetische microdosing studie.

Methode:

Wanneer midazolam voor klinische redenen met een therapeutische dosering IV wordt gegeven, dienen we een [14C]gelabeld orale midazolam microdosis simultaan toe.

De concentratie van het gelabelde midazolam en metabolieten zullen bepaald worden door middel van accelerator mass spectrometry (AMS). De concentratie van de ongelabelde midazolam en metabolieten worden bepaald door LC-MS/MS.

Vervolgens zullen de farmacokinetische parameters midazolam en metabolieten bepaald worden. Hiermee kan inzicht verkregen worden in de CYP3A gemedieerde klaring van midazolam na zowel orale als intraveneuze toediening bij kinderen op de intensive care.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalig toedienen van een gelabelde orale microdosis [14C]midazolam, 20 ng/kg

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 of doordat er bloed wordt verzameld met afnames die afgesproken zijn voor klinische redenen. 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 toxisch 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 achtergrondstraling per jaar per persoon (ca. 2400 microSv). Dit is bevestigd in een rapport van het Nederlands kenniscentrum Nucleaire dienstverlening voor Energie, Milieu en Gezondheid (NRG). Hierdoor is een microdosingstudie ook door het Erasmus MC Stralingsbeschermings eenheid goedgekeurd voor gebruik bij een pediatrische populatie op de IC.

Deze studie kan niet uitgevoerd worden in een volwassen populatie, aangezien we specifiek het metabolisme van midazolam bij kinderen willen onderzoeken en er een effect van leeftijd te verwachten is t.o.v. volwassenen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
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 36 weken postconceptuele leeftijd of een lichaamsgewicht van tenminste 2.5 kg
- Krijgt midazolam IV
- Informed consent van ouders
- Centraal veneuze of arterie lijn in situ voor bloedafnamen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- verwachte overlijden binnen 48 uur
- geen toestemming van ouders
- ECMO behandeling
- Circulatoir falen:
- * Krijgt tenminste 2 vasopressor geneesmiddelen of

* Verhoging van vasopressor middelen in de afgelopen 6 uur.

- Chronisch levercirrose of chronisch nierfalen

- Renaal falen volgens de pRIFLE criteria, d.w.z. geschat creatinine klaring verminderd met 75% of urine-output van minder dan 0.3 ml/kg/h gedurende 24h or anurie gedurende 12h

- Acuur leverfalen: ASAT/ALAT > 2 maal de bovengrens voor leeftijd

- Gastrointestinale stoornissen: ileus, diarree, short bowel disease, onderliggend inflammatoir darmziekten, pancreasinsufficiëntie, (e.g. cystic fibrosis), coeliakie.

- Gebruik van relevante co-medicatie die midazolam metabolisme weten te beïnvloeden (volgens de tabel 'Cytochrome P450 Drug Interactions Table', in appendix 1);INHIBITORS

Indinavir, nelfinavir, ritonavir, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, saquinavir, telithromycin, aprepitant, erythromycin, fluconazole, grapefruit juice, verapamil, diltiazem, cimetidine, amiodarone, chloramphenicol, ciprofloxacin, delaviridine, diethyldithiocarbamate, fluvoxamine, gestodene, imatinib, mibefradil, mifepristone, norfloxacin, norfluoxetine, star fruit, voriconazole

INDUCERS

Efavirenz, nevirapine, barbiturates, carbamazepine, efavirenz, glucocorticoids, modafinil, nevirapine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pioglitazone, rifabutin, rifampin, St. John's wort, troglitazone

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-11-2015

Aantal proefpersonen: 60

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: [14C]midazolam

Generieke naam: [14C]midazolam

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-02-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-05-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-12-2017

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	ID
EudraCT	EUCTR2014-003269-46-NL
CCMO	NL50470.000.14