

Farmacokinetiek van paracetamol voor en na Roux-en-Y gastric bypass

Gepubliceerd: 15-05-2019 Laatste bijgewerkt: 10-02-2024

Beschrijven van het effect van RYGB op de farmacokinetiek van een eenmalige orale gift van 1000 mg oraal PCM.

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmstelsel therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48508

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PAPAYA

Aandoening

- Maagdarmstelsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Roux-en-Y gastric bypass; maagverkleining

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Albert Schweitzer Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Stipendium Wetenschapsfonds ASz is aangevraagd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, paracetamol, Roux-en-Y gastric bypass

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de farmacokinetiek (K_a , Cl , V_d , C_{max} , T_{max} , AUC) van PCM en de metabolieten (PCM-GLU, PCM-SUL, PCM-MER en PCM-CYS) na een eenmalige orale gift van paracetamol 1000 mg voor en na RYGB.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn ASAT- en ALAT, γ -GT en bilirubinewaarden op $T=0$ en $T=6$ uur voor en na RYGB.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland worden steeds meer bariatrische ingrepen verricht bij patiënten met morbide obesitas, met name Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Er is nog weinig bekend over het effect van RYGB op de farmacokinetiek van geneesmiddelen. Ten eerste kan de absorptie van geneesmiddelen veranderd zijn, die al dan niet reversibel is. Daarnaast verandert de compositie van het lichaam, waardoor de farmacokinetiek van geneesmiddelen verder veranderd kan worden. Het effect van RYGB op de farmacokinetiek van geneesmiddelen kan tijdsafhankelijk zijn.

Van paracetamol (PCM) is bekend dat de farmacokinetiek bij morbide obesitas anders is dan bij gezonde niet-obese vrijwilligers. De C_{max} (piekconcentratie) en AUC (area under the plasmaconcentratie-tijd curve) van PCM zijn bij morbide obesen lager. Het metabolisme bij deze personen is verhoogd met verhoogde activiteit van glucuronidering, sulfatering en CYP2E1-gemedieerde metabolisme, waardoor er respectievelijk relatief meer paracetamolglucuronide (PCM-GLU), paracetamolsulfaat (PCM-SUL), paracetamolmercapturaat (PCM-MER) en paracetamolcysteïne (PCM-CYS) ontstaan. Dit is gemeten bij een eenmalige intraveneuze gift van 2 gram PCM.

Een andere farmacokinetische studie laat zien dat na een bariatrische ingreep de absorptie van PCM sneller plaatsvindt en de C_{max} en AUC normaliseren ten opzichte van vóór de ingreep. Een belangrijke limitering is dat dit met een eenmalige gift van 500 mg PCM gedaan is, terwijl de gangbare dosering PCM in Nederland 1000 mg per gift is. Daarnaast is in deze studie niet gekeken naar

het metabolisme van PCM. Van de gangbare dosering 1000 mg PCM is momenteel nog niet bekend wat het effect van RYGB is op de absorptie en metabolisme van PCM.

Doel van het onderzoek

Beschrijven van het effect van RYGB op de farmacokinetiek van een eenmalige orale gift van 1000 mg oraal PCM.

Onderzoeksopzet

Deze studie wordt opgezet als een open-label, longitudinaal farmacokinetisch interventieonderzoek. Er worden 20 morbide obese patiënten geïnccludeerd, die op de wachtlijst staan om een RYGB te ondergaan. Bij de patiënt wordt op 3 momenten de farmacokinetiek van een eenmalige orale gift van 1000 mg PCM bepaald: tot 2 maanden vóór de ingreep, 2-6 weken en 5-7 maanden na de ingreep. De gekozen momenten worden zoveel mogelijk gekoppeld aan een preoperatieve screening en controlemomenten na RYGB, zodat de lasten van de proefpersonen worden geminimaliseerd.

Daarnaast worden 8 gezonde vrijwilligers geïnccludeerd die een eenmalige orale gift van 1000 mg PCM krijgen, waarna ook bij hen de farmacokinetiek van een eenmalige orale gift van 1000 mg PCM bepaald wordt.

Alle proefpersonen worden gescreend en gevraagd om informed consent.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie betreft een prospectieve farmacokinetiekstudie, waarbij proefpersonen voor en na RYGB op drie vastgestelde momenten een eenmalige gift PCM krijgen. Gezonde vrijwilligers krijgen op één moment een eenmalige gift PCM.

Voor de studie worden patiënten gevraagd om ten minste 6 uur langer in het ziekenhuis te blijven. Per visite worden 8 bloedafnames per proefpersoon verricht. Doordat proefpersonen een venflon aangesloten krijgen, kunnen meerdere bloedafnames via dezelfde venapunctie worden afgenomen. Bovendien worden de onderzoeksmomenten zoveel mogelijk gekoppeld aan een preoperatieve screening of een polibezocht, zodat proefpersonen niet extra naar het ziekenhuis hoeven te komen. Het bloed wordt afgenomen door getraind personeel, waarbij het risico bij bloedafname als minimaal wordt geacht. Hierdoor worden de risico's en lasten van de proefpersoon geminimaliseerd.

De uitkomsten van deze studie zijn belangrijk omdat met de resultaten een inschatting kan worden gemaakt in hoeverre de farmacokinetiek van PCM zal veranderen na RYGB. Dit heeft consequenties voor de behandeling en nazorg van deze patiënten. PCM is een eerstekeusgeneesmiddel bij pijnbestrijding en

koorts. Daarnaast is het ook een vrij verkrijgbaar zelfzorgmiddel dat frequent kan worden toegepast. Bij een te lage blootstelling PCM na RYGB zou overwogen kunnen worden hoger te doseren bij een niet adequate pijnstilling. Echter, dat moet niet leiden tot hogere blootstelling aan toxische metabolieten.

Contactpersonen

Publiek

Albert Schweitzer Ziekenhuis

Albert Schweitzerplaats 25
Dordrecht 3318AT
NL

Wetenschappelijk

Albert Schweitzer Ziekenhuis

Albert Schweitzerplaats 25
Dordrecht 3318AT
NL

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * 18 jaar oud
- op de wachtlijst om een RYGB te ondergaan
- wilsbekwaamheid
- informed consent gegeven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- ondergaan van een andere type bariatrische chirurgie, zoals een maagband, gastric sleeve, mini gastric bypass of revisie RYGB operatie
- een eerdere bariatrische chirurgie ondergaan, zoals een maagband, RYGB of gastric sleeve
- PCM < 24 uur ingenomen voor bloedafname PCM tijdstip t=0 min
- allergie of overgevoeligheid voor PCM
- niet oraal kunnen innemen van PCM
- braken na inname van PCM
- zwanger

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Panadol
Generieke naam:	Paracetamol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 15-05-2019

Soort: Eerste indiening

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
EudraCT	2018-005006-62
CCMO	NL68663.078.18