

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

Gepubliceerd: 14-10-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Beschrijven van het effect van RYGB op de farmacokinetiek van een eenmalige orale gift van 1000 mg PCM, voorafgaand aan de ingreep, binnen de eerste maand na ingreep en 6 maanden erna.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmsstelsel therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55190

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PAPAYA

Aandoening

- Maagdarmsstelsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Roux-en-Y gastric bypass; maagverkleining

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Albert Schweitzer Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Promotiefonds ASz

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de farmacokinetiek van PCM na een eenmalige orale gift van 1000 mg PCM voor en na RYGB.

Amendement:

Bij 6 proefpersonen betreft de primaire uitkomstmaat de farmacokinetiek van PCM na een eenmalige orale gift van 1000 mg en eenmalige intraveneuze gift van 1000 mg 6 maanden na RYGB.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair wordt de farmacokinetiek van de metabolieten paracetamolglucuronide (PCM-GLU), paracetamolsulfaat (PCM-SUL), paracetamolmercatopuraat (PCM-MER) en paracetamolcysteïne (PCM-CYS) bestudeerd.

Andere secundaire eindpunten zijn de aspartaat aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), gamma-glutamyltransferase (γ -GT) en bilirubine vóór, na 6 uur en 24 uur na inname van PCM vóór en na RYGB.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland worden steeds meer bariatrische ingrepen verricht bij patiënten met morbidite obesitas, met name Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Er is nog weinig bekend over het effect van RYGB op de farmacokinetiek van geneesmiddelen: zowel de operatie zelf maar ook door herstel van het gewicht daarna. Hoe de geneesmiddelen kort maar ook langere tijd na de operatie te doseren is veelal niet duidelijk.

Paracetamol (PCM) is een veel gebruikte pijnstiller dat door patiënten rondom RYGB, maar ook erna om verschillende redenen kunnen innemen. De gebruikelijke dosering is 500-1000 mg per keer, maximaal vier maal per dag. PCM is potentieel hepatotoxisch als het in te hoge doseringen wordt ingenomen. Het is bekend dat de farmacokinetiek van PCM bij morbide obesitas anders is dan bij gezonde niet-obese vrijwilligers. De Cmax (piekconcentratie) en AUC (area under the plasmaconcentratie-tijd curve) van PCM zijn bij morbide obesen lager. Het metabolisme bij deze personen bleek verhoogd te zijn. Morbide obesen hebben een verhoogde activiteit van glucuronidering, sulfatering en het CYP2E1-gemedieerde metabolisme waardoor er onder andere sneller en meer toxische metabolieten ontstaan. Het is niet bekend of dit effect zich herstelt met gewichtsverlies na een RYGB-ingreep. De eenmalige dosering van 2000 mg PCM leidde in dit onderzoek tot aantoonbare levertoxiciteit binnen 24 uur.

Een andere farmacokinetische studie heeft laten zien dat 6 maanden na een bariatrische ingreep de absorptie van 500 mg PCM sneller plaatsvond dan bij gezonde vrijwilligers en dat de Cmax in het eerste half jaar na de ingreep geleidelijk vergelijkbaar werd met de Cmax van gezonde vrijwilligers. In deze studie is niet gekeken naar het metabolisme van PCM.

Kortom, morbide obesitas, de RYGB-ingreep en het herstel daarna hebben alle drie effect op de farmacokinetiek van paracetamol en dit betreft zowel de absorptie als de eliminatie van paracetamol en de vorming van toxische metabolieten. Waar het enerzijds wenselijk kan zijn om de lagere Cmax en AUC te compenseren met een hoge dosering, wordt dat anderzijds belemmerd door de extra en snellere vorming van toxische metabolieten.

Daarom worden deze aspecten in dit onderzoek gecombineerd om inzicht te krijgen in de loop van de verandering van de verschillende onderdelen van de farmacokinetiek.

Doel van het onderzoek

Beschrijven van het effect van RYGB op de farmacokinetiek van een eenmalige orale gift van 1000 mg PCM, voorafgaand aan de ingreep, binnen de eerste maand na ingreep en 6 maanden erna.

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 weken - 1 maand 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.

Amendement:

Er wordt een semi-simultaan design toegepast bij een deel van de proefpersonen toegepast. 6 proefpersonen krijgen op het laatste onderzoeksmoment vier uur na een orale gift ook een intraveneuze gift van 1000 mg PCM. Door de data uit de verschillende intervallen met elkaar te vergelijken kan F bepaald worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie onderzoeksopzet: bij de onderzoekspopulatie wordt op 3 momenten de farmacokinetiek van een eenmalige orale gift van 1000 mg PCM bepaald: tot 2 maanden vóór de ingreep, 2 weken - 1 maand en 5-7 maanden na de ingreep. Amendement: Bij het laatste onderzoeksmoment wordt bij 6 RYGB-patiënten de farmacokinetiek van een eenmalige orale gift van 1000 mg PCM, vier uur later gevolgd door een eenmalige intraveneuze gift van 1000 mg PCM bepaald.

Inschatting van belasting en risico

Het potentiële risico voor de proefpersonen wordt nihil geacht. De proefpersonen krijgen een gangbare dosering PCM. Met deze dosering kunnen PCM en de metabolieten in relevante concentraties worden aangetoond. Een hogere dosering kan na een eenmalige gift al tot levertoxiciteit leiden.

In deze studie wordt aan proefpersonen die op de wachtlijst van een RYGB-ingreep staan, PCM op drie vastgestelde momenten gegeven (voorafgaand aan de RYGB, tussen 2 weken-1 maand na RYGB en tussen 5-7 maanden na RYGB). Bij gezonde vrijwilligers wordt op één moment een gift van PCM gegeven. Per gift wordt 9 maal een bloedafname gedaan. De eerste 8 monsters worden afgenomen via een intraveneuze cathether (venflon) om de last voor de proefpersonen zoveel mogelijk te beperken. Voor afname van het laatste monster zal altijd een venapunctie worden gedaan. Met de proefpersonen wordt besproken of ze de bloedafname bij hen thuis of in het ziekenhuis willen laten plaatsvinden. Het aantal bloedafnamemomenten is noodzakelijk om de absorptie en metabolisme van PCM en de metabolieten voor en na RYGB in kaart te brengen. De uitkomsten van dit onderzoek wegen op tegen de lasten, omdat de farmacokinetische uitkomsten inzicht geven of patiënten na RYGB adequaat behandeld worden met de standaarddosering PCM.

Het is noodzakelijk om een controlegroep van 8 gezonde vrijwilligers mee te

nemen om de resultaten van voor en na RYGB te kunnen vergelijken met gezonde vrijwilligers zonder overgewicht die geen RYGB hebben ondergaan. Alleen dan kan goed beoordeeld worden of morbide obese patiënten na RYGB voor wat betreft farmacokinetiek terugkeren naar een situatie van gezonde personen zonder obesitas. Indien de resultaten daar aanleiding toe geven, kan op basis van deze vergelijking met de controlegroep een nieuw doseerregime voorgesteld worden.*

De bloedafnamemomenten worden zoveel mogelijk gekoppeld aan een moment dat de proefpersonen in het ziekenhuis voor preoperatieve screening of controlemomenten. Zo wordt de belasting van de proefpersonen zoveel mogelijk geminimaliseerd.

Addendum:

6 proefpersonen krijgen op het laatste onderzoeksmoment ook een eenmalige gift 1000 mg PCM intraveneus via een tweede venflon in de andere arm. Er worden dan ook 4 extra bloedmonsters afgenomen. De proefpersonen verblijven even lang in het ziekenhuis.

Contactpersonen

Publiek

Albert Schweitzer Ziekenhuis

Albert Schweitzerplaats 25
Dordrecht 3318AT
NL

Wetenschappelijk

Albert Schweitzer Ziekenhuis

Albert Schweitzerplaats 25
Dordrecht 3318AT
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)

- ten minste 18 jaar oud
- op de wachtlijst om een Roux-en-Y gastric bypass 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
- leverfalen
- 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

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 13-02-2020
Aantal proefpersonen: 28
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-12-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-04-2021
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
EudraCT	EUCTR2018-005006-62-NL
CCMO	NL70329.078.19
Ander register	NL8280