

DosemeLOL - Het ontdekken van eventuele verschillen in metoprolol concentratie tussen geslacht, een pilot-studie

Gepubliceerd: 14-04-2025 Laatste bijgewerkt: 28-04-2025

Het primaire doel van de studie is om het effect van geslacht te bestuderen ten aanzien van de farmacokinetiek van 2 dd 25mg metoprolol in patiënten na een CABG met klepchirurgie en patiënten met een NSTEMI/STEMI. Het secundaire doel is om het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57425

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DoseMeLoI

Aandoening

- Hartritmestoornissen
- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Atriumfibrilleren, coronaire bypass operatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: support van kosten metoprolol concentraties in bloed door Antonius Onderzoeksfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, geslacht, Metoprolol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is de area under the time-concentration curve (AUC) van metoprolol op dag 3 na CABG met klepchirurgie en na een NSTEMI/STEMI bij zowel mannen als vrouwen. Overige primaire eindpunten zijn farmacokinetische parameters zoals klaring, verdelingsvolume, biologische beschikbaarheid, absorptie, maximale concentratie en tijd tot maximale concentratie. De reden om de concentratie van metoprolol op dag 3 na de CABG te meten is omdat uit onderzoek blijkt dat op de eerste en tweede postoperatieve dag de absorptie verminderd kan zijn.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten betreffen de effecten van het geslacht op de effecten van metoprolol, d.w.z. de absolute hartfrequentie en delta-hartfrequentie, hartritme en bloeddruk, alsmede het voordoen van bijwerkingen zoals hypotensie, bradycardie, vermoeidheid, dyspnoe d*effort, koude handen en voeten, syndroom van Raynaud, duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, diarree en obstipatie. Deze effecten worden gemeten op de dag van de farmacokinetische analyse, op de dag van ontslag en op het eerste en tweede polibezzoek na de ingreep of event. Naast geslacht zal ook het effect van leeftijd, indicatie en CYP2D6 genotype op de farmacokinetiek worden onderzocht.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de dagelijkse praktijk wordt metoprolol vaak gebruikt voor verschillende indicaties, zoals hypertensie, preventie van atriumfibrilleren, angina pectoris, hartfalen en migraine. Het is bekend dat het gebruik van metoprolol door vrouwen resulteert in een sterker effect op de hartfrequentie en bloeddruk dan mannen en dat zij meer bijwerkingen ervaren. In de richtlijnen van de European Society of Cardiology staat genoteerd dat het daarom aan te raden is om de dosering van metoprolol bij vrouwen te verlagen. Echter is er tot op de dag van vandaag nog geen duidelijke consensus in welke mate de dosering aan te passen bij het starten en onderhouden van de behandeling.

Na hartchirurgie wordt er postoperatief standaard gestart met metoprolol 2 dd 25 milligram ter preventie van atriumfibrilleren gedurende een periode van 3 maanden. Tot op heden is er nog weinig kennis van het verschil in farmacokinetiek (PK), effecten en bijwerkingen van deze dosis tussen mannen en vrouwen. Ditzelfde geldt voor mannen en vrouwen die te maken krijgen met een acuut coronair syndroom (ACS), waarbij eveneens wordt gestart met standaard doseringen van 2 dd 25 milligram na het event. Middels deze studie probeert men inzicht te krijgen in de effecten van geslacht op de PK, effecten en bijwerkingen van metoprolol. Het betreft een studie waarbij in 2-populaties, patiënten na coronaire arteriële bypass grafting (CABG) met concomitante klepchirurgie en patiënten met een ACS (NSTEMI/STEMI) een standaard dosering wordt toegediend van metoprolol gedurende een periode van 3 maanden.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is om het effect van geslacht te bestuderen ten aanzien van de farmacokinetiek van 2 dd 25mg metoprolol in patiënten na een CABG met klepchirurgie en patiënten met een NSTEMI/STEMI. Het secundaire doel is om het effect te bepalen van het geslacht op de effecten van metoprolol alsmede de bijwerkingen, inclusief eventuele dosisaanpassingen en stoppen van de metoprolol. Hierbij wordt er eveneens gekeken naar patiëntkarakteristieken zoals leeftijd, indicatie en CYP2D6 genotype.

Onderzoekopzet

Het betreft een prospectieve low-intervention clinical trial. Patiënten in de CABG met klepchirurgie groep zullen aan het begin van de ingreep een arteriële en centraal veneuze katheter krijgen om bloed af te nemen als onderdeel van de standaard zorg. De patiënten in de NSTEMI/STEMI groep krijgen een extra infuus voor bloedafnames. Op de dag van de farmacokinetische analyses (dag 3 in de CABG-groep en een willekeurige dag na

de NSTEMI/STEMI-groep), wordt aan de patiënten gevraagd om twee uur voor de ochtendgift te vasten. De eerste bloedafname zal dan net voor de ochtendgift worden afgenomen. De metoprolol wordt dan met een glas water (50ml) ingenomen en men dient na inname 30 minuten rechtop te blijven zitten. Tot aan de volgende gift metoprolol (12u later) zullen er twaalf bloedafnames (3ml) worden gedaan om de concentratie curve op te kunnen stellen. Tijdens elke bloedafname zal de hartfrequentie, hartritme en bloeddruk worden opgemeten. Tevens zal er een bloedafname worden gedaan om de CYP2D6 genotype te bepalen. Tijdens ontslag en poliklinische controle gedurende week 2-3 na de ingreep of event zal worden gevraagd naar de ervaren bijwerkingen en eventuele dosisaanpassingen of het staken van de metoprolol.

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten ontvangen de standaardzorg en medicatie na een CABG met klepchirurgie of na een NSTEMI/STEMI, inclusief het starten van een standaarddosering van tweemaal daags 25mg metoprolol tartraat en het regelmatig meten van bloeddruk en hartritme gedurende de opname. In de CABG met klepchirurgie groep worden de bloedafnames gedaan via de arteriële of centrale veneuze katheter die als standaard zorg wordt geplaatst bij aanvang van de operatie. In de patiënten in de NSTEMI/STEMI groep zal een infuus worden geplaatst om de bloedafnames te doen. Dertien bloedafnames van 3ml worden afgenomen gedurende de ziekenhuis opname, wat neerkomt op een totaal van 39ml. Patiënten zullen voorafgaand aan de ochtendgift metoprolol worden gevraagd om 2 uur van te voren te vasten. Alle overige datacollectie is onderdeel van de standaard zorg. De follow-up afspraken op 2-3 weken en behoort tot de standaard zorg. Er zijn geen extra ziekenhuisbezoeken nodig. Patiënten zullen geen persoonlijk voordeel ondervinden. De resultaten van de studie zouden gebruikt kunnen worden om in de toekomst de behandeling met metoprolol te verbeteren in patiënten na een CABG met klepchirurgie of na een NSTEMI/STEMI, waarbij de nadruk ligt op geslachtsgebonden dosisaanpassingen en het verminderen van bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435CM
NL

Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435CM
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)

indicatie voor therapie met metrololol tweemaal daag 25mg, man of vrouw, ouder
>=60 jaar, >=85 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bekende contra-indicatie of intolerantie voor metoprolol, aandoeningen of
patiëntkenmerken die de opname van metoprolol beïnvloeden of verminderen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 4

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2025
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2025
Soort:	Eerste indiening
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
CCMO	NL88311.100.24