

# Behandeling van pijn bij pasgeborenen: Paracetamol rectale versus intraveneuze toediening, een gerandomiseerd open onderzoek.

Gepubliceerd: 14-10-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

De effectiviteit van paracetamol als intraveneuze toedieningsvorm versus paracetamol als rectale toedieningsvorm ter bestrijding van pijn bij neonaten nader bestuderen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de Comfort score waarbij de therapeutische...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON35587

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Pijn behandeling bij pasgeborenen:paracetamol rectale versus iv toediening

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

lijden, pijn

### Aandoening

pijn

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** fondsNutsOhra zorgsubsidies en neonatologie VUmc (M.M. van Weissenbruch)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** farmacokinetiek, farmocodynamiek, neonaat, paracetamol

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek en de optimale therapeutische dosering van paracetamol als intraveneuze en rectale toedieningsvorm bij neonaten

Mogelijke toxiciteit van paracetamol beoordelen in de vorm van nier- en leverfunctiestoornissen

### Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamiek van paracetamol als intraveneuze en rectale toedieningsvorm bij neonaten

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Goede pijnherkenning en pijnbestrijding is van groot belang bij neonaten die opgenomen zijn op een Neonatale Intensive Care Unit (NICU) aangezien zij frequent bloot gesteld worden aan ingrepen en handelingen die gepaard gaan met pijn.

Frequente en langdurige blootstelling aan pijn in de neonatale periode zonder effectieve pijnbestrijding kan een negatieve invloed hebben op de verdere ontwikkeling van het kind. Daarnaast is er weinig bekend over de pathofysiologie van pijn bij neonaten en over de farmacokinetiek en farmacodynamiek van verschillende geneesmiddelen die aan neonaten voorgeschreven worden ter bestrijding van pijn.

Tegenwoordig wordt intraveneus morfine en rectaal paracetamol aan neonaten voorgeschreven ter bestrijding van pijn. Indien deze pijnbestrijding niet afdoende is, wordt gebruik gemaakt van intermitterend intraveneuze fentanyl toediening. De farmacodynamiek en -kinetiek van deze middelen zijn bij neonaten grotendeels onbekend. Morfine en fentanyl hebben naast hun pijnstillend effect ook belangrijke bijwerkingen zoals een verhoogd risico op ademhalingsdepressies, hypotensie, blaasretentie en gewenning. Effectieve pijnbestrijding met zo min mogelijk bijwerkingen en zo min mogelijk middelen is van groot belang.

Paracetamol is het meest frequent voorgeschreven geneesmiddel voor pijnbestrijding bij kinderen en neonaten en lijkt behoudens een kans op leverbeschadiging bij te een hoge dosering ( $> 140$  mg/kg) weinig levensbedreigende bijwerkingen te hebben. De kennis over de farmacokinetiek en \*dynamiek, effectiviteit, doseringsadvies, therapeutisch analgetische spiegels, veiligheid en bijwerkingen bij de verschillende toedieningsvormen van paracetamol is tot nu toe minimaal.

Door de beperkingen van paracetamol als pijnstilling in de rectale toedieningsvorm bij neonaten is het van belang om paracetamol bij deze groep patiënten in een andere toedieningsvorm te kunnen geven. De laatste jaren wordt aandacht besteed aan paracetamol als intraveneuze toedieningsvorm (perfalgan). Aangezien paracetamol in de rectale vorm minder bijwerkingen geeft dan morfine en fentanyl is het van belang om middels een goed opgezet onderzoek de farmacokinetiek, -dynamiek, effectiviteit, veiligheid en bijwerkingen van intraveneus toegediend paracetamol te onderzoeken.

## **Doel van het onderzoek**

De effectiviteit van paracetamol als intraveneuze toedieningsvorm versus paracetamol als rectale toedieningsvorm ter bestrijding van pijn bij neonaten nader bestuderen. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de Comfort score waarbij de therapeutische dosering, het doseringsinterval, spiegels ( $t_{1/2}$ ,  $t_{max}$ ) en toxiciteit nader worden onderzocht (met name hepatotoxiciteit).

## **Onderzoeksopzet**

Open gerandomiseerd onderzoek

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Dosis bij intraveneuze toediening: De dosis is afhankelijk van de zwangerschapsduur. Prematuren met een zwangerschapsduur van 26 tot 32 weken: oplaad 20 mg/kg, vervolgens na 6 uur 10 mg/kg elke 6 uur intraveneus (iv), Prematuren met een zwangerschapsduur van 32 tot 36 weken: oplaad 20 mg/kg, vervolgens na 6 uur 12,5 mg/kg elke 6 uur iv, A terme neonaten met een zwangerschapsduur van 36 tot 40 weken: oplaad 20 mg/kg, vervolgens na 6 uur 15 mg/kg elke 6 uur iv en neonaten met een zwangerschapsduur van meer dan 40 weken: oplaad 15 mg/kg, vervolgens na 6 uur 7,5 mg/kg elke 6 uur iv Dosis bij rectale

toediening: De dosis is eveneens afhankelijk van de zwangerschapsduur. Prematuren met een zwangerschapsduur van 26 tot 32 weken: oplaad 20 mg/kg, vervolgens na 12 uur 15 mg/kg elke 12 uur rectaal, Prematuren met een zwangerschapsduur van 32 tot 36 weken: oplaad 30 mg/kg, vervolgens na 8 uur 20 mg/kg elke 8 uur rectaal, Neonaten zwangerschapsduur van 36 weken tot de leeftijd van 3 maanden: oplaad 30 mg/kg vervolgens na 8 uur 20 mg/kg elke 8 uur rectaal.

## **Inschatting van belasting en risico**

De paracetamol spiegels zullen worden afgenomen op tijdstip  $t = 0$  (voor de vijfde paracetamol gift), na 30 minuten en 1, 2, 4 en 6 uur na het toedienen van de vijfde dosis paracetamol (intraveneus en rectaal). Hiervoor wordt op bovengenoemde tijdstippen 0,5 ml bloed afgenomen (totaal 2,5 milliliter per kind) ter bepaling van de concentratie van paracetamol en eenmaal zo mogelijk metabolieten van paracetamol.

Nier- en leverfuncties in het serum (kreatinine, ureum, ASAT, ALAT, \*GT, AF, bilirubine) zullen worden verricht op  $t = 0$  en op dag 2 (24 tot 48 uur na starten van paracetamol).

Voorafgaand aan elke paracetamolspiegel bepaling en gepaard met een Comfortscore wordt een kleine hoeveelheid speeksel uit de mond afgenomen om de hoeveelheid cortisol te kunnen bepalen.

Gedurende de 48 uur zal er minimaal driemaal per dag een Comfort score worden verricht door middel van een observatie om te beoordelen of de pijnstilling adequaat is. Het bijstellen van de pijnmedicatie zal op dat moment aan de hand van de Comfort score worden gedaan.

De bloedafnames zullen zo veel mogelijk gekoppeld worden aan de dagelijkse bloedonderzoeken, die met name bij de kinderen die voor de 32e zwangerschapsweek geboren zijn, worden verricht. Indien de neonaat een infuus heeft om een andere reden zal dit infuus indien mogelijk worden gebruikt om paracetamol via het infuus te geven. Heeft de neonaat geen infuus, dan zal er een infuus worden geprikt om de paracetamol te kunnen toedienen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117

1007 MB Amsterdam  
NL

## Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117  
1007 MB Amsterdam  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusie criteria:

1. zwangerschapsduur > 26 weken
2. geboortegewicht voor de zwangerschapsduur < p97
3. aan de hand van de comfort score ( $\geq 14$ ) een noodzaak tot starten van pijnstilling
4. minimaal 48 uur pijnstilling aaneengesloten

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria:

1. geen noodzaak tot pijnstilling
2. macrosom (geboortegewicht > p 97)
3. (ernstige) congenitale afwijking
4. < 48 uur achtereen pijnstilling noodzakelijk

5. indien gesedeerd of verslapt (Comfort score niet mogelijk)
6. ernstige asphyxie (AS < 4 na 5 minuten)
7. lever- en nierfunctiestoornissen (bij eerste screening)
8. rectaal bloedverlies
9. necrotiserende enterocolitis in actieve fase
10. ernstige thrombocytopenie (< 50 x 10<sup>9</sup>/l)

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 31-03-2011            |
| Aantal proefpersonen:   | 24                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Paracetamol                                      |
| Generieke naam: | Paracetamol rectale toediening                   |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Perfalgan                                        |
| Generieke naam: | Paracetamol intraveneuze toediening              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-10-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

## 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  | EUCTR2009-011753-41-NL |
| CCMO     | NL27806.029.10         |