

Het effect van antenatale acetaminophen administratie op de ademhaling van te vroeggeboren kinderen bij geboorte: een pilot studie

Gepubliceerd: 15-12-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Het doel van het onderzoek is om primair te evalueren hoe haalbaar paracetamol/placebo toediening 0.5-2 uur voor geboorte is. Secundair vergelijken we het effect van antenatale paracetamol toediening ten opzichte van placebo op de ademhaling,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53465

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AIR studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Prematuriteit, vroeggeboorte

Aandoening

Perinatale transitie, ademhaling bij geboorte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: LUMC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ademhaling, Beademing, Neonatologie, Paracetamol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de haalbaarheid van antenatale paracetamol/placebo administratie, wat wordt gedefinieerd als het slagingspercentage, n (%), van zwangere vrouwen in de studie die 0.5-2 uur voor geboorte paracetamol toegediend hebben gekregen.

Niet-succes wordt genoteerd wanneer zwangere vrouwen;

- na 31 weken zwangerschap bevallen, maar al studiemedicatie hebben gekregen;
- meer dan 3 doses studiemedicatie nodig hebben;
- hun toestemming intrekken na ontvangst van de studiemedicatie en vóór de bevalling.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaat is het effect van paracetamol op de ademhaling, gedefinieerd als het gemiddelde minuut volume van spontane ademhaling (mL/kg/min) in de eerste 1-5 minuten na geboorte. Minuut volume wordt berekend door het product van teugvolumes (mL./kg) en ademhalingsfrequentie (ademhalingen/min) en beide worden gemeten door een respiratoire functie monitor die gebruikt wordt in de opvang kamer van het LUMC (Advanced Life Diagnostics, Weener, Duitsland).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vroeggeboren kinderen (<37 weken gestatieduur) hebben vaak moeite met zelfstandig ademen bij geboorte door hun immature respiratoire systemen, waardoor ze risico hebben op zuurstoftekort. Een belangrijke reden van vroeggeboorte is ontsteking van de foetale vliezen en het vruchtwater, chorioamnionitis, wat ervoor zorgt dat er prostaglandines (ontstekingsfactoren) worden geproduceerd die de ademhaling remmen. Prostaglandines worden ook geproduceerd bij een zuurstoftekort en gedurende de bevalling, waardoor vroeggeboren kinderen vaak te maken kunnen hebben met prostaglandine concentraties die de ademhaling onderdrukken.

Een mogelijke manier om de ademhaling bij geboorte te stimuleren, is paracetamol. Paracetamol is een aceetanilidederivaat met analgetische en antipyretische eigenschappen doordat het centraal (bij de hersenen) prostaglandine concentraties verlaagd. Paracetamol kan hierdoor de respiratoire inhibitie van prostaglandines verminderen en optreden als een respiratoire stimulator. Uit eerder onderzoek bleek dat paracetamol adempauzes bij kinderen kan verminderen en dat paracetamol de respiratoire functie van te vroeggeboren kinderen verbeterde bij geboorte en op de intensive care. Daarnaast liet onderzoek met dieren zien dat paracetamol de foetale ademhaling verbeterde.

Paracetamol is veilig tijdens de zwangerschap en is ook getest tijdens de bevalling, waar alleen positieve effecten voor de zwangere vrouw optreedde, bijvoorbeeld minder pijn tijdens de bevalling en een snellere bevalling na toediening van paracetamol (wat aannemelijk komt door de vermindering in pijn). Paracetamol werkt waarschijnlijk optimaal als respiratoire stimulator bij geboorte wanneer deze 0.5-2 uur voor geboorte wordt toegediend. Hierom zullen we in dit onderzoek 0.5-2 uur voor verwachte geboorte paracetamol toedienen en het effect bekijken op de haalbaarheid en werking van de antenatale paracetamol toediening.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om primair te evalueren hoe haalbaar paracetamol/placebo toediening 0.5-2 uur voor geboorte is. Secundair vergelijken we het effect van antenatale paracetamol toediening ten opzichte van placebo op de ademhaling, gedefinieerd als minuut volume van spontane ademhaling in de eerste 1-5 minuten na geboorte, in te vroeggeboren kinderen.

Onderzoeksopzet

Een single-center, triple-blind, gerandomiseerde en placebo gecontroleerde pilot studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie is een toediening van 1000 mg intraveneuze paracetamol 0.5-2 uur voor verwachte geboorte aan de zwangere vrouw. De controle groep ontvangt placebo van 100 mL 0.9% NaCl concentraat (fysiologische saline).

Inschatting van belasting en risico

Risico: Op basis van eerdere studies en de aanbevelingen van het EMA en de FDA wordt verwacht dat de belasting en de risico's tussen de groepen gelijk zijn. Toediening van paracetamol is tijdens de zwangerschap door het EMA en de FDA toegestaan in de laagst mogelijke effectieve dosis, de kortst mogelijke tijd en de laagst mogelijke frequentie, waaraan deze studie zich houdt door maximaal 3 doses van 1000 mg acetaminofen intraveneus toe te dienen. Paracetamol toediening tijdens de bevalling in deze dosering wordt niet in verband gebracht met nadelige gevolgen voor zwangere vrouwen of pasgeborenen. Integendeel, er werd beschreven dat paracetamol pijn verminderde tijdens de bevalling en dat de bevalling minder lang duurde door paracetamol gebruik. Daarbij bleek uit een onderzoek met 604 zwangeren dat paracetamol gebruik tijdens het 3e trimester bij niemand leidde tot enige foetale toxiciteit. Bovendien wordt paracetamol tijdens de bevalling toegediend aan 1 op de 5 zwangere vrouwen met een bevalling <31 weken zwangerschap in het LUMC, waardoor de interventie niet veel afwijkt van standaard zorg. Alle andere aspecten van de zorg voor zwangere vrouwen en pasgeborenen zijn volgens de standaardzorg en volgen de lokale en internationale richtlijnen. Hierdoor verwachten we dat er geen extra reëel risico is van de interventie ten opzichte van standaard zorg.

Belasting: Wij verwachten dat de belasting als licht wordt ervaren, omdat de belasting bestaat uit; i) het lezen van het proefpersonen informatie formulier; ii) een korte questionnaire beantwoorden van 3 vragen; iii) en geen paracetamol innemen op eigen initiatief vlak voor verwachte geboorte.

Populatie en baat: Voor de onderzoekspopulatie werd gekozen voor zuigelingen <31 weken zwangerschap, omdat zij vaak geboren worden als gevolg van vroeggeboorte en het risico lopen op zowel hypoxie als ontsteking, die alle de blootstelling van de zuigeling aan prostaglandines verhogen. Paracetamol kan de ademhaling verbeter waardoor te vroeggeboren kinderen minder risico hebben op een zuurstoftekort en gerelateerde complicaties (zoals potentieel schadelijke beademing).

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Pasgeborenen
Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Zwangere vrouwen die zijn opgenomen in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) en waarbij geboorte wordt verwacht tussen 24+0 en 29+6 weken zwangerschapsduur.
- Informed consent van voogd(en).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Foetussen met congenitale afwijkingen van het hart, longen, nieren of lever.
- Zwangere vrouwen waarbij het gebruik van paracetamol gecontra-indiceerd is, zoals: nierproblematiek, lever problematiek, een alcoholverslaving en een bekende allergie voor paracetamol of voor infuusvloeistof.
- Acetaminophen administratie nodig voor standaard zorg binnen 4 uur voor geboorte.
- Bij palliatieve behandeling voor de neonat.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	26-09-2023
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Acetaminophen
Generieke naam:	Paracetamol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2023

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2024

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2022-003415-29-NL

NL82714.000.22