

De EPPI studie- Enoxaparine ter preventie van preeclampsie en intrauterine groeirestrictie- een open gerandomiseerde en gecontroleerde studie

Gepubliceerd: 06-08-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primair doel: Vaststellen van het preventieve effect van profylactisch dagelijkse LMWH-injecties bovenop standaard intensieve antenatale zorg vergeleken met standaard intensieve antenatale zorg alleen op herhaling van preeclampsie en FGR. Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41162

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De EPPI studie

Aandoening

- Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap

Synoniemen aandoening

intrauteriene groeivertraging, laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur, preeclampsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Enoxaparine, Intrauterine groeivertraging, Klein voor zwangerschapsduur, Laag Moleculair Gewichts Heparine, Preeclampsie, Zwangerschapshypertensie, Zwangerschapsvergiftiging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Preeclampsie en/of klein geboren kind voor zwangerschapsduur (vergeleken met de < de 5e gestandaardiseerde percentiel voor geboortegewicht)

(de term foetale groeivertraging (FGR) wordt gebruikt voor een foetus welke faalt om voldoende groeisnelheid te bereiken. Echter dit is lastig te definiëren en vast te stellen dus wordt er in deze studie een andere meer objectieve uitkomstmaat gebruikt: klein kind voor de zwangerschapsduur (SGA) vergeleken met gestandaardiseerde geboortegewicht percentielen.

Secundaire uitkomstmaten

1. Preeclampsie en/of SGA <10e percentiel
2. Preeclampsie en/of SGA <10e percentiel en bevallen <35+6 weken
3. Preeclampsie en/of SGA <10e percentiel en bevallen <33+6 weken
4. Preeclampsie en bevallen bij iedere zwangerschapsduur
5. SGA <10e percentiel en bevallen bij iedere zwangerschapsduur
6. SGA <5e percentiel en bevallen bij iedere zwangerschapsduur
7. SGA <3e percentiel en bevallen bij iedere zwangerschapsduur

8. Preeclampsie en SGA <10e percentiel en bevallen bij iedere zwangerschapsduur
9. Ernstige Preeclampsie
10. Placentale abrupctie
11. Onverklaarde intrauteriene vruchtdood
12. Zwangerschapsduur
13. Gemiddeld geboortegewicht
14. Gemiddeld geboortegewicht percentiel
15. Opname op de Neonatale Intensive Care Unit (NICU)
16. Voorkomen van LSCS
17. Antepartum bloedverlies
18. Postpartum bloeverlies
19. Abnormale arteria uterina Doppler bij 20 of 24 weken
20. Abnormale arteria umbilicalis Doppler bij 20 of 24 weken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Preeclampsie en foetale groeivertraging (FGR) zijn twee van de meest voorkomende oorzaken van maternale en perinatale morbiditeit. Preeclampsie compliceert ongeveer 5% van de zwangerschappen en is de tweede meest voorkomende oorzaak van directe maternale dood in de westerse wereld. Foetale groeivertraging is lastiger te definiëren en vast te stellen maar 10% van alle kinderen wordt te klein geboren voor de zwangerschapsduur vergeleken met gestandaardiseerde groeipercentielen. Vrouwen wie in eerdere zwangerschappen preeclampsie en/of FGR doormaakten hebben een significant hoger risico op herhaling in de volgende zwangerschap dan vrouwen met voorafgaande gezonde zwangerschappen.

Van alle onderzochte therapieën heeft aspirine laten zien tot een bescheiden reductie van preeclampsie en klein voor de zwangerschapsduur (SGA) kinderen te leiden. Verder heeft calcium ook een reductie van preeclampsie laten zien bij vrouwen met een verhoogd risico op preeclampsie.

Heparine gaat de bloedstolling tegen maar beïnvloedt tevens de placentale functie en ontwikkeling. Dit maakt het medicijn een potentiële kandidaat voor preventie van preeclampsie en FGR. Ongefractioneerde heparine (UFH) gecombineerd met aspirine heeft laten zien herhaalde miskraam te kunnen voorkomen in vrouwen met het Antifosfolipiden syndroom (APS). Deze bevinding heeft geleid tot extra interesse in het gebruik van heparine ter preventie van nog meer placenta gemedieerde zwangerschapscomplicaties zoals preeclampsie en FGR. Echter, bewijs waaruit opgemaakt kan worden dat er significante voordelen verbonden zijn aan heparinebehandeling ter preventie van deze zwangerschapcomplicaties ontbreekt nog. Gerandomiseerde en gecontroleerde studies, specifiek gericht op vrouwen met een verhoogd risico op preeclampsie en FGR, moeten worden gedaan voordat therapie met heparine onderdeel zou mogen worden van de dagelijkse praktijk. Heparine is namelijk een duur middel en het moet subcutaan geïnjecteerd worden.

Laag Moleculair Gewicht Heparine (LMWH) heeft meerdere voordelen in het gebruik boven ongefractioneerde heparine. Het geeft minder risico op bloedingen, de farmacokinetiek is beter te voorspellen, er is een lager risico op trombocytopenie en het risico op osteoporose is verwaarloosbaar. De veiligheid en effectiviteit voor moeder en ongeboren kind van LMWH in de zwangerschap is uitgebreid onderzocht en is acceptabel bevonden.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Vaststellen van het preventieve effect van profylactisch dagelijkse LMWH-injecties bovenop standaard intensieve antenatale zorg vergeleken met standaard intensieve antenatale zorg alleen op herhaling van preeclampsie en FGR.

Secundaire doelen:

Vaststellen van het effect van LMWH en het wel of niet krijgen van preeclampsie en FGR op:

- baarmoederlijke arteriele Dopplergolfpatronen
- maternale serum markers en placentale en angiogenetische groeifactoren
- maternale serum 'treated trophoblast explants'
- trofoblast afvoer

Onderzoeksopzet

Een open gerandomiseerde gecontroleerde studie naar LMWH bovenop intensieve zwangerschapscontrole tegenover intensieve zwangerschapscontrole alleen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Enoxaparine (Clexane) 40 mg éénmaal daags s.c. injectie (alternatieven bij overgevoeligheid kunnen zijn: als eerste keus dalteparine 5000IU éénmaal daags, tweede keus nadroparine

2850 IU éénmaal daags). Start tussen 6 en 15+6 weken zwangerschap, het liefst zo vroeg mogelijk binnen deze termijn. De injecties gaan door tot 35+6 weken zwangerschap.

Inschatting van belasting en risico

Indien vrouwen worden gerandomiseerd om lage dosis LMWH (enoxaparine, dalteparine of nadroparine) injecties te ontvangen zal hen geleerd worden hoe zij deze zichzelf kunnen toedienen vanaf het moment dat ze de studie ingaan tot zij 36 weken zwanger zijn.

Bij de lage profylactische doses LMWH zijn bijwerkingen ongebruikelijk maar kunnen bestaan uit blauwe plekken en huidreacties bij de injectieplaats. Zeldzamere bijwerkingen behelzen trombocytopenie (de kans hierop is minder dan 0.1%) en osteoporose echter osteoporose komt eigenlijk niet voor bij de lage dosering.

Er worden extra bloedtesten gedaan bij aanvang van de studie, bij 20 weken zwangerschap en nog eens bij 30 weken zwangerschap. Deze afnames worden allen tegelijkertijd gedaan met de routine bloedafnames voor intensieve zwangerschapscontrole.

Een onderzoeker (behandelend gynaecoloog) zal bovenop de 20 weken echo ook een 24 weken echo uitvoeren om de groei van het kind en de placentale doorbloeding vast te stellen. Voor sommige vrouwen zal deze 24 weken echo al standaard zorg zijn. Alle andere zorg tijdens de zwangerschap zal hetzelfde zijn als welke gegeven zal worden aan vrouwen die niet deelnemen aan deze studie met vergelijkbare risico's in hun zwangerschap.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

1. Eerdere preeclampsie en bevallen <36 weken in de laatste zwangerschap die minstens 12 weken duurde
2. Eerdere klein geborene voor de zwangerschapsduur <10e percentiel en bevallen <36 weken in de laatste zwangerschap die minstens 12 weken duurde
3. Eerdere klein geborene voor de zwangerschapsduur <3e percentiel en bevallen bij elke termijn in de laatste zwangerschap die ten minste 12 weken duurde

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Contraindicatie voor LMWH
2. Noodzaak tot LMWH behandeling wegens bijv. eerdere trombose, APS (beslissing door behandelend arts)
3. Eerdere succesvolle zwangerschappen met LMWH
4. Meerling zwangerschappen
5. Bekende type 1 of 2 diabetes of nierziekten (Serum Kreatinine >150)
6. Trombocytopenie (plaatjesgetal <80) voor randomisatie
7. Bekende grote foetale anomalieën/ chromosomale afwijkingen
8. Bekende oorzaak voor eerdere FGR anders dan verminderde uteroplacentaire doorstroming zoals bijv. maternale infecties geassocieerd met FGR, gebruik van sigaretten, alcohol, verboden drugs of andere toxische blootstellingen zoals medicatie geassocieerd met FGR (beslissing door de verwijzend arts)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-10-2014
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Clexane
Generieke naam:	Enoxaparine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fragmin
Generieke naam:	Dalteparine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fraxiparine
Generieke naam:	Nadroparine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-08-2014
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
Ander register	ACTRN12609000699268
EudraCT	EUCTR2014-001308-22-NL
CCMO	NL48800.018.14