

Effect van foliumzuursuppletie in de zwangerschap op preeclampsie

Gepubliceerd: 05-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling Het algemene doel is om een **nieuwe pre-eclampsie (PE) preventie strategie te evalueren: 4.0mg (1,0 mg x 4) foliumzuur suppletie versus placebo vanaf de vroege (8 tot 16+6 weken) zwangerschap tot de bevalling. **Secundaire...**

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41628

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FACT

Aandoening

- Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap

Synoniemen aandoening

preeclampsie, zwangerschapsvergiftiging

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: de studie wordt gefinancierd door de Canadian Institute of Health Research (CIHR)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Foliumzuur, preeclampsie, zwangerschap

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PE is de primaire uitkomstmaat.

PE is gedefinieerd als bloeddruk ≥ 160 mmHg bij twee gelegenheden ≥ 4 uur na elkaar en proteïnurie bij vrouwen >20 weken zwangerschap.

of

HELLP (Hemolyse, verhoogde leverenzymen, laag aantal bloedplaatjes) **syndroom

- Hemolyse
- Serum LDH ≥ 600 U / L
- Serum AST ≥ 70 U / L
- Aantal trombocyten $<100 \times 10^9$ / L (Audibert A, et al. 1996, Saphier C et al. 1998.)

of

Gesuperponeerde pre-eclampsie, gedefinieerd als preexistente hypertensie (diagnose vóór de zwangerschap of voor 20 weken zwangerschap) met nieuw ontstane proteïnurie.

Proteïnurie is gedefinieerd als:

- Eiwit in de urine ≥ 300 mg in 24-uurs urine, of
- Bij het ontbreken van 24-uurs collectie, $\geq 2+$ dipstick proteïnurie, of
- Eiwit-creatinine ratio ≥ 30 mg eiwit / mmol (diagnose, evaluatie en behandeling van de zwangerschapshypertensie, JOGC 2008)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn onder andere:

- Maternale sterfte,
- Ernstige PE (PE met convulsies of HELLP of bevalling <34 weken),
- Placenta Abruptio
- Vroeggeboorte,
- Voortijdig breken van de vliezen,
- Duur van ziekenhuisopname tijdens de zwangerschap,
- Intra-uteriene groeivertraging,
- Miskraam,
- Perinatale sterfte,
- Doodgeboorte
- Neonatale sterfte

Neonatale morbiditeit zoals:

- Retinopathie van de prematuur,
- Periventriculaire leukomalacie,
- Early onset sepsis,
- Necrotiserende enterocolitis,
- Intraventriculaire bloeding,
- Beademing,
- Behoefte aan zuurstof na 28 dagen,
- Lengte van het verblijf in Neonatale Intensive Care Unit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pre-eclampsie is een zwangerschapscomplicatie die ten minste 5% van alle zwangerschappen ter wereld treft en heeft ernstige gevolgen voor de gezondheid van deze vrouwen en hun baby's. De enige effectieve behandeling voor pre-eclampsie is het beëindigen van de zwangerschap. Dit kan nodig zijn voor de uitgerekende datum; pre-eclampsie is ook een van de belangrijkste oorzaken van vroeggeboorte en is verantwoordelijk voor 25% van de zeer laag geboortegewicht baby's. Recent onderzoek heeft ook aangetoond dat vrouwen die pre-eclampsie gehad tijdens de zwangerschap meer kans hebben op toekomstige hart- en vaatafwijkingen.

Onlangs hebben sommige studies aangetoond dat suppletie met multivitaminen met foliumzuur geassocieerd worden met een verminderd risico op pre-eclampsie. Deze bevindingen suggereerden ook dat ter voorkoming van pre-eclampsie, een hoge dosis foliumzuur (veel hoger dan de hoeveelheid folaat ontvangen van voedselinname of wat gebruikelijk is tijdens de zwangerschap) nodig is.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Het algemene doel is om een **nieuwe pre-eclampsie (PE) preventie strategie te evalueren: 4.0mg (1,0 mg x 4) foliumzuur suppletie versus placebo vanaf de vroege (8 tot 16+6 weken) zwangerschap tot de bevalling.

Secundaire doelstellingen

Evalueren of het effect van foliumzuur op het PE risico verschilt in de volgende groepen:

- a) zwangerschapsduur bij randomisatie (8-13 en 14-16 weken zwangerschap),
- b) roken,
- c) leeftijd,
- d) voeding en foliumzuursuppletie bij de randomisatie,
- e) therapietrouw (percentage van de gebruikte tabletten), en
- f) Canadese en internationale centra.

Onderzoeksopzet

De studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, fase III, internationale multi-center studie van 4,0 mg foliumzuur suppletie tijdens de zwangerschap voor de preventie van pre-eclampsie bij vrouwen die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van pre-eclampsie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Foliumzuur 1,0 mg of placebo x 4 tabletten per dag oraal. De dosering van foliumzuur is gebaseerd op de maximaal aanvaardbare doseringsschema internationaal en gegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde trials. Een deel van de vrouwen in onze studie zal 0,5 mg foliumzuur routinematig innemen middels een prenataal vitaminesupplement, zoals aanbevolen door hun primaire verloskundige zorgverlener, en de studie vereist niet dat proefpersonen dit veranderen. Dus de werkelijke totale dagelijkse dosering zal tot 4,5 mg foliumzuur in de interventiearm bedragen (4,0 mg van studiebehandeling en 0,5 mg van routinematige suppletie), en tot 0,5 mg foliumzuur per dag in de placebogroep (van routinematige suppletie).

Inschatting van belasting en risico

Vrouwen die deelnemen aan deze studie vullen een dagboek in over hun gebruik van de onderzoeksmedicatie en het gebruik van andere geneesmiddelen.

Foliumzuur is relatief niet-toxisch bij de mens, maar in zeldzame gevallen kan het leiden tot allergische reacties of overgevoelighedsreacties, waaronder roodheid van de huid, huiduitslag en jeuk.

Het is mogelijk dat er geen direct voordeel van deelname aan het onderzoek is. De studie behandeling (foliumzuur 4 mg of placebo) zal misschien niet helpen bij het voorkómen van pre-eclampsie tijdens de zwangerschap. Hoewel er geen garantie is dat de deelnemers er baat bij zullen hebben, kan de opgedane kennis van hun deelname aan dit onderzoek in de toekomst andere zwangere vrouwen met een hoog risico voor het ontwikkelen van pre-eclampsie helpen.

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. De patiënt moet in staat zijn de instructies in het kader van de studie te begrijpen en uit te voeren
2. * 18 jaar
3. Op het moment van randomisatie neemt de patiënt *1 mg foliumzuur per dag in.
4. Levende foetus (gedocumenteerde positieve foetale hartactie voorafgaand aan randomisatie)
5. Zwangerschapsduur tussen 8 en 16+6 weken (zwangerschapsduur wordt berekend op basis van de eerste dag van de laatste menstruatie of echoscopisch onderzoek uitgevoerd vóór 12+6 weken. Indien vroege echo en laatste menstruatiedatum * 7 dagen verschillen, dan schatting op basis van laatste menstruatiedatum; indien meer dan 7 dagen gebruik maken van de vroege echo (onder 12+6 weken)).
6. Patiënt is van plan te bevallen in één van de deelnemende ziekenhuizen.
7. Zwangere patiënten moeten aan tenminste één van de volgende risicofactoren voor preeclampsie voldoen:
 - a) Reeds bestaande hypertensie (diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg bij twee afzonderlijke gelegenheden of tenminste vier uur na elkaar voorafgaand aan de randomisatie, of gebruik van antihypertensiva tijdens de zwangerschap voorafgaand aan de randomisatie)
 - b) preexistente diabetes (type I of II)
 - c) tweelingzwangerschap
 - d) voorgeschiedenis van preeclampsie in een eerdere zwangerschap
 - e) BMI > 35 kg/m² binnen drie maanden voorafgaand aan de huidige zwangerschap of tijdens het eerste trimester van de zwangerschap

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een klinisch significante ziekte of aandoening die een contraindicatie vormt voor foliumzuursuppletie tot 5 mg per dag gedurende de duur van de zwangerschap
2. Ernstige foetale afwijking of foetale sterfte
3. Voorgeschiedenis van medische complicaties, waaronder:
 - a) nierziekte met veranderde nierfunctie,
 - b) epilepsie,
 - c) kanker of
 - d) gebruik van foliumzuur antagonisten zoals valproïnezuur
4. Patiënt die momenteel is ingeschreven bij of heeft deelgenomen aan een andere klinische studie of aan wie een experimenteel geneesmiddel binnen 3 maanden is toegediend na de datum van randomisatie (tenzij goedgekeurd door de Trial Coördinatie Centrum)
5. Bekende aanwezigheid van:
 - a) Alcoholmisbruik (* 2 glazen per dag) of afhankelijkheid van alcohol
 - b) drugs / middelengebruik en / of afhankelijkheid
6. Bekende overgevoeligheid voor foliumzuur
7. Meerlingzwangerschap (drieling of meer)
8. Deelname aan dit onderzoek in een eerdere zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2015
Soort:	Amendement
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

EudraCT

ISRCTN

CCMO

ID

EUCTR2012-001918-42-NL

ISRCTN23781770

NL41914.018.14