

# Effect van donor moedermelk op ernstige infecties en mortaliteit in VLBW kinderen (kinderen met een zeer laag geboorte gewicht), een dubbel-blind en gerandomiseerd onderzoek

Gepubliceerd: 04-01-2012 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Vaststellen of donormelk, gedurende de 1e tien levensdagen van VLBW kinderen, gunstige effecten heeft vergeleken met kunstvoeding voor prematuren. Zowel donormelk als kunstvoeding zullen gegeven worden als aanvulling op (eventuele) eigen moedermelk....

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39540

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

vroege voeding studie

### Aandoening

- Maagdarmselinfecties
- Bacteriële infectieziekten
- Voedselintolerantiesyndromen

### Synoniemen aandoening

infecties

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Academisch Medisch Centrum; Amsterdam

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** donor moedermelk, kinderen met zeer laag geboortegewicht, moedermelkbank, voeding

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- Gecombineerde incidentie van ernstige infecties, NEC en sterfte

Amendement ESS:

- Botdichtheid op de atermen leeftijd gemeten met DXA scan, deze DXA scan wordt alleen gemaakt van kinderen opgenomen in VUmc en in het UMCN.

Amendement Adrenocortical function:

- Productie van cortisol op een leeftijd van 10 en 30 dagen.
- Fysiologische respons (saturatie, hartactie, ademprequentie) tijdens een stimulus van 35 dB (ALGO test).

Beiden worden alleen onderzocht bij kinderen opgenomen in VUmc.

Amendement Body Composition:

- Lichaamssamenstelling op de gecorrigeerde leeftijd van 1, 2 en 5 jaar met air displacement plethysmography (ADP) en Deuterium Dilution.
- Relatie tussen het moment van introduceren van bijvoeding en samenstelling van bijvoeding en lichaamssamenstelling.

Deze testen worden alleen gedaan bij kinderen opgenomen in VUmc en het AMC.

### **Secundaire uitkomstmaten**

- Samenstelling van fecale microbiota
- Aantal dagen totdat totale enterale voeding is bereikt
- Aantal dagen TPN (totaal parenterale voeding)
- Groeisnelheid gedurende de opname op de NICU en op 2 jarige gecorrigeerde leeftijd
- Botdichtheid dmv echo (in subgroep)
- Cognitieve, motorische en taal ontwikkeling op 2 jarige gecorrigeerde leeftijd (d.m.v. Bayley Scales of Infant Development III test, BSID III)

#### **Amendement ESS:**

- Botdichtheid gemeten met SOS (sound of speed, echo) tijdens de opname en op de atermen leeftijd
- Incidentie van voedingsintolerantie (harde ontlasting, maagretentie, etc)
- Incidentie van nephrocalcinosis
- Calcium en fosfaat homeostase (gemeten in bloed en urine)

#### **Amendement Adrenocortical Function:**

- Cortisol op 2 jarige leeftijd (gemeten in urine).

#### **Amendement Body Composition:**

- Relatie tussen het moment van introduceren van bijvoeding en samenstelling van

bijvoeding en het ontwikkelen van een (voedsel)allergie.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Een gebrek aan enterale voeding resulteert in atrofie van de darm, mogelijk veroorzaakt dit een toegenomen bacteriële translocatie en maakt dit VLBW (very low birth weight, zeer laag geboorte gewicht) kinderen vatbaarder voor sepsis. Volgens huidige voedingsprotocollen op de NICU's wordt minimale enterale voeding gestart binnen 6 uur na de geboorte. Na een premature bevalling komt de borstvoeding vaak later op gang, waardoor VLBW kinderen tijdens de eerste levensdagen vaak kunstvoeding (voor pretermen) als voeding krijgen. Eigen moedermelk heeft echter de voorkeur als voeding voor VLBW kinderen, omdat dit de incidentie van sepsis en NEC (Necrotiserende enterocolitis) reduceert. Wanneer eigen moedermelk niet beschikbaar is gedurende deze periode, zou donormelk voordelen kunnen bieden boven kunstvoeding. Onze hypothese is dat wanneer VLBW kinderen gedurende de 1e tien levensdagen voeding krijgen die volledig is gebaseerd op moedermelk dit zal resulteren in een afname van ernstige infecties, necrotiserende enterocolitis en neonatale sterfte.

#### Amendement ESS:

Zowel donormelk als melk van de eigen moeder bevatten voor prematuren onvoldoende mineralen voor een gezonde bopbouw. Extra mineralen worden toegevoegd aan de voeding doormiddel van \*moedermelkverrijker\* (Engels: Breast Milk Fortifier, BMF). Er wordt niet direct na de geboorte gestart met het toevoegen van BMF aan de voeding: men neemt aan dat voeding met BMF minder goed verdragen zou kunnen worden dan moedermelk alleen. Te lang wachten met BMF toedienen leidt echter tot onvoldoende bopbouw. Het is niet bekend wanneer het beste gestart kan worden met het verrijken van moedermelk: goede gerandomiseerde studies die verschillende voedingsregimes onderzoeken ontbreken. Dientengevolge lopen de momenten waarop er gestart wordt met BMF enorm uiteen tussen de verschillende NICU's in Nederland. Sinds enkele jaren wordt er in het UMC St. Radboud (Nijmegen) gestart met het toevoegen van BMF zodra een kind 50 ml voeding per dag verdraagt, gemiddeld rond dag 4 - 5 (\*vroege suppletie\*). Kinderen die deelnemen aan de Early Nutrition Study (ENS) krijgen vanaf de tiende levensdag BMF aan hun voeding toegevoegd (\*late suppletie\*). In deze studie worden de effecten van de beide voedingsregimes geëvalueerd.

#### Amendement Adrenocortical function:

Prematuriteit gaat, met name in jongens, gepaard met een vergroot risico op morbiditeit en mortaliteit. Het voeden van een prematuur geboren kind met eigen

moedermelk lijkt, wederom vooral bij jongens, te resulteren in een verbeterde neurologische en cardiovasculaire ontwikkeling. Een mogelijke verklaring voor deze geslachtsgerelateerde associaties kan liggen in een verschil in adrenocorticale functie tussen jongens en meisjes. Adrenocorticale insufficiëntie is een veelvoorkomend probleem bij pasgeboren prematuren. Het wordt gevolgd door een snelle aanpassing van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as in de 2e week na geboorte. De grootste verbetering van de adrenocorticale functie treedt daarbij op in de meest zieke kinderen. Een geslachtsgerelateerd verschil in productie en metabolisme van cortisol is aangetoond, maar data in prematuur geboren kinderen is schaars. Onze hypothese is dat voeding met volledig humane melk de productie en het metabolisme van cortisol beïnvloedt en dat deze invloed verschilt tussen jongens en meisjes.

Kinderen die deelnemen aan de Early Nutrition Study krijgen ofwel donormelk als aanvulling op eventuele eigen moedermelk ofwel kunstvoeding. Daardoor is het mogelijk te onderzoeken of de stressrespons van kinderen die volledig gevoed worden met humane melk anders is ten opzichte van kinderen die (deels) gevoed worden met kunstvoeding.

#### **Amendment Body Composition:**

Voeding tijdens het eerste levensjaar heeft invloed op de samenstelling van het lichaam. De hoeveelheid vetmassa en vetvrije massa zegt iets over het risico op het ontwikkelen van overgewicht en obesitas op latere leeftijd. Het is mogelijk dat zelfs de voeding in de eerste levensdagen dit proces beïnvloedt. Onze hypothese is dat voeding die volledig bestaat uit humane melk een positieve invloed heeft op de samenstelling van het lichaam van kinderen die prematuur geboren zijn. Kinderen die deelnemen aan de Early Nutrition Study krijgen ofwel donormelk als aanvulling op eventuele eigen moedermelk ofwel kunstvoeding. Daardoor is het mogelijk te onderzoeken of lichaamssamenstelling van kinderen die volledig gevoed worden met humane melk anders is ten opzicht van kinderen die (deels) gevoed worden met kunstvoeding.

De introductie van bijvoeding vormt een belangrijke verandering in dieet en is geassocieerd met grote veranderingen in de intake van zowel macronutrienten als micronutrienten. Het is van belang te overwegen of bijvoeding van invloed is op het risico op overgewicht. Niet alleen de samenstelling, maar ook het moment van introduceren van bijvoeding lijkt een effect te hebben op gezondheid op lange termijn. Kinderen die voor de leeftijd van 15 weken bijvoeding krijgen zijn op 7 jarige leeftijd zwaarder dan kinderen die pas na 15 weken bijvoeding kregen. De lange termijn consequenties van vroege introductie van bijvoeding en het effect daarvan op lichaamssamenstelling en het ontwikkelen van (voedsel)allergie is onbekend. In deze studie zullen deze consequenties en effecten worden geëvalueerd.

#### **Doel van het onderzoek**

Vaststellen of donormelk, gedurende de 1e tien levensdagen van VLBW kinderen, gunstige effecten heeft vergeleken met kunstvoeding voor prematuren. Zowel donormelk als kunstvoeding zullen gegeven worden als aanvulling op (eventuele)

eigen moedermelk.

We zullen hierbij kijken naar de reductie van periodes met infectie en sterfte.

Amendement ESS: Evaluatie van de effecten van het toevoegen van BMF 'vroeg' na de geboorte (dag 4-5) of 'laat' (na dag 10) op de botontwikkeling en tolerantie van enterale voeding.

Amendement Adrenocortical Function: Vaststellen of de stressrespons van kinderen die volledig gevoed worden met humane melk anders is in vergelijking met kinderen die (deels) gevoed worden met kunstvoeding en of dit verschil geslachtsgerelateerd is.

Amendement Body Composition: Vaststellen of lichaamssamenstelling van kinderen die volledig gevoed worden met humane melk anders is in vergelijking met kinderen die (deels) gevoed worden met kunstvoeding. Tevens vaststellen of het moment van starten met en de samenstelling van bijvoeding invloed heeft op lichaamssamenstelling en op het ontwikkelen van een (voedsel)allergie.

## **Onderzoeksopzet**

Dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek. De Early Supplementation Study (de add-on studie uitgevoerd in Nijmegen) betreft een niet geblindeerd onderzoek.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Wanneer eigen moedermelk niet voldoende beschikbaar is, zullen de kinderen die gerandomiseerd zijn in de interventiegroep (groep A) donor melk krijgen als aanvulling op de eigen moedermelk. Kinderen die gerandomiseerd zijn in de controlegroep (groep B) zullen de standaard voeding krijgen, namelijk kunstvoeding voor prematuren. Amendement ESS: Deelnemers uit Nijmegen kunnen ook gerandomiseerd worden voor deelname in groep C. Deze groep zal voeding krijgen volgens het huidige voedingsprotocol in Nijmegen. Het verschil met deelnemers uit de ENS is dat deze kinderen al vanaf het moment dat zij 50 ml voeding tolereren (rond dag 4-5) BMF bij de voeding krijgen. Amendement Adrenocortical function: Interventie ongewijzigd. Amendement Body Composition: Interventie ongewijzigd.

## **Inschatting van belasting en risico**

Alle parameters die we als primaire en secundaire uitkomstmaten willen vaststellen zijn onderdeel van de standaard zorg op de NICU, er zullen dus geen handelingen speciaal voor het onderzoek worden verricht. Ook de BSID III test en het meten van de groei zijn standaard onderdeel van het follow-up bezoek op 2 jarige gecorrigeerde leeftijd.

Alleen voor het vaststellen van de fecale microbiota is ontlasting nodig, welke uit de luier van het kind gehaald zal worden. Het kind zal hier niets van merken.

Toediening van gepasteuriseerde donormelk aan VLBW kinderen is veilig gebleken

met betrekking tot de overdracht van infectieziektes. De donoren worden voor donatie uitgebreid gescreend.

De hoeveelheid voedingsstoffen zal door analyse van de melk bepaald worden; bij ieder flesje donormelk zal dit bepaald worden door een sample van het flesje te analyseren in een melk-analyser.

De voordelen van eigen moedermelk zijn duidelijk beschreven in de literatuur. Er zijn diverse redenen om te veronderstellen dat gepasteuriseerde donormelk soortgelijke effecten biedt. Daarom is het mogelijk dat kinderen die met donormelk gevoed worden, voordeel zullen hebben van deze interventie.

#### Amendement ESS:

Om de botdichtheid te bepalen zal er eenmalig op de atermen leeftijd een DXA scan gemaakt worden van de deelnemers uit het UMC St. Radboud en het VUmc. Voor het onderzoek zal het kind na de voeding op een soort tafel gelegd worden, net als bij een Röntgen onderzoek. Meestal vallen kinderen dan in slaap en zullen zij niets merken van het onderzoek. De duur van het onderzoek zelf is minder dan een kwartier.

In het St. Radboud Nijmegen wordt 7 maal een Speed of Sound (echo) meting gedaan om de botmineralisatie te vervolgen. Deze meting is niet pijnlijk en wordt aansluitend aan de zorg gedaan zodat de kinderen hier niet extra voor gestoord hoeven te worden. In het VUmc horen deze metingen tot de standaard zorg.

Bij de kinderen opgenomen op de NICU van het St. Radboud wordt eenmalig een echo van de nieren gemaakt om vast te stellen of er sprake is van nephrocalcinosis. Deze meting is niet pijnlijk.

#### Amendement Adrenocortical Function:

Voor het bepalen van cortisol zal op dag 10 en dag 30 urine worden verzameld met behulp van absorberende gaasjes in de luier. Dit is niet-invasief, pijnlijk en veilig. De ALGO test en het registreren van fysiologische parameters is standaard zorg.

#### Amendement Body Composition:

Om de lichaamssamenstelling te meten wordt gebruik gemaakt van air displacement plethysmography (ADP) en Deuterium Dilution. ADP wordt verricht met behulp van Pea Pod en Bod Pod. Kinderen liggen hierbij op een onderzoekstafel of zitten op een stoel in het apparaat. De metingen zijn non-invasief, niet pijnlijk en duren minder dan 10 minuten.

Voor Deuterium Dilution krijgt het kind in totaal 3 maal 3ml  $2H_2O$  / kg oraal toegediend. Na iedere toediening zal 6 maal een sputum sample worden afgenomen met behulp van een swab. Dit is pijnlijk. De toediening van  $2H_2O$  is veilig en niet invasief.

## Contactpersonen

### Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117  
Amsterdam 1081 HV  
NL

### Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117  
Amsterdam 1081 HV  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

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

geboortegewicht < 1500 gram

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

- Kind van moeder met drugs en/of alcohol misbruik tijdens de zwangerschap
- ernstige congenitale of geboorte afwijkingen

- verwachte congenitale infectie
- perinatale asfyxie met (navelstrengbloed of 1e neonatale bloed) pH < 7.0
- toediening van koemelkproduct voor randomisatie

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Dubbelblind            |
| Controle:        | Actieve controle groep |
| Doel:            | Anders                 |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 30-03-2012            |
| Aantal proefpersonen:   | 396                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-01-2012         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 23-11-2012         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-05-2013         |
| Soort:              | Amendement         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-04-2014         |
| 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

ID: 24223

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

### In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL37296.029.11 |
| OMON     | NL-OMON24223   |