

De PEPaNIC lange termijn vervolg studie: neurocognitieve ontwikkelingsachterstand na kritiek zijn op de kinderleeftijd: Rol van beïnvloedbare epigenetische veranderingen

Gepubliceerd: 04-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

We onderzoeken of, in vergelijking met de huidige praktijk van agressieve nutritionele ondersteuning, het tolereren van calorie-tekorten vroeg tijdens kritieke ziekte bij ernstig zieke kinderen langdurige "carry-over"-effecten heeft, door...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44273

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PEPaNIC Follow-up

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

kritiek ziek zijn / slecht gevoed

Aandoening

Kinderen die kritiek ziek zijn geweest en behandeld op Intensive Care

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Sophia Research Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: calorie-restrictie, epigenetica, Intensieve zorg, lange-termijn neurocognitieve uitkomst

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van de PEPaNIC lange termijn studie is om de lange termijn neurocognitieve uitkomst te bepalen (meer specifiek de IQ-scores, motor en uitvoerende functie) van kritieke ziekte en het effect van kunstmatige voeding bij kritieke ziekte bij kinderen.

Secundaire uitkomstmaten

het effect te bepalen op:

- antropometrie (lengte, gewicht, arm-been omtrek)
- neuro-endocriene assen (haren, bloed)
- epigenetische modificaties (witte bloedcellen / speeksel / mucosale wattenstaafje)
- gezondheidseconomisch; bijv. gezondheidszorg consumpties, CUA etc.
- uithoudingsvermogen/activiteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zelfs na ontslag uit het ziekenhuis lijden kritiek zieke kinderen vaak nog jaren aan een verminderde neurocognitieve ontwikkeling en verminderde kwaliteit van leven. Deze "erfenis" van kritieke ziekte brengt **een enorme last voor de patiënt, hun familie, de gezondheidszorg en de maatschappij in het algemeen. Verschillende strategieën voor voeding ondersteuning (tolereren calorie tekorten versus agressief voeding ondersteuning in de kinder intensive care) kan een rol spelen in deze erfenis van kritieke ziekte. Te hoge bloedglucose waarden bij kritiek zieke kinderen terug brengen naar normale waarden is onlangs gebleken ook de (neurocognitieve) prognose te verbeteren, zelfs 4 jaar na IC opname. Deze strakke controle van de bloedglucose geeft een vasten reactie in bepaalde hormonale assen, die betrekking hadden op deze betere uitkomst. Calorische restrictie in de acute fase van kritieke ziekte door het uitstellen van de toediening van parenterale voeding verminderde morbiditeit bij ernstig zieke volwassenen op de IC. We voeren momenteel een grote gerandomiseerde gecontroleerde studie uit (pediatrische Vroege versus late parenterale voeding in kritieke ziekte - PEPaNIC: CCMO projectnr: NL38772.000.12). Een onderzoek naar de korte termijn effecten van deze verschillende voeding ondersteuning strategieën. Echter, stofwisseling en voeding zijn betrokken bij de regulatie van epigenetische veranderingen. Of calorie restrictie, een metabole interventie, een langdurig "carry-over" effect heeft door deze epigenetische veranderingen, waardoor een meer gunstige langdurige neurocognitieve effect ontstaat, is niet bekend.

Doel van het onderzoek

We onderzoeken of, in vergelijking met de huidige praktijk van agressieve nutritionele ondersteuning, het tolereren van calorie-tekorten vroeg tijdens kritieke ziekte bij ernstig zieke kinderen langdurige "carry-over"-effecten heeft, door epigenetische veranderingen, dat op lange termijn (neurocognitieve) resultaten verbetert. Het primaire doel van de PEPaNIC follow-up studie is om de lange termijn neurocognitieve effecten (meer specifiek de IQ-scores, motorische en uitvoerende functies) te bepalen van kritieke ziekte en het effect van voeding hierop.

De doelstellingen binnen het tijdsbestek van dit project te bereiken zijn de volgende:

- * Het uitvoeren van een goed ontworpen multi-center studie (lange termijn studie) naar de gevolgen van vroege versus late parenterale voeding op de neurocognitieve effecten van ernstig zieke kinderen.
- * Het identificeren van patiëntenpopulaties die baat zouden hebben voor de lange termijn poliklinische follow-up en zorg en in huidige traditionele follow-up programma's niet zijn opgenomen.
- * Volgen, longitudinaal, van gezonde controle kinderen parallel aan en samen met de ernstig zieke kinderen om op betrouwbare wijze de "carry-over" effecten van kritieke ziekte te beoordelen in vergelijking met normale veroudering over een soortgelijk tijdsbestek bij gezonde kinderen.
- * Karakterisering van de 'vasten' reactie op het metabole profiel en de neuro-endocriene assen en in kaart brengen van de epigenetische wijzigingen van

ernstig zieke kinderen.

Onderzoeksopzet

De primaire focus van de PEPaNIC follow-up studie is neurocognitieve ontwikkeling, en meer specifiek de IQ-scores, motorische coördinatie, aandacht en executieve functie, op 2 en 4 jaar na opname in de studie, in vergelijking met matchende gezonde proefpersonen.

We zullen gezonde kinderen vergelijken met de gehele groep van kinderen die in PEPaNIC deelnamen, als een weerspiegeling van een pediatrische ICU populatie. De PEPaNIC populatie is zeer heterogeen, zowel in de diagnose, leeftijd en de ernst van de ziekte, waardoor het representatief is voor een algemene PICU populatie. Ook zullen we de patiënten analyseren op basis van hun randomisatie toewijzing van "vroeg parenterale voeding" met "late parenterale voeding" in de PEPaNIC studie.

De kinderen zullen een neurocognitieve test ondergaan (zie tabel 1 van protocol) en samen met hun ouders worden gevraagd health related Quality of Life questionnaires in te vullen.

Daarnaast zullen we doorgaan met biologische monsters (bloed, urine, haar, buccale swaps) tijdens deze follow-up bezoeken, vergelijkbaar met die reeds genomen tijdens de klinische PEPaNIC studie. Deze metingen zal zich richten op de metabole markers en de belangrijkste hormoon assen. Daarnaast zal de aanwezigheid van genetische variatie, de lengte van telomeren en epigenetische modificaties (histonmodificatie, DNA-methylatie, micro-RNA's) in de witte bloedcellen en mucosa worden onderzocht en gevalideerd voor functionele relevantie met gebruik van mRNA arrays. Om de gevolgen van kritieke ziekte op het uithoudingsvermogen/activiteit te onderzoeken, zullen we een wandeltest afnemen en de kinderen thuis een activiteitenmeter laten dragen gedurende enkele dagen.

Inschatting van belasting en risico

Het verwachte risico wordt verwaarloosbaar geacht omdat het alleen het uitvoeren van vragenlijsten en tests betreft en de eventuele bloedafname afzonderlijk toestemming gevraagd zal worden.

De belasting wordt als matig geschat, en omvat met name de tijdsduur van een halve dag van vragenlijsten en neuropsychologische tests in de polikliniek. Een extra verhoging van deze belasting zijn de laboratoriumtests. Hiervoor zullen we daarom afzonderlijk toestemming vragen op de verschillende tijdstippen bij de 2 en 4 jaar follow-up. Voor patiënten die reeds participeren in de reeds bestaande klinische follow-up programma's zal de belasting minder zijn omdat deze follow-up parallel hieraan verloopt en ze al gevraagd zijn om naar de polikliniek te komen.

Behalve de belasting is er ook een voordeel. De lange-termijn follow up zal worden gehouden in het kader van reeds georganiseerde follow-up poliklinieken en die zijn ontwikkeld om kinderen en hun ouders te helpen om fysiek, emotioneel en sociaal sneller te herstellen na IC opnames. Naast de wetenschappelijke rol van onze follow-up is dit een klinisch voordeel welke beschikbaar is voor alle deelnemers, niet alleen degenen die traditioneel deel uitmaken van een bestaande follow-up programma. Voor de gezonde controlepersonen is er geen duidelijk voordeel anders dan een (neuro) psychologische en fysieke evaluatie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De kinderen die deelnemen aan de PEPaNIC onderzoek komen allemaal in aanmerking voor de lange termijn studie.

Gezonde controles zullen demografisch (vooral leeftijd, geslacht en etniciteit) afgestemd worden op de PEPaNIC studie deelnemers.

De inclusiecriteria voor de gezonde controles als groep zijn:

- * Zelfde geslachtsverdeling als PEPaNIC studie deelnemers
- * Zelfde leeftijdsverdeling als PEPaNIC studie deelnemers
- * Zelfde Sociaal-economische achtergrond

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen exclusie criteria, afgezien van 'geen toestemming', zijn van toepassing op de PEPaNIC patiënten.

De exclusie criteria voor de gezonde controles zijn:

- * Geschiedenis van neonatale of pediatrie intensive care opname
- * Geschiedenis van parenterale voeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 29-09-2014
Aantal proefpersonen: 885
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-09-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-04-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-06-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-06-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
ClinicalTrials.gov	NCT01536275
CCMO	NL49708.078.14