

Een gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen in meerdere landen naar de effecten van flesvoeding met gedeeltelijk gehydrolyseerde eiwitten bij gezonde, pasgeboren, voldragen kinderen op groei, algemene gezondheid en verdraagbaarheid

Gepubliceerd: 01-09-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Onderzoeken van de effecten van flesvoeding gebaseerd op partieel gehydrolyseerde proteïne (pHP-flesvoeding) bij gezonde atermen zuigelingen tot een leeftijd van 17 weken oud op de groei, bloedparameters, veiligheid en gastro-intestinale (GI)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45527

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TENUTO

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Gewichtstoename

Aandoening

Growth, Weight gain

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nutricia Research

Overige ondersteuning: Nutricia Research BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gewichtstoename, gezonde zuigeling, groei, zuigelingenvoeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstparameter in dit onderzoek is gewichtstoename in grammen per dag vanaf baseline tot een leeftijd van 17 weken.

Secundaire uitkomstmaten

Toename vanaf baseline tot een leeftijd van 17 weken van

- * Lengte in liggende positie (mm/dag)
- * Hoofdomtrek (mm/dag)
- * Omtrek midden van bovenarm (mm/dag)

Z-scores van antropometrische parameters bij een leeftijd van 17 weken :

- * Gewicht voor de leeftijd
- * Gewicht voor de lengte
- * Lengte voor de leeftijd
- * Body-mass index (BMI) voor de leeftijd

- * Hoofdomtrek voor de leeftijd
- * Omtrek midden van bovenarm voor de leeftijd vanaf een leeftijd van 13 weken

Bloedparameters beoordeeld bij een leeftijd van 17 weken :

- * Albumine
- * Mineralenmarkers in serum: calcium, fosfor, ijzer en magnesium
- * Blood Urea Nitrogen

Deze parameters worden alleen gemeten in het bloed van zuigelingen met ouders die aanvullend toestemming hebben gegeven voor de afname van bloed.

Veiligheidsparameters vanaf baseline tot een leeftijd van 17 weken, gemeten op basis van:

- * Aantal, type en ernst van (ernstige) bijwerkingen en mogelijk verband met het onderzoeksproduct
- * Gebruik van (co-)medicatie

Gastro-intestinale tolerantieparameters vanaf baseline tot een leeftijd van 17 weken, waaronder:

- * Aantal en ernst van gastro-intestinale klachten:
 - Regurgitatie (terugstromen van de melk in de mond zonder uitoefening van kracht)
 - Braken (terugstromen van de melk in de mond met uitoefening van kracht)
- * Frequentie van de ontlasting
- * Samenstelling van de ontlasting

* Optreden van diarree

* Optreden van constipatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is algemeen geaccepteerd dat borstvoeding de beste voeding is voor pasgeboren kinderen. Daarom is exclusieve borstvoeding de voorkeursvoeding voor alle pasgeboren kinderen. De WHO adviseert daarom exclusief borstvoeding te geven tot een leeftijd van minimaal 6 maanden. Moedermelk bevat alle voedingstoffen die nodig zijn voor een gezonde groei en ontwikkeling van pasgeboren kinderen. Daarnaast bevat moedermelk bioactieve componenten die een gunstige werking hebben op de gezondheid van de darmen, op de microben in het maag-darmkanaal en op de ontwikkeling van het immuun systeem.

Als een moeder niet in staat is haar kind borstvoeding te geven of er zelf voor kiest om geen borstvoeding te geven, dan wordt flesvoeding-die zoveel mogelijk lijkt op borstvoeding- gezien als het beste alternatief. Onderzoek is er op gericht om de samenstelling van de flesvoeding zoveel mogelijk te laten overeenkomen met de samenstelling van borstvoeding, maar vooral ook op het bereiken van dezelfde functionele effecten die worden gezien in kinderen die borstvoeding krijgen. Eén van de belangrijkste functionele effecten van borstvoeding is dat het kinderen beschermt tegen het ontstaan van allergieën. Op basis van deze informatie is er de afgelopen decennia veel onderzoek gedaan om flesvoeding te ontwikkelen die kinderen beschermt tegen allergieën met een belangrijke rol voor gehydrolyseerde eiwitten. In flesvoeding met (gedeeltelijk) gehydrolyseerde eiwitten, is het koemelk eiwit enzymatisch gefragmenteerd met als doel de eiwitgrootte, en de kans op een allergische reactie, te verkleinen.

De huidige richtlijnen bevelen het gebruik van flesvoeding met gedeeltelijk gehydrolyseerde eiwitten aan gedurende de eerste 4 * 6 maanden na geboorte indien borstvoeding niet voldoende is of niet mogelijk. Dit advies geldt voor kinderen die een risico lopen op allergieën, dat wil zeggen die op basis van familiegeschiedenis allergieën zouden kunnen ontwikkelen. Het gebruik van de gedeeltelijk gehydrolyseerde eiwitten wordt aangeraden omdat kleinere melkeiwit deeltjes sneller als onschadelijk worden gezien door het immuun systeem. Het preventieve effect van gehydrolyseerde eiwitten op de ontwikkeling van allergieën wordt in een recente meta-analyse betwist. Dit geeft aan dat het effect van gedeeltelijk gehydrolyseerde eiwitten op de ontwikkeling van allergieën beter begrip vereist op de periode van blootstelling, de doelpopulatie en uitkomst parameter, om te bepalen of het geringe effect van

gedeeltelijk gehydrolyseerde eiwitten in flesvoeding op het vóórkomen van allergieën bevestigd kan worden.

Naast de behoefte om meer kennis op te doen over het risico reducerende effect van gehydrolyseerde eiwitten op allergieën, is het ook essentieel om te garanderen dat kinderen op deze flesvoeding gezond groeien en voldoende voedingsstoffen opnemen. Te meer, omdat er grote verschillen bestaan in de samenstelling van de gehydrolyseerde flesvoeding als het gaat om de bron van de macronutriënten en (eiwit)hoeveelheden. De inname van gehydrolyseerde flesvoeding ten opzichte van flesvoeding met intacte eiwitten wordt mogelijk verder beïnvloed door smaakverschillen en grote hoeveelheden vrije aminozuren waarvan sommigen het verzadigingsgevoel beïnvloeden.

Tot dusver heeft onderzoek geen bewijs opgeleverd van een lange termijn effect op groei of lichaamscompositie bij gebruik van gedeeltelijk gehydrolyseerde formules in gezonde pasgeborenen zonder familie risico op allergieën. De GINI studie geeft echter wel een indicatie van een tragere BMI ontwikkeling in gezonde kinderen, met een familie risico op allergieën, die extensief gehydrolyseerde caseïne eiwit flesvoeding kregen gedurende het eerst jaar ten opzichte van kinderen die extensief of gedeeltelijk flesvoeding met gehydrolyseerd wei eiwit, koemelk flesvoeding of borstvoeding kregen.

Of de gedeeltelijk of extensief gehydrolyseerde flesvoedingen in de Nutricia portfolio een effect hebben op gezonde groei werd onder andere onderzocht door het effect van hoeveelheden eiwit te vergelijken (Giraffe, intern rapport), en door het effect van de toevoeging van synbiotica aan extensief gehydrolyseerde eiwit formules te onderzoeken. Beide onderzoeken toonden aan dat de producten veilig waren, goed verdragen werden en adequate groei vertoonden ten opzicht van de WHO groeicurves in kinderen die gevoed werden met (extensief) gehydrolyseerde eiwit flesvoeding.

Echter, een directe vergelijking van de effecten op groei en veiligheid van gedeeltelijk gehydrolyseerd eiwit flesvoeding ten opzichte van intacte eiwit flesvoeding en borstvoeding is niet gedaan.

Het primaire doel van de huidige studie is daarom om veiligheid en adequate opname van voedingsstoffen te evalueren van flesvoeding met gehydrolyseerde eiwitten ten opzichte van een flesvoeding met intacte eiwitten en borstvoeding, als referentie, op de groei van de deelnemers tot 17 weken.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken van de effecten van flesvoeding gebaseerd op partieel gehydrolyseerde proteïne (pHP-flesvoeding) bij gezonde atermen zuigelingen tot een leeftijd van 17 weken oud op de groei, bloedparameters, veiligheid en gastro-intestinale (GI) tolerantie vergeleken met standaard flesvoeding.

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het onderzoeken of gewichtstoename per dag vanaf baseline tot de leeftijd van 17 weken bij zuigelingen die partieel gehydrolyseerde eiwitten krijgen (testproduct) equivalent is met zuigelingen die intacte eiwitten krijgen (controleproduct).

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Onderzoeken of gewichtstoename per dag bij zuigelingen die flesvoeding krijgen met partieel gehydrolyseerde eiwitten equivalent is met zuigelingen die moedermelk krijgen, vanaf baseline tot de leeftijd van 17 weken;
- * Onderzoeken of andere groeiparameters (lengte in liggende positie, hoofdomtrek, omtrek midden van bovenarm) bij zuigelingen die flesvoeding krijgen met partieel gehydrolyseerde eiwitten equivalent is met zuigelingen die flesvoeding krijgen met intacte eiwitten of zuigelingen die moedermelk krijgen, vanaf baseline tot de leeftijd van 17 weken;
- * Onderzoeken of andere groeiparameters met z-scores (gewicht voor de leeftijd, gewicht voor de lengte, lengte voor de leeftijd, BMI voor de leeftijd, hoofdomtrek voor de leeftijd, omtrek midden van bovenarm) bij zuigelingen die flesvoeding krijgen met partieel gehydrolyseerde eiwitten equivalent is met zuigelingen die flesvoeding krijgen met intacte eiwitten of zuigelingen die moedermelk krijgen, bij een leeftijd van 17 weken;
- * Onderzoeken van het effect op bloedparameters bij zuigelingen die flesvoeding krijgen met partieel gehydrolyseerde eiwitten vergeleken met zuigelingen die flesvoeding krijgen met intacte eiwitten of zuigelingen die moedermelk krijgen, bij een leeftijd van 17 weken;
- * Beoordelen van het effect op de veiligheid bij zuigelingen die flesvoeding krijgen met partieel gehydrolyseerde eiwitten vergeleken met zuigelingen die flesvoeding krijgen met intacte eiwitten of zuigelingen die moedermelk krijgen, vanaf baseline tot de leeftijd van 17 weken;
- * Beoordelen van het effect op de gastro-intestinale tolerantie bij zuigelingen die flesvoeding krijgen met partieel gehydrolyseerde eiwitten vergeleken met zuigelingen die flesvoeding krijgen met intacte eiwitten of zuigelingen die moedermelk krijgen, vanaf baseline tot de leeftijd van 17 weken.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, gecontroleerd, dubbelblind fase IIb-onderzoek met parallelle groepen in meerdere landen.

Het onderzoek omvat 2 groepen met flesvoeding, te weten:

- * Testproduct: flesvoeding gebaseerd op partieel gehydrolyseerde 100 procent weiproteïne met scGOS/lcFOS (kortketenige galacto- en langketenige fructo-oligosacchariden).

- * Controleproduct: flesvoeding gebaseerd op intact koemelkeiwit (wei-caseïneverhouding 60:40) met scGOS/lcFOS.

Daarnaast wordt er een groep met borstvoeding toegevoegd die fungeert als referentiegroep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nadat de ouder(s)/wettelijke voogd(en) zijn geïnformeerd over de studie en het toestemmingsformulier hebben getekend, mogen zuigelingen aan het onderzoek deelnemen. Zuigelingen van wie de moeder van plan is om haar zuigeling tot aan de leeftijd van 17

weken borstvoeding te geven kunnen deelnemen in de referentiegroep met borstvoeding. Zuigelingen van wie de moeder van plan is om haar zuigeling vanaf een leeftijd van ten hoogste 14 dagen uitsluitend flesvoeding te geven, kunnen worden gerandomiseerd naar één van de groepen met flesvoeding. Voordat zuigelingen daadwerkelijk mogen deelnemen aan het onderzoek worden de in- en exclusie criteria gecheckt. Als ze hieraan voldoen kunnen ze daadwerkelijk deelnemen. Bij een maximumleeftijd van 14 dagen hebben alle zuigelingen een screenings-/randomisatiebezoek (bezoek 1), gevolgd door vier follow-upbezoeken als de zuigeling 4 (bezoek 2), 8 (bezoek 3), 13 (bezoek 4) en 17 weken oud is (bezoek 5). Wanneer de zuigelingen 19 weken oud zijn, belt de onderzoeker naar de ouders van alle deelnemende zuigelingen voor een check op bijv. veiligheid en openstaande kwesties, bijwerkingen of het beloop bij de overstap op een commercieel product. Gedurende de zeven dagen voorafgaand aan bezoek 2, 3, 4 en 5 worden de ouder(s)/verzorger(s) van alle zuigelingen verzocht om dagelijks een elektronisch dagboekje (eDiary) in te vullen. In de eDiary worden gegevens verzameld over de inname van onderzoeksproducten of borstvoeding, het defecatiepatroon van de zuigelingen en aspecten inzake gastro-intestinale tolerantie. Ouder(s)/wettelijke voogd(en) of verzorger(s) krijgen automatische herinneringen via het eDiary-systeem om het dagboek in te vullen. Zuigelingen die in aanmerking komen voor de groepen met flesvoeding Zodra een zuigeling uitsluitend flesvoeding krijgt, vindt het screenings-/randomisatiebezoek (bezoek 1) plaats. Op dat moment is de zuigeling maximaal 14 dagen oud. Nadat blijkt dat het kind voldoet aan de in- en exclusiecriteria, worden zuigelingen die in aanmerking komen tot ze 17 weken oud zijn op een dubbelblinde manier gerandomiseerd naar het testproduct of het controleproduct. Dit houdt in dat de zuigeling het onderzoeks- of controleproduct minimaal 15 weken tot maximaal 17 weken zal krijgen, afhankelijk van de leeftijd bij randomisatie. Bij bezoek 1 verzamelt de onderzoeker ook baselinegegevens over demografie, medische en sociale gegevens en antropometrie. Daarnaast zal de onderzoeker het onderzoeksproduct verstrekken, de ouders instrueren over het gebruik van de eDiary en het volgende onderzoeksbezoek plannen. Bij elk van de volgende bezoeken verzamelt de onderzoeker gegevens over antropometrie, inname van het onderzoeksproduct, naleving van het onderzoeksprotocol, informatie over (ernstige) bijwerkingen en informatie over het gebruik van medicatie en voedingssupplementen. Als hulp bij het verzamelen van gegevens over inname van het onderzoeksproduct kan de onderzoeker de gegevens gebruiken die de ouders in de eDiary hebben ingevuld. Ter ondersteuning bij de beoordeling van bijv. bijwerkingen die verband houden met gastro-intestinale tolerantie kan de onderzoeker ook de gegevens over gastro-intestinale tolerantie uit de eDiary gebruiken. Naast de follow-upbeoordelingen bij bezoek 5 neemt een getrainde arts of verpleegkundige bij zuigelingen een veneus bloedmonster (1,4 ml) af dat wordt beoordeeld op plasmaproteïnen en de statusparameters voor mineralen. Dit vindt plaats bij zuigelingen van wie de ouder(s)/wettelijke voogd(en) op vrijwillige basis geïnformeerd toestemming hebben gegeven voor een bloedmonster. Zuigelingen die in aanmerking komen voor de referentiegroep met borstvoeding Zodra de ouders of wettelijke voogd(en) geïnformeerd zijn en het toestemmingsformulier hebben getekend, worden de zuigelingen beoordeeld op geschiktheid. Als de zuigelingen voldoen aan de in- en exclusiecriteria kunnen ze deelnemen aan het onderzoek. De maximumleeftijd bij inclusie is 14 dagen oud. Deze zuigelingen volgen hetzelfde bezoekschema en krijgen dezelfde onderzoeksbeoordelingen als de hierboven beschreven gerandomiseerde zuigelingen, met inbegrip van het invullen van de eDiary en bloedafname (indien ouders voor de bloedafname apart toestemming hebben gegeven). In het geval dat de ouders/verzorgers geen gebruik kunnen maken van eDiaries, zullen de

gegevens via papier dagboeken worden verzameld.

Inschatting van belasting en risico

Tijdsbesteding

Vier á vijf extra bezoeken aan het ziekenhuis

De risico*s van de flesvoeding

Zuigelingen die flesvoeding krijgen, krijgen flesvoeding die al meer dan 10 jaar op de markt is. Er worden geen risico*s/nadelen verwacht in vergelijking met zuigelingen die niet met het onderzoek mee doen. Een algemeen risico is dat de flesvoedingen koemelkeiwitten bevatten, die kunnen leiden tot een allergische reactie. Het kan zijn dat deelname van de zuigeling aan het onderzoek gestopt moet worden, ter beoordeling door de onderzoeker, als blijkt dat een zuigeling allergisch is voor koemelk, soja-olie of visolie. Hetzelfde geldt voor zuigelingen die de lactose in de flesvoeding niet kunnen verdragen (lactose- intolerantie).

Het kan zijn dat de ontlasting van de zuigelingen op flesvoeding zachter wordt op basis van de aanwezige vezels in beide flesvoedingen in vergelijking met zuigelingen die borstvoeding krijgen of zuigelingen die een ander soort flesvoeding krijgen

Risico*s bij bloedafname

Als er toestemming van bloedafname is gegeven dan is het risico van bloedafname dat dit pijnlijk kan zijn en kan leiden tot een blauwe plek op de plaats waar het bloed is afgenomen. In zeldzame gevallen ontstaat er een ontsteking op de plaats waar het bloed is afgenomen. Om dit risico zoveel mogelijk te verkleinen wordt vóór de bloedafname verdovende zalf aangebracht om de pijn te verminderen en wordt de bloedafname gedaan door ervaren personeel.

Contactpersonen

Publiek

Nutricia Research

Uppsalalaan 12
Utrecht 3584 CT
NL

Wetenschappelijk

Nutricia Research

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gezonde atermen zuigelingen (zwangerschapsduur * 37 weken + 0 dagen en * 41 weken + 6 dagen);
2. Leeftijd van zuigelingen bij inclusie is * 14 dagen;
3. Geboortegewicht binnen normaal waarden voor zwangerschapsduur en geslacht (10e tot de 90e percentiel volgens de groeicurves van de WHO - of lokale groeicurves, indien beschikbaar);
4. Hoofdomtrek bij inclusie binnen normaal waarden voor leeftijd en geslacht (binnen 2 SD-curves (standaarddeviatie) volgens groeicurves van de WHO - of lokale groeicurves, indien beschikbaar);
5. Groepen met flesvoeding: zuigelingen met een maximumleeftijd van 14 dagen die op het moment van randomisatie uitsluitend flesvoeding krijgen (zuigelingen van moeders die ervoor kiezen geen borstvoeding te geven of moeders die om een bepaalde reden stoppen met borstvoeding voordat de zuigeling 14 dagen oud is);
OF
Referentiegroep met borstvoeding: zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen en van wie de moeders van plan zijn hun zuigeling uitsluitend borstvoeding te geven tot de zuigeling 17 weken oud is;
6. Schriftelijke geïnformeerde toestemming van ouder(s) en/of wettelijke voogd(en) van * 18 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Uitgesloten zijn:

Zuigelingen van zwangere vrouwen/moeders:

1. die momenteel deelnemen of gaan deelnemen aan een ander (klinisch) onderzoek waarbij tijdens de zwangerschap en/of lactatie onderzoeks- of in de handel gebrachte producten worden gebruikt;

2. van wie bekend is dat ze een belangrijke medische aandoening hebben (ook tijdens de zwangerschap) die het onderzoek zou kunnen belemmeren of waarvan bekend is dat zij van invloed is op de intra-uterine groei (bv. placenta praevia, eclampsie, zwangerschapsdiabetes die behandeling met insuline/orale medicatie vereist), ter klinische beoordeling van de onderzoeker;;Zuigelingen van ouders:

3. die niet in staat zijn om zich aan het onderzoeksprotocol te houden of bij onzekerheid van de onderzoeker over de bereidheid of het vermogen van de ouders om aan de protocoleisen te voldoen;

Zuigelingen:

4. die een speciaal dieet nodig hebben en niet de standaard flesvoeding gebaseerd op (niet-gehydrolyseerde) koemelk;

5. van wie bekend is dat ze ziektes/aandoeningen hebben of hebben gehad die van invloed zouden kunnen zijn op het onderzoek of de uitkomstparameters, zoals gastro-intestinale misvormingen, aangeboren stofwisselingsziektes, immuundeficiëntie of die een ingrijpende operatie hebben ondergaan, ter klinische oordeel van de onderzoeker;

6. die eerder hebben deelgenomen of momenteel deelnemen aan een ander onderzoek naar te onderzoeken of op de markt gebrachte producten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-04-2017
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	NCT03062761
CCMO	NL61257.056.17