

Samenstelling van de darmmicrobiota na antibiotische behandeling vroeg in het leven

Gepubliceerd: 11-10-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het doel van deze prospectieve, observationele cohortstudie is observatie van de klinische consequenties die blootstelling aan antibiotica, vroeg in het leven, kan hebben. Er wordt gekeken naar de incidentie van eczeem, voedselallergie, bovenste- en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmsaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46989

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De INCA studie

Aandoening

- Maagdarmsaandoeningen NEG
- Allergische aandoeningen
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

ontwikkeling van allergie, samenstelling darmflora

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van Economische Zaken; via Food & Nutrition Delta

(FND)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antibiotica, immunologie, neonatale darmmicrobiota, pasgeborenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de incidentie van eczeem bij antibiotisch behandelde kinderen en kinderen uit de controlegroep. Daarnaast wordt de incidentie van voedselallergie, bovenste- en onderste luchtweginfecties gemeten als ook gastrointestinale infecties, waarbij de ontwikkeling van het immuunsysteem wordt geevalueerd (via subjectief gerapporteerde uitkomsten).

Objectieve evaluatie vindt plaats door meten van de vaccinatierespons, groei (lengte en gewichtscurve, SD), en achterhalen van de door dokters gediagnosticeerde eindpunten zoals hierboven genoemd.

Gebruik van medicatie wordt geevalueerd door rapportage van ouders op de checklists en eventueel door na afloop van de studie, met toestemming van ouders, gegevens op te vragen bij de apotheek.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaat is het mogelijke verschil in de samenstelling van de darmmicrobiota van kinderen die antibiotisch behandeld zijn versus onbehandelde kinderen (vroeg in het leven).

De microbiota wordt bestudeerd middels een PCR-based interspace profiling techniek (IS-pro, IS-Diagnostics, Amsterdam), waarbij de meest voorkomende,

bekende bacteriegroepen worden onderzocht en gevalideerd (Bifidobacteria, Enterobacteriaceae, Streptococci, Lactobacilli, Bacteroides, Proteobacteria) en middels Pyrosequencing (Universiteit Wageningen, hoofd Prof J. Knol).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn in toenemende mate aanwijzingen dat een afwijkende samenstelling van de darmmicrobiota klinische gevolgen kan hebben. Het is tot op heden onvoldoende duidelijk in welke mate blootstelling aan antibiotica vroeg in het leven effect heeft op de darmmicrobiota, voor hoe lang deze eventuele afwijkingen/veranderingen blijven bestaan en of de samenstelling uiteindelijk 'normaliseert'. Hoe deze veranderende darmmicrobiota het zich ontwikkelende immuunsysteem beïnvloedt is nog onvoldoende opgehelderd. Eerdere studies toonden associaties tussen afwijkende darmmicrobiota en het ontwikkelen van atopische aandoeningen en auto-immuunziekten.

Het vinden van een antwoord op deze vragen is belangrijk, omdat wordt gesuggereerd dat met manipulatie van de darmmicrobiota d.m.v. pre- of probiotica en daarmee beïnvloeden van de samenstelling van de (door antibiotica) verstoorde microbiota, de balans teruggebracht kan worden. Hiermee zouden klinische verschijnselen (eczeem, astma, allergie) beïnvloed kunnen worden.

In de toekomst zal aangetoond moeten worden of, na blootstelling aan antibiotica, gerichte interventie de balans kan herstellen in de darmmicrobiota. Op die manier zou mogelijk de ontwikkeling van allergische ziekten -als gevolg van afwijkende darmmicrobiota- verminderd kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze prospectieve, observationele cohortstudie is observatie van de klinische consequenties die blootstelling aan antibiotica, vroeg in het leven, kan hebben. Er wordt gekeken naar de incidentie van eczeem, voedselallergie, bovenste- en onderste luchtweginfecties en gastrointestinale infecties gedurende het eerste levensjaar.

Ook zal een allergiescreening worden verricht en de vaccinatierespons worden vastgesteld na 1 jaar (bloedsample analyse). Onderscheiden worden twee groepen; aan antibiotica blootgestelde neonaten (vroeg in het leven) versus onbehandelde neonaten.

Daarnaast onderzoeken we de veranderingen die optreden in de darmmicrobiota na blootstelling aan antibiotica vroeg in het leven, daar de hypothese is dat dit een belangrijk onderliggend mechanisme kan zijn voor afwijkingen in het zich

ontwikkende immuunsysteem.

Onderzoeksopzet

Via een vragenlijst aan het begin van het onderzoek en via wekelijkse klachtenlijstjes wordt informatie verzameld over klinische verschijnselen. De vragenlijst omvat familieanamnese, aanvullende gegevens over zwangerschap en bevalling, comorbiditeiten, medicatie. Op het dagelijkse lijstje vinken ouders aan of de genoemde symptomen (8) aanwezig zijn of niet.

Ontlastingmonsters van antibiotisch behandelde kinderen en de controlegroep worden (door ouders) verzameld op acht tevoren vastgestelde momenten in het eerste levensjaar en eenmaal rondom de tweede verjaardag van het kind. Hiervoor krijgen ouders speciale opvangbuisjes uitgereikt. Zij vriezen de monsters thuis in.

De studie eindigt rond de 1e verjaardag van het kind, na een ingepland polikliniekbezoek. Ouders worden geïnstrueerd om rond de 2e verjaardag nog een ontlastingmonster op te vangen en worden dan nogmaals door ons benaderd. Wanneer de kinderen 4-5 jaar oud zijn, zullen de ouders opnieuw benaderd worden om een digitale vragenlijst in te vullen betreffende klachten van allergie, van het maag-darm systeem en algemene gezondheid en groei. Tevens zal opnieuw toestemming gevraagd worden om contact op te nemen met de huisarts om de dokters gestelde diagnoses te bevestigen betreffende de bovengenoemde klachten. Ook zullen ouders gevraagd worden om nogmaals een ontlastingsmonster op te vangen.

Participanten ("patienten") zullen worden geïncludeerd op de Kraamafdeling en de afdeling Neonatologie van het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, het Meander Medisch Centrum Amersfoort, Tergooi ziekenhuizen Blaricum/Hilversum en Gelre ziekenhuizen Apeldoorn.

In totaal worden 150 ouderparen geïncludeerd van wie hun kind is behandeld met antibiotica in de eerste levensweek. De controlegroep, waarvoor 300 ouderparen worden geïncludeerd, bestaat uit kinderen die niet behandeld werden met antibiotica in de eerste levensweek. Ouders hebben tijdens deelname aan de studie vrije keus in type voeding en voedingsschema.

Inschatting van belasting en risico

Zie pagina 12 van het protocol.

Mogelijke bijwerkingen: Er worden geen bijwerkingen verwacht.

In deze studie worden ontlastingmonsters verzameld (door ouders), wordt eenmaal bloed afgenomen, en aan ouders wordt gevraagd klachten te rapporteren via de uitgereikte checklists.

Andere risico's: Er worden geen risico's voorzien, zodoende zijn geen speciale maatregelen genomen en wordt ontheffing aangevraagd voor een

proefpersonenverzekering.

Ongemakken: De eenmalige bloedafname kan als vervelend worden ervaren door het kind. Deze afname wordt niet als extra risicovol beschouwd ten opzichte van bloedafname bij volwassenen. Om deze ervaring zo min mogelijk belastend te laten zijn zal de venapunctie (er wordt geprikt op de handrug) worden uitgevoerd door een ervaren arts of research verpleegkundige en wordt een lokaal anestheticum gebruikt (EMLA creme).

Belasting voor ouders: De voornaamste belasting voor ouders is het wekelijks bijhouden van de symptomen op het klachtenlijstje (max 10 minuten per week). Uit eerdere studies weten we dat dit al snel een 'gewoonte' wordt voor ouders en niet als een belasting wordt ervaren. Het verzamelen van de ontlasting kost ~5 minuten per keer.

Contactpersonen

Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3430 EM
NL

Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3430 EM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

A terme geboren baby's (graviditeitsduur > 36 weken)

(Kortdurende) opname op de kraamafdeling OF opname op afdeling Neonatologie vanwege behandeling met antibiotica

Ondertekend informed consent door beide ouders

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Prematuriteit (graviditeitsduur < 36 weken)

Congenitale aandoeningen

Probioticagebruik door moeder (bewust, naast 'normaal' dieet) < laatste 6 weken van de zwangerschap

Ernstige perinatale infectie waarvoor overplaatsing naar een NICU geïndiceerd is

Onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal (door ouders)

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 gestart

(Verwachte) startdatum: 11-01-2012
Aantal proefpersonen: 450
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-10-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-11-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-06-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-06-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-03-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	23-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	NCT02536560
CCMO	NL37233.100.11