

Gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de effecten van een voedingsproduct op de hersenontwikkeling van veel te vroeg geboren kinderen

Gepubliceerd: 17-08-2016 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

>Het primaire doel van de studie is:Tijdens de interventie periode van randomisatie t/m term equivalent age:Om het effect te onderzoeken van het studieproduct ten opzichte van het controle product op de microstructuur van de witte stof bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55507

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NutriBrain

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Bacteriële infectieziekten
- Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen

Synoniemen aandoening

hersenontwikkeling in prematuur geboren kinderen, hersenuitrijping in prematuur geboren kinderen

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nutricia

Overige ondersteuning: Subsidie Universiteit Utrecht en Provincie Utrecht

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hersenontwikkeling, prematuren, voeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijdens de interventie periode van randomisatie t/m term equivalent age:

Het verschil in fractionele anisotropie op TEA, bepaald door magnetic resonance diffusion tensor imaging op de uitgerekende datum tussen de test en controle groep, geanalyseerd met TBSS

Secundaire uitkomstmaten

Tijdens de interventie periode van randomisatie t/m term equivalent age:

- Witte stofschaad beoordeeld op TEA volgens Kidokoro et al. scores op T2 en T1 gewogen MRI beelden.
- Hersen volumes (volumes van het cerebellum, de corticale grijze stof, ongemyeliniseerde witte stof, diepe grijze stof, ventrikels en de extracerebrale liquor) en corticale morfologie (sulcation index, oppervlakte en dikte cortex) gemeten met behulp van T2 en T1 gewogen MRI beelden op TEA.
- Optreden van ernstige neonatale infecties t/m TEA (neonatale infecties worden gedefinieerd als een met een kweek bewezen infectie mét klinische symptomen van een infectie, klinisch significante necrotiserende enterocolitis (gedefinieerd als Bell's stadium twee of hoger) en/of meningitis met of zonder positieve

kweek; of een klinische pneumonie, gedefinieerd als ≥ 4 witte bloedcellen per veld geassocieerd met een specifiek pathogeen in de sputumkweek (verkregen uit de trachea)), volgens de classificatie van Stoll et al.

- Serum concentraties van specifieke circulerende inflammatoire markers, zoals IL-6, IL-10, TNF- α en IL-8/CXCL8, gemeten op vaste tijdstippen t/m Term Equivalent Age (optioneel en alleen als er op dat tijdstip ook voor de reguliere zorg een bloed sample afgenomen moet worden).

Na TEA t/m gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar

- Neuropsychologische ontwikkeling bij 24 maanden gecorrigeerde leeftijd gemeten met de Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, scoort op 3 sub schalen (cognitief, fijne en grove motoriek)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks vooruitgang in de perinatale zorg hebben prematuren nog altijd een sterk verhoogd risico op een neuropsychologische ontwikkelingsachterstand. 50% van de extreme prematuren heeft een cognitieve beperking, gedragsproblemen en een milde tot matige motorische achterstand. Deze neuropsychologische problemen vormen een grote belasting voor de gezondheidszorg en maatschappij. Er is dan ook een grote vraag naar neuroprotectieve strategieën, om de neuropsychologische ontwikkeling van deze kinderen te verbeteren.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap vinden er belangrijke processen van hersengroei en hersenontwikkeling plaats. Zowel de witte als de grijze stof tonen een dramatische groei in volume, hetgeen gepaard gaat met de vorming van gyri en sulci. Bovendien wordt deze fase gekarakteriseerd door een snelle ontwikkeling van gliacellen en neuronen in de witte stof. Extreme prematuren worden dan ook blootgesteld aan de extra-uteriene omgeving in een periode van kritische hersenontwikkeling, met name van witte stofstructuren. Deze witte stofstructuren zijn dan ook erg gevoelig voor schade en witte stofschade is

daarom - weinig verrassend - het meest voorkomende patroon van hersenschade bij extreme prematuren.

Perinatale infectie is een bekende en belangrijke risicofactor voor witte stofschade bij prematuren. In een recente studie hebben Chau en collega's naast witte stofschade, uitgebreide afwijkingen in de microstructurele en metabole hersenontwikkeling laten zien bij prematuren met een postnatale infectie. Vergeleken met kinderen zonder infectie, hadden kinderen met een infectie significant lagere FA waarden, met name in de occipitale witte stof ten opzichte van kinderen zonder een infectie. Daarnaast vonden ze een toegenomen gemiddelde diffusie, hetgeen vertraagde myelinisatie en maturatie van de oligodendrocyten cellijn weergeeft en lagere N-acetylaspartate/choline ratio's, die een maat zijn voor neuronale integriteit en metabolisme. Het belangrijkste pathofysiologische mechanisme van witte stofschade is inflammatie, die kan worden versterkt door bijkomende hypoxie-ischemie.

Het belang van voeding op hersenontwikkeling en cognitieve ontwikkeling bij prematuren wordt steeds meer onderstreept. Bovendien is er de laatste jaren toenemend bewijs dat het toevoegen van probiotica aan de voeding, gunstig zou kunnen zijn voor prematuren. Probiotica zijn micro-organismen die de darm kunnen koloniseren en daar voordelen kunnen bieden aan de gezondheidstoestand van de gastheer. Ze verbeteren bijvoorbeeld de integriteit van de mucosale barrière, ze reguleren bacteriële kolonisatie and ze zorgen voor immunomodulatie. Een recent overzichtsartikel uit de Cochrane bibliotheek, waarbij 2842 zijn geïncludeerd, heeft aangetoond dat het toevoegen van probiotica aan de enterale voeding, leidt tot een significante reductie in de incidentie van necrotiserende enterocolitis (NEC) (relatief risico 0.35 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.24-0.52) en de mortaliteit (RR 0.40, 95% BI 0.26-0.60). Om deze redenen wordt er in veel landen, zoals Finland, Japan, Colombia, Denemarken, Italië, Duitsland, Nieuw-Zeeland en Australië reeds probiotica gegeven aan prematuren als onderdeel van standaard klinische zorg.

Van de combinatie van probiotica en prebiotica is bekend dat het een synergistische werking heeft, waarbij prebiotica zorgen voor een verbeterde overleving van probiotische organismen in de gastheer. De meest uitgebreid onderzochte prebiotica zijn galacto-oligosaccharides (GOS), fructo-oligosaccharides (FOS) en inuline. Oligosaccharides vormen een belangrijk bestanddeel van moedermelk en er worden belangrijke prebiotische, antimicrobiële, immunomodulatoire en anti-inflammatoire eigenschappen aan toegeschreven. Oligosaccharides kunnen de intestinale microbiotia van een zuigeling verbeteren, door de groei van Bifidobacteriën en Lactobacillus te stimuleren. Omdat deze bacteriën in aantal toenemen, neemt het aantal potentieel pathogene bacteriën in de darm af. Het bifidogene effect van prebiotica op de darm zou het immuunsysteem kunnen ondersteunen, doordat er een verbeterde immunologische balans wordt bewerkstelligd. De immunomodulerende eigenschappen van prebiotische oligosaccharides zouden ook microbiota-onafhankelijk kunnen zijn, via een directe interactie met

immuuncellen. Vanwege hun veronderstelde voordelen voor de gezondheidstoestand van de gastheer, worden prebiotische oligosaccharides reeds standaard toegevoegd aan flesvoeding (kunstvoeding) voor prematuren. Meta-analyses van gerandomiseerde studies hebben aangetoond dat prebiotica veilig zijn, maar er werd geen overtuigend bewijs gevonden voor een gunstig effect op ernstige neonatale infecties. Daarom zijn er op dit moment geen evidence-based richtlijnen voor toevoeging van prebiotica als een geïsoleerd voedingssupplement.

Glutamine is het meest voorkomende aminozuur in het menselijk lichaam. Het wordt beschouwd als een belangrijke brandstof voor sneldelende cellen, zoals enterocyten en lymfocyten en het speelt een belangrijke rol bij het behoud van de functionele integriteit van de darm. Een glutaminetekort leidt dan ook tot verminderde functionele integriteit en tot immuunsuppressie. Kinderen een laag geboortegewicht (<1500 gram) vormen een risicogroep voor een glutaminetekort, omdat zij vrijwel volledig afhankelijk zijn van parenterale voeding en deze bevat weinig tot geen glutamine. Het wordt dan ook verondersteld dat glutamine verrijkte voeding de immuunfunctie en de integriteit van de darm zou kunnen verbeteren bij deze kwetsbare kinderen. Een meta-analyse van 5 gerandomiseerde trials heeft aangetoond dat glutamine-verrijkte enterale voeding leidt tot een significant lagere incidentie van invasieve infecties. Er werd geen verschil gevonden in de incidentie van NEC en de mortaliteit. In een Nederlandse studie (GEEF studie) werd een gunstig effect van glutamine op de hersenontwikkeling op lange termijn gevonden. Prematuren (met een geboortegewicht <1500 gram) die glutamine-verrijkte enterale voeding hadden gekregen in de neonatale periode, hadden grotere hersenvolumes en een meer integriteit van de witte stof op de leeftijd van 8 jaar, ten opzichte van controles die geen glutamine-verrijkte voeding hadden gekregen. Verschillen in witte stofvolumes en de integriteit van de witte stof in de hippocampus, uitgedrukt in FA, waren sterk geassocieerd met het aantal ernstige neonatale infecties dat was doorgemaakt. Deze bevindingen benadrukken nogmaals de invloed van neonatale infecties op de integriteit van de witte stof en ondersteunen de hypothese dat glutamine zou kunnen bijdragen aan een betere hersenontwikkeling. Voor zover wij weten zijn er tot nu toe geen studies gedaan, die de invloed van probiotica of prebiotisch op neonatale infecties en/of inflammatie in relatie tot hersenontwikkeling onderzoeken. Deze relatie is bijzonder interessant, vanwege de veronderstelde sleutelrol van infectie en inflammatie in de pathogenese van witte stofschade en vanwege de bekende associatie tussen witte stofschade en een neuropsychologische ontwikkelingsachterstand.

Concluderend is er substantieel bewijs voor een gunstig effect van probiotica op NEC en mortaliteit bij prematuren. Van enterale glutamine-suppletie is bekend dat het de incidentie van ernstige neonatale infectie verlaagt. De voordelen van oligosaccharides zijn niet bewezen, omdat er in de literatuur slechts beperkt bewijs wordt beschreven voor een reductie in ernstige infecties bij kinderen die oligosaccharides kregen als monotherapie. Alle drie supplementen worden als veilig beschouwd en er zijn geen ernstige complicaties

of bijwerkingen beschreven in grote gerandomiseerde studies. Tot nu toe is er geen literatuur over de gecombineerde effecten van deze voedingssupplementen of over de invloed op de hersenontwikkeling van prematuren. Er wordt veronders

Doel van het onderzoek

>Het primaire doel van de studie is:

Tijdens de interventie periode van randomisatie t/m term equivalent age:

Om het effect te onderzoeken van het studieproduct ten opzichte van het controle product op de microstructuur van de witte stof bij kinderen die extreem prematuur geboren zijn, bij een amenorroeduur van 24+0 tot <30+0 weken.

De microstructuur van de witte stof zal worden beoordeeld door middel van TBSS (Tract based spatial statistics) op de uitgerekende datum.

>De secundaire doelen van de studie zijn:

Tijdens de interventie periode van randomisatie t/m term equivalent age:

Om het effect te onderzoeken van het studieproduct ten opzichte van het controle product bij kinderen die extreem prematuur geboren zijn, bij een amenorroeduur van 24+0 tot <30+0 weken, op:

- Witte stofschaad beoordeeld op T2 en T1 gewogen MRI opnames bij TEA
- Hersenvolumes en corticale morfologie beoordeeld op T2 en T1 gewogen MRI opnames bij TEA
- Het optreden van ernstige neonatale infecties tot de uitgerekende datum t/m TEA
- Ontwikkeling van het immuunsysteem gemeten met behulp van specifieke circulerende inflammatoire markers t/m Term Equivalent Age (optioneel)

Na TEA t/m gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar

Om het effect te onderzoeken van het studieproduct ten opzichte van het controle product bij kinderen die extreem prematuur geboren zijn, bij een amenorroeduur van 24+0 tot <30+0 weken, op:

- Neuropsychologische ontwikkeling bij 24 maanden gemeten met de Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition

>De veiligheids- en tolerantieparameters die worden onderzocht zijn:

Tijdens de interventie periode van randomisatie t/m term equivalent age:

Om het effect te onderzoeken van het studieproduct ten opzichte van het controle product bij kinderen die extreem prematuur geboren zijn, bij een amenorroeduur van 24+0 tot <30+0 weken, op:

- Het optreden van complicaties en ernstige complicaties
- Adequate groei
- Aantal dagen parenterale voeding, tijdsduur in dagen tot het bereiken van volledig enterale voeding (in het UMC Utrecht gedefinieerd als 120 ml/kg/dag gedurende 1 dag).

- Voedingsintolerantie
- Serum glutamine en glutamaat concentratie (optioneel, in een subgroep)

Na TEA t/m gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar:

Om het effect te onderzoeken van het studieproduct ten opzichte van het controle product bij kinderen die extreem prematuur geboren zijn, bij een amenorroeduur van 24+0 tot <30+0 weken, op:

- Het optreden van complicaties en ernstige complicaties
- Adequate groei en antropometrische z-scores t/m de gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, single center studie met twee parallelle groepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit een voedingsproduct dat is samengesteld uit twee bestanddelen, namelijk deel A en deel B. De interventiegroep zal het volgende voedingsproduct ontvangen:

- Deel A: één dagelijkse dosis Bifidobacterium breve M-16V (3×10^9 cfu per dag voor prematuren met een geboortegewicht ≥ 1000 g; 1.5×10^9 cfu per dag voor prematuren met een geboortegewicht < 1000 g tot dat ze 50-60 ml/kg/dag enterale voeding verdragen, dan zal de dosering worden opgehoogd naar 3×10^9 cfu per dag.
 - Deel B: L-glutamine (0.3g/kg/dag) en korte keten galacto-oligosaccharides (scGOS)/ lange keten fructo-oligosaccharides (lcFOS) (9:1) (0.6g/kg/day) toegevoegd aan de dagelijkse hoeveelheid enterale voeding.
- De controlegroep zal het volgende voedingsproduct ontvangen:
- Deel A: één dagelijkse dosis placebo
 - Deel B: placebo toegevoegd aan de dagelijkse hoeveelheid enterale voeding

Inschatting van belasting en risico

Supplement:

De doseringen van het probioticum (Bifidobacterium M-16V) en van de prebiotica (oligosaccharides), liggen binnen de range van onderzochte doseringen die veilig zijn bevonden en die goed worden verdragen door prematuur geboren kinderen. De dosering van L-glutamine is uitgebreid onderzocht en er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd in gerandomiseerde studies bij prematuren. De enige bekende mogelijke complicatie van probiotica-toediening is een probiotica-infectie met een positieve kweek met het probioticum uit een normaal gesproken steriele omgeving (bijvoorbeeld: bloed, liquor, buikvocht). Dit is een zeer zeldzame en onverwachte complicatie die bij deze specifieke probioticum strain (Bifidobacterium Breve M-16V) nog nooit beschreven is. Met andere Bifidobacterium breve strains is dit eenmaal beschreven, bij een kind met een omfalocèle (echter, aangeboren afwijkingen zijn een exclusie criterium in deze studie). Een infectie met het probioticum B. breve M-16V is goed te behandelen met gangbare antibiotica, zoals Augmentin.

De enige bekende bijwerking van prebiotica-toediening is milde gastro-intestinale dyscomfort (dunnere ontlasting, obstipatie, buikpijn en/of flatulentie). Symptomen van voedingsintolerantie en gastro-intestinale dyscomfort zullen gedurende de interventieperiode nauwkeurig gemonitord worden. (zie ook Product Information Brochure en onderzoeksprotocol).

MRI metingen

Theoretische risico's van de MRI scan zijn gehoorschade als gevolg van blootstelling aan hoge geluidssterkte, verminderde ademdrive en voedingsproblemen/verminderd drinken als gevolg van de sedatie met chloralhydraat. De risico's zijn in de praktijk echter verwaarloosbaar, omdat er adequate gehoorsbescherming wordt toegepast tijdens de MRI scan. De potentiële bijwerkingen van de sedatie zijn zeer zeldzaam en zullen worden ondervangen door bewaking van vitale parameters tijdens de MRI-procedure en in de uren daarna, t/m de volgende ochtend. Indien het kind geen saturatiedalingen en/of apneu's heeft gehad, zal de bewaking worden gestaakt en mag het kind naar huis. Voedingsproblemen die gerelateerd zijn aan de sedatie, zijn zeer zeldzaam en als ze worden geobserveerd, zijn ze vrijwel uitsluitend beperkt tot de eerste uren na de MRI als gevolg van slaperigheid. De MRI scan is overigens alleen een onderzoeksprocedure bij kinderen die geboren zijn bij een zwangerschapsduur tussen de 28 en 30 weken. Voor kinderen geboren bij een zwangerschapsduur korter dan 28 weken is de MRI onderdeel van het standaard klinische zorgprogramma. De MRI zal bij alle kinderen volgens hetzelfde protocol (qua bewaking, gehoorbescherming, omstandigheden en acquisitie-instellingen) worden verkregen.

Er zijn geen risico's verbonden aan de afname van lichaamsmateriaal.

Contactpersonen

Publiek

Nutricia

Utrecht Science Park, Uppsalalaan 12
Utrecht 3584 CT
NL

Wetenschappelijk

Nutricia

Utrecht Science Park, Uppsalalaan 12
Utrecht 3584 CT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Zwangerschapsduur tussen 24+0 en <30+0 weken (op basis van de beste berekening/schatting van de uitgerekende datum)
- Minder dan 72 uur na de geboorte en de intentie om de eerste portie van het studie product tussen 48-72 uur na de geboorte te ontvangen
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming van ouder(s) en/of voogd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Enige relevante bewezen chromosomale afwijking, metabole aandoening, genetisch syndroom of congenitale afwijking van het centraal zenuwstelsel of een verdenking daarop
- Aanwezigheid van een congenitale infectie aan het centraal zenuwstelsel
- Aanwezigheid gastro-intestinale malformatie
- Geen realistisch uitzicht op overleving
- Gelijktijdige deelname aan een andere interventiestudie (bijvoorbeeld, maar niet uitsluitend studies die voedingsproducten of medicijnen onderzoeken die al dan niet op de markt zijn gebracht)
- Verwacht of voorzien onvermogen van de deelnemer en/of zijn of haar familie om aan de instructies van het onderzoeksprotocol te voldoen
- Opname vanuit (een ziekenhuis uit) een andere regio dan regio Utrecht, tenzij dat ziekenhuis en die regio tot een studiecentrum behoort
- Gebruik van maagzuur remmers: H2-receptor antagonisten (inclusief

ranitidine) of PPI (incl omeprazol)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	31-10-2018
Aantal proefpersonen:	98
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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

ISRCTN

CCMO

ID

ISRCTN96620855

NL49902.041.14