

Gevolgen van vroege blootstelling aan antibiotica op de selectie van antimicrobiele genen: welk regime veroorzaakt de minste schade?

Gepubliceerd: 17-03-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primair: Om de korte en lange termijn prevalentie van AMR genen te beschrijven in het microbiom van de darm van pasgeborenen die blootgesteld worden aan antibiotica in de eerste levensweek en te vergelijken met gezonde controles. Het onderzoeken van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50570

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZEBRA onderzoek (Zuigelingen En Bacteriele Resistentie na Antibiotica)

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

(verdenking) perinatale infecties; infecties bij pasgeborenen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Spaarne Gasthuis

Overige ondersteuning: ZonMw programma: Priority Medicines Antimicrobiële Resistentie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antibiotica resistentie, microbioom, resistentiegenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Korte en lange termijn prevalentie van AMR genen in het microbioom van de darm van pasgeborenen die blootgesteld worden aan antibiotica in de eerste levensweek en vergelijking met gezonde controles.

Korte en lange termijn effecten van breedspectrum antibiotica, die toegediend worden aan pasgeborenen in de eerste levensweek, op de samenstelling van het microbioom van de darm gedurende de eerste 5 levensjaren in vergelijking met gezonde controles.

Secundaire uitkomstmaten

Welk van de standaardbehandelingen voor het behandelen van neonatale infecties het minste selectie van AMR genen en verstoring van de samenstelling van het microbioom veroorzaakt, in vergelijking met gezonde controles.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiresistente bacterien komen steeds meer voor en beperken de opties om antibiotische behandelingen in te zetten. Antibioticadruk induceert de selectie van antimicrobiele resistentie (AMR) genen binnen het humane microbioom. Met name het ontwikkelende microbioom van zuigelingen is gevoelig voor antibiotische verstoringen. Daarom veronderstellen wij dat het gebruik van antibiotica bij zuigelingen, significante selectie van AMR genen en overgroei van resistente bacterien binnen het microbioom zal veroorzaken met lange termijn gevolgen voor de samenstelling van het microbioom en het reservoir van AMR genen binnen het microbioom van de zuigeling.

Omdat de verdenking op een neonatale infectie waarbij breedspectrum antibiotica worden ingezet vaak voorkomt (ongeveer 10% van alle pasgeborenen), en hierbij geen verschil is in geslacht, ras en sociaal-economische status, zullen potentiële bijwerkingen van deze behandeling op de ontwikkeling van het microbiom en de selectie en behoud van de AMR genen belangrijke invloed hebben op de gehele samenleving.

Beter inzicht in deze bijwerkingen zal ons helpen om betere therapie op maat te kunnen geven, en bijwerkingen te kunnen minimaliseren in de eerste levensweek en de kansen voor een gezonde ontwikkeling van het microbiom te optimaliseren voor deze kinderen. Wegens het wijdverspreid gebruik van deze antibiotica in de vroege levensfase, zal het personaliseren van therapie (personalized medicine) de selectie en behoud van AMR genen verminderen en mogelijk het verspreiden van deze AMR genen in de gehele samenleving voorkomen. Daarom is de potentiële impact van dit onderzoek erg groot.

Doel van het onderzoek

Primair:

Om de korte en lange termijn prevalentie van AMR genen te beschrijven in het microbiom van de darm van pasgeborenen die blootgesteld worden aan antibiotica in de eerste levensweek en te vergelijken met gezonde controles.

Het onderzoeken van de korte en lange termijn effecten van breedspectrum antibiotica, die toegediend worden aan pasgeborenen in de eerste levensweek, op de samenstelling van het microbiom van de darm gedurende de eerste 5 levensjaren in vergelijking met gezonde controles.

Secundair:

Het identificeren van welk van de standaardbehandelingen voor het behandelen van neonatale infecties het minste selectie van AMR genen en verstoring van de samenstelling van het microbiom veroorzaakt, in vergelijking met gezonde controles.

Onderzoeksopzet

Wij willen een gerandomiseerde studie uitvoeren om de vergelijkbaarheid tussen groepen te kunnen garanderen. We willen 147 vaginaal of middels secundaire sectio caesarea geboren zuigelingen includeren met een verdenking op een vroege neonatale infectie, die empirische antibiotica behandeling nodig hebben in de eerste levensweek. Deelnemende ziekenhuizen zijn het Spaarne Gasthuis Hoofddorp en Haarlem Zuid, het Diaconessenhuis Utrecht en het Tergooiziekenhuis Blaricum. Bij opname van de zieke zuigeling zullen de ouders benaderd worden voor deelname en geïnformeerd worden over de studie door de behandelend arts.

In hun 5e levensjaar (voorafgaand aan dat de deelnemers 5 jaar worden), worden de 2 groepen ZEBRA-studie deelnemers benadert voor deelname aan de eenmalig

geïntensiveerde meting op de leeftijd van 5 jaar, het "ZEBRA-5 protocol" genoemd:

1. ZEBRA-vervolg onderzoek deelnemers (zowel de actief deelnemende groep, als de drop-outs).
2. ZEBRA-deelnemers die niet deelnemen aan de vervolgstudie maar wel toestemming hebben gegeven om nogmaals contact op te nemen.

Voor de kinderen geboren in het Diaconessenhuis kan deze 5 jaars meting plaatsvinden in het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht.

Een controlegroep zal worden samengesteld uit 49 vaginaal of middels sectio caesarea geboren gezonde zuigelingen (en die dus geen antibiotica hebben gekregen in de eerste levensweek) die voor de geboorte zijn geworven en gevolgd worden door middel van huisbezoeken. Ethische toestemming voor het volgen van deze controlekinderen en de eenmalig geïntensiveerde meting op 5 jarige leeftijd is reeds verkregen als onderdeel van een observationeel microbiom ontwikkelingsonderzoek (MUIS onderzoek, studienr: M012-015), en blijkt goed uitvoerbaar en succesvol te zijn.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze studie geeft slechts een verwaarloosbaar risico, aangezien we slechts de ecologische bij-effecten van 3 antibiotische standaardbehandelingen willen vergelijken. Deelnemers hebben geen voordelen bij deelname. Indien deelnemers kiezen voor de optionele spirometrie en/of de optionele bloedafname als onderdeel van het ZEBRA-5 protocol op de leeftijd van 5 jaar, zal deze informatie met ouders gedeeld worden, en dit kan om die reden als een voordeel worden gezien voor de deelnemer en zijn/haar ouders.

Verzamelen van het speeksel, de rectale swab, ontlasting en op de leeftijd van 5 jaar de aanvullende huidswabs zijn niet invasief, veilig en veroorzaken een verwaarloosbare last. Afname van de transnasale nasopharynxswab op de leeftijd van 5 jaar veroorzaakt een minimale last en kan kortdurend (2-3 seconden) een onplezierig kriebelend gevoel, hoesten en waterige ogen geven, zelden veroorzaakt het tevens een minimale en "self-limiting" neusbloeding (minder dan 1:3000 in onze ervaring). Indien een neusbloeding veroorzaakt wordt zal een onderzoeksteam lid standaardzorg bieden conform de standaard procedures.

Indien ouders toestemming geven voor de optionele venapunctie als onderdeel van het ZEBRA-5 protocol, is er een klein risico (2%) op het ontwikkelen van een klein hematoom. Tijdens de procedure kan de deelnemer angst en enige pijn ervaren. Middels het gebruik van een EMLA-pleister proberen we de pijn te voorkomen. Daarnaast zullen we de angst proberen te verminderen middels afleiding. De optionele spirometrie en *fractional exhaled NO* meting zijn beiden non-invasief en zullen spelende wijs worden verricht.

Wij zullen de gedragscode verzet bij minderjarigen in acht nemen zoals deze is beschreven door de CCMO

Elk sample moment inclusief het tekenen van het toestemmingsformulier zal niet meer dan 15 minuten van de deelnemer zijn/haar tijd in beslag nemen. Voor het ZEBRA-5 protocol zullen deelnemers de polikliniek bezoeken in plaats van het gebruikelijke thuisbezoek. Dit poliklinisch bezoek zal ongeveer 1-1,5 uur in beslag nemen, waarnaast een meer uitgebreide vragenlijst ouders ongeveer 20 minuten zal kosten voorafgaand aan de poliklinische afspraak. Ouders ontvangen een financiële compensatie voor het reizen en parkeren bij het ziekenhuis. We proberen de poliklinische bezoeken zoveel mogelijk op de woensdag- en vrijdagmiddag in te plannen, of op een ander moment zonder schoolverplichtingen voor de deelnemer.

Contactpersonen

Publiek

Spaarne Gasthuis

Spaarnepoort 1
Hoofddorp 2134 TM
NL

Wetenschappelijk

Spaarne Gasthuis

Spaarnepoort 1
Hoofddorp 2134 TM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- noodzaak tot antibiotische behandeling in de eerste levensweek
- vaginale geboorte of geboorte middels secundaire sectio caesarea
- a terme geboorte (gedefinieerd als geboren na 36 weken zwangerschap)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- belangrijke onderliggende ziekten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-01-2015
Aantal proefpersonen:	147
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2020
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

CCMO

ID

NL50553.094.14