

**Verbesserung des Wachstums
sehr unreifer Frühgeborener durch
1. individualisierte Anreicherung der Muttermilch und
2. Verwendung eines neuen Multikomponenten
Frauenmilchsupplementes
zur Sicherung der empfohlenen hohen Eiweißzufuhr**

Wissenschaftliche Untersuchung bei Minderjährigen

Version:	3.2
Kurztitel:	Protein for Premies
Datum des Ethikantrages:	26.06.2012
Leiter der Studie (Ansprechpartner für die Ethik- Kommission):	Axel Franz, PD Dr. med. Abt. Kinderheilkunde IV Neonatologie Calwerstr. 7 72076 Tübingen Tel.: 07071 29-82211 (Pforte UFK) Fax: 07071 29-3969 (Schr. Neonatologie) christoph.maas@med.uni-tuebingen.de.
Autoren:	1. Christoph Maas, Dr. med. 2. Axel Franz, PD Dr. med. 3. Christian Poets, Prof. Dr. med.
Abteilung:	Neonatologie Universitätsklinikum Tübingen Calwerstr. 7 72076 Tübingen

Leiter der Klinischen Prüfung

Christoph Maas, Dr. med.

Abt. Kinderheilkunde IV Neonatologie

Calwerstr. 7

72076 Tübingen

Tel.: 07071 29-82621 (Pforte UFK)

Fax: 07071 29-3969 (Skr. Neonatologie)

christoph.maas@med.uni-tuebingen.de

Axel Franz, PD Dr. med.

Abt. Kinderheilkunde IV Neonatologie

Calwerstr. 7

72076 Tübingen

Tel.: 07071 29-82621 (Pforte UFK)

Fax: 07071 29-3969 (Skr. Neonatologie)

axel.franz@med.uni-tuebingen.de

Ärztlicher Direktor der Abteilung

Christian Poets, Prof. Dr. med.

Abt. Kinderheilkunde IV Neonatologie

Calwerstr. 7

72076 Tübingen

Tel.: 07071 29-82621 (Pforte UFK)

Fax: 07071 29-3969 (Skr. Neonatologie)

Christian-f.poets@med.uni-tuebingen.de

Abkürzungsverzeichnis

ESPGHAN European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

Inhaltsverzeichnis

1. Titel	5
1.1. Kurze Beschreibung des Vorhabens	5
1.2. Stand der Forschung	6
1.3. Eigene Vorarbeiten	7
2. Ziele und Arbeitsprogramm	7
2.1. Ziel	7
2.2. Design	7
2.3. Studiendauer	7
2.4. Studienpopulation	7
2.4.1 Begründung warum die Untersuchung bei Minderjährigen durchgeführt werden muss	7
2.4.2 Einschlusskriterien	7
2.4.3 Ausschlusskriterien	8
2.4.4 Fallzahlberechnung, Powerabschätzung und Rekrutierung	8
2.5 Studienablauf und Untersuchungsmethoden	8
2.5.1 Studienbedingte Untersuchungen und Interventionen	8
2.5.2 Risiken und Nebenwirkungen studienbedingter Eingriffe	11
2.5.3 Nutzen-Abwägung für Studienteilnahme	12
2.6 Erhebung klinischer Daten	12
2.7 Zielkriterien / Statistische Analysen	13
3 Datenschutz	14
4 Patientenversicherung	14
5 Elterninformation und Einverständniserklärung	14
6 Referenzen	15

1. Titel

Verbesserung des Wachstums sehr unreifer Frühgeborener durch 1. individualisierte Anreicherung der Muttermilch und 2. Verwendung eines neuen Multikomponenten Frauenmilchsupplementes zur Sicherung der empfohlenen hohen Eiweißzufuhr

Eine prospektive, monozentrische, randomisiert kontrollierte und partiell geblindete Interventionsstudie mit drei Parallelgruppen

1.1. Kurze Beschreibung des Vorhabens

Zusammenfassung:

Jährlich werden in Deutschland 7000 Kinder mit einem Gestationsalter <32 SSW geboren. Im Vergleich zu reifgeborenen Kindern zeigen diese sehr unreifen Frühgeborenen eine zum Teil erheblich eingeschränkte kognitive Entwicklung. Eine unzureichende Versorgung mit Eiweiß und Energie während der ersten Lebenswochen, in denen das Gehirn dieser Frühgeborenen normalerweise ein erhebliches Wachstum durchläuft, könnte zumindest für einen Teil des kognitiven Defizits verantwortlich sein.

Obwohl Muttermilch auch für Frühgeborene als optimale Ernährung angesehen wird, deckt sie doch nicht den sehr hohen Energie-, Protein- und Mineralienbedarf dieser Kinder und muss deshalb mit Nähr- und Mineralstoffen angereichert werden. Anders als bei reifen Neugeborenen, die über das Hungergefühl ihre Trinkmenge dem tatsächlichen Bedarf anpassen können, setzt bei kleinen Frühgeborenen der Arzt die Nahrungsmenge fest. Aufgrund der Schwankungsbreite der Zusammensetzung des „biologischen Produktes“ Muttermilch führt die heute übliche Standard-Anreicherung der Frauenmilch abhängig vom verwendeten Frauenmilchsupplement bei einem erheblichen Teil der Frühgeborenen rechnerisch zur Unter- bzw. Überversorgung mit Protein und Energie.

Primäres Ziel dieser Untersuchung ist zu prüfen, ob eine höhere Eiweißversorgung entsprechend aktuellen, aber nicht auf Studien basierenden Empfehlungen zu einer Verbesserung des Wachstums der Frühgeborenen führt.

Hierzu soll in einer Gruppe vor Zugabe des Frauenmilchsupplements der tatsächliche Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratgehalt der Frauenmilch mittels eines „Human Milk Analyzers“ gemessen werden. Die Supplementierung soll dann derart an den tatsächlichen Frauenmilchgehalt angepasst werden, dass zu jedem Zeitpunkt die empfohlenen Ernährungs-Richtwerte erreicht werden. In einer anderen Gruppe soll ein neues Frauenmilch-Supplement mit höherem Eiweißgehalt in der üblichen, standardisierten Weise verwendet werden.

Beide Ansätze zur höheren Eiweißversorgung sollen mit dem gegenwärtigen Ernährungsstandard und, hierarchisch untergeordnet, miteinander verglichen werden.

Das langfristige Ziel dieser Pilotstudie ist, Grundlagen für eine große multizentrische Studie zu schaffen, die dann die Hypothese prüfen soll, dass diese individualisierte Frauenmilch-Supplementierung die neurokognitive Entwicklung der sehr unreifen Kinder und Surrogatmarker für das spätere Auftreten eines metabolischen Syndroms günstig beeinflusst.

Parallel zu unserer Untersuchung findet an der Universitäts-Kinderklinik Leipzig eine ähnlich aufgebaute Untersuchung statt, deren Ergebnisse in einer geplanten Patientendaten Metaanalyse mit den Ergebnissen unserer Untersuchung kombiniert werden sollen.

1.2. Stand der Forschung:

Im Vergleich mit intrauterinen Wachstumskurven sind Gewichtszunahme sowie Längen- und Kopfumfangwachstum sehr unreifer Frühgeborener häufig unzureichend (1-6). Außerdem zeigen viele dieser Frühgeborenen eine deutlich eingeschränkte neurokognitive Entwicklung (7-12), wobei unzureichende Gewichtszunahme und vermindertes Kopfumfangwachstum mit ungünstigem neurokognitiven Langzeitergebnis assoziiert sind (6; 13-17).

Eigene Arbeiten und Daten aus anderen Zentren belegen, dass für die spätere Entwicklung der Kinder insbesondere dem Wachstum auf der Frühgeborenen-Intensivstation eine besondere prognostische Bedeutung zukommt (6; 14; 15). Dieser Effekt ist auch nach Korrektur für perinatale und sozioökonomische Risikofaktoren in multiplen logistischen Regressionsanalysen nachzuweisen (6).

Weiterhin gibt es direkte und indirekte Evidenz dafür, dass eine Optimierung der enteralen und parenteralen Nahrungszufuhr mit besserer Gewichtszunahme (18), besserem Kopfumfangwachstum (19), höherem Gehirnvolumen (20) und günstigerer neurokognitiver Entwicklung (19; 21) assoziiert ist.

Auch die Verabreichung von Muttermilch (statt Formula-Nahrung) ist mit einer günstigeren neurokognitiven Entwicklung bei Früh- und Neugeborenen assoziiert (22; 23) und wird (nicht nur deshalb) als bevorzugte Nahrung für die ersten Lebensmonate angesehen (24).

Da Frauenmilch den hohen Bedarf unreifer Frühgeborener an Energie und Protein nicht deckt, muss sie mit Eiweiß, Kohlenhydraten und Elektrolyten supplementiert werden (25).

Problematisch ist bei der heute üblichen standardisierten Supplementierung, dass die Zusammensetzung der Muttermilch enormen Schwankungen unterliegt (26; 27). So schwankt der Proteingehalt von Frauenmilch zwischen 0,7 und 2,1g/100ml und liegt im Mittel bei 1,16g/100ml. Außerdem nimmt der Proteingehalt der Frauenmilch auch bei Müttern von sehr unreifen Frühgeborenen im Laufe der Stillzeit ab (28; 29). Als Folge dieser Schwankungen bekommen Frühgeborene, die standardisiert angereicherte (supplementierte) Frauenmilch erhalten, ab der dritten Woche im Mittel 0,8g Eiweiß/kg Körpergewicht weniger zu geführt als beabsichtigt (30). Unter Berücksichtigung neuester Empfehlungen (31) beträgt die Differenz zwischen empfohlener und tatsächlicher Proteinzufuhr bei standardisierte Frauenmilch-Supplementierung im Mittel sogar 1,3 - 1,8 g/kg/Tag. Eine individualisierte Supplementierung der Frauenmilch auf der Grundlage der Serum Harnstoffkonzentration (als Surrogatparameter für eine adäquate Eiweißzufuhr) führt zwar im Vergleich zu einer Standardsupplementierung bereits zu einem besseren Gedeihen der Frühgeborenen (32), stellt aber noch immer keine adäquate Eiweißzufuhr gemäß heutiger Empfehlungen sicher (30).

Ein neu entwickeltes hoch angereichertes Frauenmilchsupplement mit einem höheren Eiweißgehalt trägt dem Problem der Unterversorgung bei proteinarmer Muttermilchernährung Rechnung, bringt aber unter Standarddosierung bei Frühgeborenen, deren Muttermilch überdurchschnittlich viel Eiweiß enthält, das (zumindest theoretische) Problem einer Proteinzufuhr, die über den gegenwärtigen Empfehlungen liegt.

Dies führt zu der Studienhypothese, dass eine individualisierte Supplementierung, die sich an der tatsächlichen Zusammensetzung der Frauenmilch orientiert, bei sehr unreifen Frühgeborenen zu einer Optimierung der Eiweiß- und Energiezufuhr führt und damit deren Wachstum verbessert.

1.3. Eigene Vorarbeiten:

Die Antragsteller arbeiten seit vielen Jahren an der Evaluierung und an Interventionen zur Verbesserung des neurokognitiven Ergebnisses von Frühgeborenen (6; 12; 33). In einer vorangegangenen Arbeit konnten sie zeigen, dass ein eingeschränktes Wachstum auf der Frühgeborenenintensivstation mit einem ungünstigeren neurokognitiven Ergebnis assoziiert war (6).

2. Ziele und Arbeitsprogramm:

2.1. Ziel:

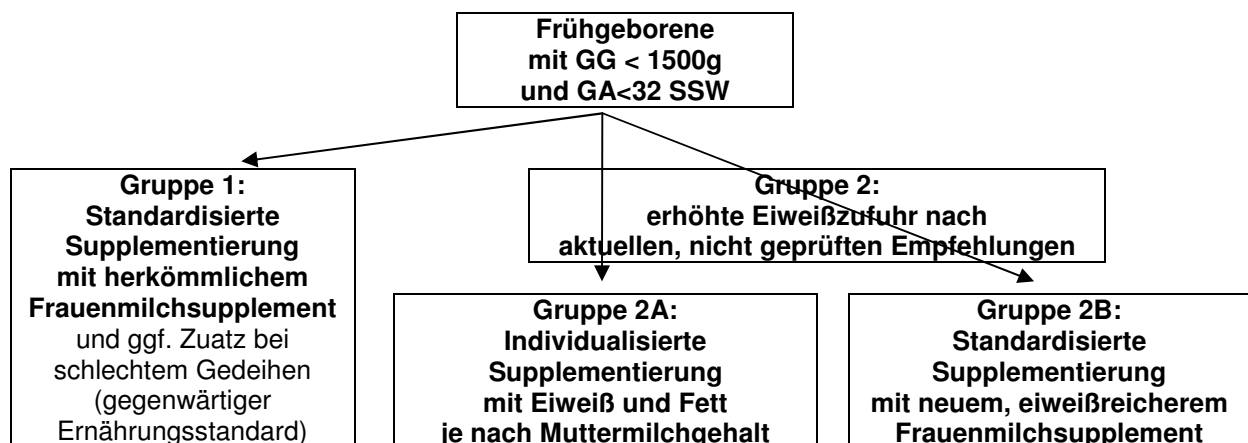
Ziel der geplanten Untersuchung ist, die folgenden, a priori hierarchisch geordneten Hypothesen zu prüfen:

Hypothese A, übergeordnete Hypothese: Eine an den neusten, noch nicht auf randomisierten Studien beruhenden Empfehlungen der ESPGHAN orientierte Eiweißzufuhr von ca. 4,5g/kg/d führt im Vergleich zu einer Standardernährung mit ca. 3,5-4,0g/kg/d Eiweiß zu einer Verbesserung des Wachstums der Frühgeborenen.

Hypothese B: Eine individualisierte, am tatsächlichen Eiweiß- und Energiegehalt der Frauenmilch ausgerichtete Supplementierung führt im Vergleich zu standardisierter Verwendung eines neuen, proteinreicheren Frauenmilchsupplements bei im Mittel ähnlicher Eiweißzufuhr zu einer Verbesserung des Wachstums der Frühgeborenen.

2.2. Design

Prospektive, monozentrische, randomisiert kontrollierte und partiell geblindete Interventionsstudie mit drei Parallelgruppen.



2.3. Studiendauer

Studienbeginn: Juli 2012

Studienende: Februar 2014

Die individuelle Interventionsdauer für einen Studien-Probanden beginnt mit der Zustimmung der Eltern ab dem 3.-7. Lebenstag und endet ca. 1 Woche vor dem geplanten Entlasstermin (wegen der dann notwendigen Umstellung auf die „Post-Discharge“-Nahrung). Die stationäre Beobachtungsphase endet mit Abschluss der Messungen bei Entlassung bzw. bei Verlegung in der Regel mit einem postmenstruellen Alter von ca. 36-38 Wochen. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wird durch die Untersuchung nicht beeinflusst. Die Untersuchung ist für jeden Patienten mit der durch den gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten entwicklungsneurologischen Nachuntersuchung im für die Frühgeburtlichkeit korrigierten Alter von 2 Jahren abgeschlossen.

2.4. Studienpopulation

2.4.1 Begründung warum die Untersuchung bei Minderjährigen durchgeführt werden muss:

Die Fragen, die durch diese Studie beantwortet werden sollen, sind ausschließlich für ein ganz bestimmtes Patientenkollektiv von Bedeutung: für unreife Frühgeborene. Die logische Konsequenz ist daher, die Studie in genau diesem Kollektiv durchzuführen, um so für die klinische Praxis relevante Erkenntnisse zu gewinnen

2.4.2 Einschlusskriterien

- Frühgeborene von weniger als 32+0/7 SSW und weniger als 1500g Geburtsgewicht
- Mehr als 100ml/kg/d enterale Nahrungszufuhr
- Weniger als 8 Tage alt

2.4.3 Ausschlusskriterien

- fehlendes Einverständnis
- Kinder, deren Mütter primär abstillen wollen oder müssen
- schwerwiegende Fehlbildungen

2.4.4 Fallzahlberechnung, Powerabschätzung und Rekrutierung

Fallzahlberechnung für das primäre Zielkriterium

Um bei einer mittleren täglichen Gewichtszunahme von 12,8 g/kg/d und einer Standardabweichung für die tägliche Gewichtszunahme von 3,0 g/kg/d (Mittelwert und Standardabweichung von Frühgeborenen von 28+0/7 bis 31+6/7 SSW, die in Tübingen im Jahr 2008 versorgt worden waren) eine klinisch relevante Verbesserung des täglichen Gewichtszunahme um 3,0 g/kg/d (eine Steigerung um 4 g/kg/d wäre notwendig, um intrauterine Wachstumsraten von 17 g/kg/d zu erzielen) in der Interventionsgruppe mit einer Power von 90% und einem alpha von 5% bei zweiseitigem Testverfahren nachweisen zu können, wird eine Fallzahl von 23 Patienten pro Gruppe (im Vergleich Gruppe 1 versus kombinierte Gruppe 2 (Gruppe 2A + Gruppe 2B)) benötigt.

Um für mögliche Dropouts (z. B. im seltenen Fall einer vorzeitigen Verlegung in ein externes Krankenhaus oder Versterben eines Patienten nach Randomisierung) und eine Verminderung des Interventionseffektes durch unzureichende

Verfügbarkeit von Muttermilch kompensieren zu können, wird die Fallzahl auf 30 Patienten für Gruppe 1 und je 15 Patienten für Gruppe 2A und 2B festgelegt. Eine Erhebung der Muttermilchzufuhr der vergleichbaren Frühgeborenen-Kollektive in Tübingen der Jahre 2006, 2007 und 2010 ergab einen kumulativen Muttermilchanteil an der enteralen Ernährung bis Tag 28 von ca. 80%!

Powerabschätzung für die Prüfung der nachgeordneten Hypothese (B):

Für die Analyse der nachgeordneten Hypothese, dass individualisierte Supplementierung einer standardisierten Supplementierung bei gleicher mittlerer Eiweißzufuhr überlegen ist lässt sich bei je 11 auswertbaren Patienten in den Gruppen 2A und 2B eine Steigerung der mittleren täglichen Gewichtszunahme um 1,3SD also um 4,0 g/kg/d mit einer Power von 80% (bei alpha 0,05) nachweisen.

Erwartete Rekrutierung:

Im Zeitraum eines Jahres werden in Tübingen ca. 100 Kinder, von denen etwa 80% (80 Kinder) ganz überwiegend mit Muttermilch ernährt werden. Von diesen Kindern werden etwa 60% (48 Kinder) nicht an anderen Interventionsstudien teilnehmen, so dass die Eltern hinsichtlich einer Teilnahme an der vorliegenden Studie angesprochen werden können.

Aufgrund bisheriger Rekrutierungsraten wird erwartet, dass etwa 80% der Eltern dieser Studie zustimmen, das heißt es könnten etwa 30-40 Kinder/Jahr in die Studie eingeschlossen werden. Damit ergibt sich eine Rekrutierungsdauer von ca. 1,5 Jahren.

2.5 Studienablauf und Untersuchungsmethoden

2.5.1 Studienbedingte Untersuchungen und Interventionen

Randomisierung:

Frühgeborene, die die Einschlusskriterien erfüllen und deren Eltern der Studienteilnahme zugestimmt haben werden mittels versiegelter, fortlaufend nummerierter Umschläge mit variabler Blockgröße randomisiert. Die Gruppenzuteilung ist dem behandelnden Team nicht bekannt.

Die randomisierte Zuteilung erfolgt in eine von 3 Parallelgruppen mit der Verteilung 2:1:1 zu den Gruppen 1, 2A und 2B

Intervention

Gruppe 1: gegenwärtige standardisierte Frauenmilchsupplementierung

Frauenmilch mit 5g/100ml FM85 der Fa. Nestle. Ergibt bei 150ml/kg Zufuhr je 1,5g/kg/d Eiweiß durch den Frauenmilch-Fortifier und bei Frauenmilcheiweißgehalten von 2,0, 1,5 oder 1,0g/100ml einer Gesamteiweißzufuhr von 4,5 bzw. 3,75 bzw 3,0 g/kg/d.

Gruppe 2A: individualisierte Frauenmilchsupplementierung

Bei Kindern in der „Individualisierte Supplementierung“-Gruppe werden zweimal wöchentlich (montags und donnerstags) Muttermilchportionen (mit einem Human Milk Analyzer (Fa. Miris, Upsala Schweden) mittels Infrarotspektroskopie auf ihren tatsächlichen Protein-, und Fettgehalt untersucht. Es werden jeweils 3 Messungen aus jeder Probe durchgeführt und aus den Messwerten ein Mittelwert gebildet.

Alle Nahrungsportionen bis zur nächsten Messung werden entsprechend der Messwerte mit dem Standard-Frauenmilchsupplement (5g/100ml FM85 Fa. Nestle) sowie dem (einzigen kommerziell erhältlichen) Proteinzusatz für

Frühgeborene (Aptamil Eiweiß+, Fa. Milupa) und dem Fettsupplement „Microlipid“ der Firma Nestlé derart supplementiert, dass die folgenden Empfehlungen des Committee on Nutrition der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition aus dem Jahr 2010 (31) erreicht werden:

Proteinzufuhr in g /kg /d (bei <1.5kg Körpergewicht): (4.0) – 4.5

Proteinzufuhr in g /kg /d (bei >1.5 kg Körpergewicht): (3.5) – 4.0

Fettzufuhr in g /kg /d: 4.8 – 6.6

Gruppe 2B: standardisierte Frauenmilchsupplementierung mit einem neuen Frauenmilchsupplement mit erhöhtem Eiweißgehalt und Fett

Frauenmilch mit Zusatz von 5g/100ml „FMneu“ der Fa. Nestle. Ergibt bei 150ml/kg Zufuhr je 2,7g/kg/d Eiweiß und 0,9g/kg/d Fett durch den Frauenmilch-Fortifier.

Bei Frauenmilcheiweißgehalten von 2,0, 1,5 oder 1,0g/100ml resultiert eine Gesamteiweißzufuhr von 5,7 bzw. 4,95 bzw 4,2 g/kg/d.

Bei einem mittleren Fettgehalt von Frauenmilch von 4,0g/100ml liegt die Gesamtfettzufuhr bei ca. 6,9g/kg/d.

Verblindung:

Um eine Beeinflussung der Studienergebnisse durch das behandelnde Team (über die individuellen Entscheidungen hinsichtlich Flüssigkeitszufuhr, Geschwindigkeit des enteralen Nahrungsaufbaus, Entlasszeitpunkt, usw.) auszuschließen erfolgt die Supplementierung soweit wie möglich geblindet, d.h. die Frauenmilchsupplemente werden in speziellen, nicht von einander unterscheidbaren Dosen mit der Beschriftung „Studien-Frauenmilchsupplement für Frühgeborene“ individuell für jeden Patienten bereitgestellt.

Nur die betreuenden medizinischen Doktoranden und der Leiter der klinischen Prüfung, die in o. g. Entscheidungen nicht involviert sind, kennen die Gruppenzuordnung der Kinder.

Begleittherapie:

Bei allen Kindern wird gemäß Abteilungsstandard die enterale Ernährung begonnen und gesteigert.

Reicht die Muttermilch nicht aus wird Beba Frühgeborenenennahrung (ohne Supplementierung; z. Zt. Standard-Formulanahrung in Tübingen) verabreicht.

Ernährung nach Abschluss der Interventionsperiode:

Die Interventionsphase endet für jeden Patienten spätestens 1 Woche vor dem erwarteten Entlasstermin. Zu diesem Zeitpunkt wird die Nahrung auf die jeweilige Entlass- bzw. „Post discharge“-Nahrung (in der Regel Herkömmliches FM85 der Fa. Nestle zur Muttermilch ergänzt durch Beba Frühgeborenenennahrung Stufe 2 der Fa. Nestle) umgestellt.

Ernährung von nicht an der Studie teilnehmenden Kindern:

Frauenmilch supplementiert mit 5g/100ml FM85 der Fa. Nestle. Ergänzt bei Bedarf durch Nestle Frühgeborenenennahrung. Bei schlechtem Gedeihen gesteigerte Supplementierung auf 7,5gFM85/100ml Muttermilch. (Vergleiche Gruppe 1).

Vorgehen bei unzureichendem Gedeihen:

Falls die Gewichtszunahme eines Kindes egal welcher Behandlungsgruppe nach dem zehnten Lebenstag unter 10 g/kg/d über einen Zeitraum von mindestens 10 Tage liegen sollte (also ab Tag 21), wird (nach Abnahme einer Metabolomanalyse – siehe „Studienbedingte Blutentnahmen“) **bei gleichzeitigem Nachweis** einer Harnstoff-Konzentration im Serum von weniger als 20mg/dl **und Nachweis** eines Eiweißgehalt der Frauenmilch von weniger als 1,5 g/100ml die Supplementierung auf 7,5g FM85/100ml Muttermilch, bzw. 6g FMneu/100ml erhöht.

Hierdurch soll ggf. ein besonders niedriger Eiweißgehalt der Frauenmilch ausgeglichen und damit das Kind vor einer Unterversorgung bewahrt werden – gleichzeitig aber eine Gedeihstörung aus anderen Gründen nicht zu einer unangemessenen Eiweißübersorgung führen.

Studienbedingte Blutentnahme:

In allen Behandlungsgruppen erfolgt eine Metabolom-Analyse. Aus 100µl Plasma werden 180 Substrate massenspektrometrisch untersucht. Besondere Bedeutung haben dabei: Bestimmung der essentiellen Aminosäuren (Lysin, Threonin, ...) als Marker für eine adäquate Eiweiß-Versorgung, Bestimmung der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin als Marker einer potentiellen Eiweißübersorgung. Bestimmung der (semiessentiellen) schwefelhaltigen Aminosäuren Methionin, Zystein und Homozystein als Substrate des antioxidativen Stoffwechsels, Bestimmung der Homöostase polyunsaturierter Fettsäuren (ZNS-Bildung) und des Cholinpiegels sowie die Darstellung der Plasmalipidkonzentrationen, insbesondere Triglyceride, Phospholipide und Cholesterin als Marker der Lipoproteinhomöostase.

Außerdem soll die Analyse von Wachstumsfaktoren (IGF I) und dem Wachstumsfaktorenbindungsprotein IGFBP 3 erfolgen als Surrogatmarker für mögliche Unterschiede im Ernährungsstatus zwischen standardisiert und individuell supplementierten Frühgeborenen.

Vernachlässigbarer Studienbedingter Blutverlust!

Hierzu werden 2 (max. 3) x 350µl EDTA-Blut zur Gewinnung von 180µl EDTA-Plasma zur Metabolom- und Wachstumsfaktoren-Analyse gewonnen. Der studienbedingte Blutverlust ist im Vergleich zu den klinisch indizierten Blutverlusten und im Vergleich zum Blutvolumen der Kinder (ca. 150ml) vernachlässigbar und führt sicher nicht zu einem vermehrten Transfusionsbedarf.

Kein zusätzlicher Nadelstich!

Die venöse Blutentnahme wird zum Zeitpunkt einer klinisch indizierten Blutgasanalyse, Blutzuckerkontrolle oder sonstiger venöser Blutentnahme, so dass kein studienbedingter Nadelstich erforderlich ist – und eine allein durch die Studie bedingte Verletzung / Beeinträchtigung ausgeschlossen werden kann.

Grundsätzlich (wie die klinisch indizierte Blutzuckerkontrolle) erfolgt die **Blutentnahme ausschließlich präprandial**.

Die Blutentnahmen sollen erfolgen an den Tagen 14 (+/- 2), 28 (+/-4) und 42 (+/-7) Tage nach Randomisierung (also im Lebensalter von spätestens 21 (+/- 2), 35 (+/- 4) und 49 (+/-7) Tage), soweit der Patient zu diesem Zeitpunkt noch stationär

behandelt wird und sich nicht bereits in der Nahrungsumstellung vor Entlassung befindet.

Die Proben werden innerhalb von 30min nach Abnahme abzentrifugiert (10min bei 3000rpm), in drei Aliquots zu 100 µl (Metabolom-Analyse), 30µl (Bestimmung von Cholin und dessen Metaboliten und Plasmaphospholipiden) und 50 µl (Wachstumsfaktoren-Analyse) aufgeteilt und tiefgefroren bei -20°C gelagert.

Versand der Proben im Batch zur Metabolomanalyse an das Institute of Experimental Genetics, Genome Analysis Center, Hemholtz Institut, München.

Versand der Proben im Batch zur Phospholipid-Analyse ins Lipidlabor der Kinderklinik Tübingen (PD Dr. Dr. Bernhard).

Versand der Proben im Batch zur Analyse der Wachstumsfaktoren ins Hormonlabor der Kinderklinik Tübingen (Prof. Dr. Binder).

Studienbedingte Urinuntersuchung

Wöchentlich Bestimmung von Harnstoff im Urin als Marker für den Abbau überschüssiger AS. Hierfür wird Urin, der sonst mit der Windel verworfen werden würde, ausschließlich nicht invasiv gewonnen, durch Einlegen eines saugfähigen Fließes in die Windel. Die Kinder werden durch diese Maßnahme nicht gestört oder beeinträchtigt.

Sonstige studienbedingte Untersuchungen

Bestimmung der Wachstumsgeschwindigkeit der Unterschenkelhöhe in mm/Woche (Knemometrie) als Parameter für das Längenwachstum der Knochen und damit Surrogatparameter des Wachstums der „Nicht-Fett-Körpermasse“. Diese Untersuchung erfolgt schmerzfrei während der Pflegerunde.

Messung der Hautfaltendicke unter der Skapula sowie über dem M. triceps brachius bei Entlassung. Auch diese Untersuchung erfolgt schmerzfrei während der Pflegerunde.

Weitere Untersuchungen

Es erfolgen sonst keine studienbedingten Untersuchungen beim Kind oder sonstige das Kind störende oder gefährdende Eingriffe. Die Erhebung der weiteren sekundärer Zielkriterien erfolgt routinemäßig im Rahmen interner und externer Qualitätssicherungsmaßnahmen (Neonatalerhebung, Neo-KISS).

Schädelsonographie vor Entlassung und Bestimmung der Weite der äußeren und inneren Liquorräume im Coronarschnitt auf der Höhe der Foramina Monroi.

Alle Kinder werden gemäß Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses im korrigierten Alter von 24 Monaten routinemäßig mit einem Bayleys test (Bayley Scales of Infant Development, 2. Ausgabe) untersucht. In diesem Rahmen werden auch die anthropometrischen Daten (Gewicht, Kopfumfang und Länge) erhoben und das Verhältnis von Gewicht/Länge und der Body Mass Index (BMI) als Surrogatparameter für ein späteres Risiko für das metabolische Syndrom ermittelt.

2.5.2 Risiken und Nebenwirkungen studienbedingter Eingriffe

Die in der Studie verwendeten Frauenmilch-Supplemente sind Teil der Standardernährung bei Frühgeborenen. Es handelt sich um das Produkt des Herstellers Nestlé bzw. des Herstellers Milupa die in unserer Klinik seit Jahren eingesetzt werden sowie um das noch nicht kommerziell verfügbare, vor Markteinführung stehende Nachfolgeprodukt, bei dem der Hersteller Nestle auf Druck der Neonatologen den Eiweißgehalt und den Gehalt an ungesättigten Fettsäuren erhöht hat.

In den Standardgruppen werden diese Frauenmilchsupplemente in der vom Hersteller empfohlenen Menge (5g/100ml) angewandt. D. h. in den Standardgruppen besteht das Risiko eine „Fehldosierung“ der Eiweißzufuhr – basierend auf der biologischen Schwankungsbreite des Naturstoffes „Frauenmilch“. Dieses Risiko besteht für alle Kinder die gegenwärtig weltweit behandelt werden, weil nur in sehr seltenen Ausnahmefällen (wie eben in dieser Studie) eine Messung der Zusammensetzung der Muttermilch erfolgt. **Das Risiko der Eiweißunter- bzw. überdosierung ist also nicht durch die Studie bedingt.**

Eine zu geringe Dosierung der Eiweißzufuhr könnte evtl mit einem weniger als optimalen Wachstum einhergehen, eine zu hohe Dosierung der Eiweißzufuhr könnte theoretisch zu erhöhten Konzentrationen von Aminosäuren wie zum Bsp. Phenylalanin führen, die in sehr hohen Konzentrationen schädlich sein könnten.

Im Falle eines weniger als optimalen Wachstums sieht das Studienprotokoll in allen Gruppen ggf. bei niedrigem Eiweißgehalt der Frauenmilch eine Erhöhung der Eiweißsupplementierung vor (siehe auch (siehe auch 2.5.1).

Eine relative Überdosierung sollte ohne Folgen für den betroffenen Patienten bleiben, in einem aktuellen Editorial schreibt der Ernährungsexperte William W. Hay, Jr. (University of Colorado, Denver, CO): „Would an additional 1 g/kg per day [of protein] be too much for those infants whose mothers had good milk protein content? Not likely.“ (35)

Der Human Milk Analyzer wird täglich mit Eichlösungen des Herstellers kalibriert. Eine Fehlmessung ist demnach unwahrscheinlich. Die Übertragung der Messergebnisse in ein Excel-Arbeitsblatt, in dem die Berechnung der Supplemente erfolgt, geschieht mittels USB-Stick, so dass Übertragungs- und Rechenfehler sehr unwahrscheinlich sind.

Blutentnahmen für die Studie werden grundsätzlich nur während klinisch indizierter Blutentnahmen durchgeführt, so dass keine studienbedingten Nadelstiche erfolgen (damit keine studienbedingten Blutentnahme-assoziierten Risiken wie Hämatome, Infektionen, Verletzungen von Gefäßen oder Nerven etc.).

Der Verlust von 2-3 x 300µl Blut ist bei Kindern dieser Größe (im Mittel zu diesem Zeitpunkt 1,5-2,0kg schwer) vernachlässigbar (entspricht etwa 0,15% des Blutvolumens und würde bei einem Erwachsenen der Entnahme von 7,5ml Blut entsprechen).

Urin wird grundsätzlich nur nicht-invasiv, durch Einlegen eines Fließes in die Windel und anschließender Kompression des Fließ gewonnen. Seltener wird der Urin (nur bei schon „gereifter“ Haut) durch Kleben eines Urinbeutels gewonnen.

Eine Gewinnung mittels Blasenkatheter erfolgt nur wenn das Kind aus anderen Gründen eines Blasenkatheters bedarf.

2.5.3 Nutzen-Abwägung für Studienteilnahme

Teilnehmende Frühgeborene erfahren keine relevante Belastung und sind während der Untersuchung wie zuvor dargestellt keinem relevanten studienbedingten Risiko ausgesetzt. Kinder in den Standardgruppen unterliegen dem Risiko einer unter den Empfehlungen liegenden Eiweißzufuhr (Gruppe 1) oder einer über den Empfehlungen liegenden Eiweißzufuhr (Gruppe 2B).

Diese neuen Empfehlungen stützen sich aber nicht auf Untersuchungen die eine Besserung eines klinisch relevanten Endpunkts belegen – sondern auf Kurzzeit-Beobachtungen mit dem Nachweis einer verbesserten Stickstoffbilanz. Es ist zum heutigen Zeitpunkt unklar, ob eine höhere Eiweißzufuhr tatsächlich so wie vermutet sicher und für die Kinder von Nutzen ist.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind für zukünftige Frühgeborenen von erheblichem Interesse.

2.6 Erhebung klinischer Daten

Demographische Daten:

Gestationsalter

Geburtsgewicht und Geburtsgewichts-z-Score (SDS)

Geburts-Kopfumfang und Geburts-Kopfumfangs-SDS

Pränatale Glucocorticoide zur Pneumozytendifferenzierung

Gestose der Mutter

Primäre Zielvariable:

Durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme in g/kg/d

Sekundäre Zielvariablen:

Gewicht bei Entlassung in g

Gewicht bei Entlassung gemessen als z-Score

Differenz (Gewicht-z-Scores bei Entlassung – Gewichts-z-Score bei Geburt)

Kopfumfang bei Entlassung gemessen in cm

Kopfumfang bei Entlassung gemessen als z-Score

Differenz (Kopfumfang-z-Scores bei Entlassung – Kopfumfang-z-Score bei Geburt)

Durchschnittliches Unterschenkelängenwachstum in mm/Woche

Hautfaldendicken über M. triceps brachii und unter der Skapula

MDI und PDI Scores der Bayley Scales of Infant Development im korrigierten Alter von 24 Monaten

Inzidenz einer Phenylalanin Konzentration über dem Normbereich

Inzidenz der Tyrosin Konzentration über dem Normbereich

Konzentrationen von IGF-1

Harnstoffkonzentrationen im Urin

Konzentrationen relevanter Fettsäuren und Phospholipide

Daten für Sicherheitsanalyse

NEC (Bell Stadium \geq IIa)

PDA mit Therapie

BPD (Sauerstoffbedarf bei einem postmenstruellen Alter von 36 Wochen (physiologische Definition der Bronchopulmonalen Dysplasie nach Walsh, 2003))
Maximale ROP-Grad (nach der internationalen Klassifikation, 2005)
Maximaler IVH-Grad (nach der Klassifikation von Papile), Parenchymatöse Blutung / Infarzierung
PVL-Grad (nach der Klassifikation von deVries)
Ventrikeldilatation bei Abschluss-Hirnultraschall (nach der Klassifikation von Levene)
Nosokomiale Infektionen nach Neo-KISS Kriterien

2.7 Zielkriterien / Statistische Analysen

- a) Deskription der demographischen Variablen in beiden Gruppen.
- b) Konfirmatorische Auswertung der primären Zielvariable mittels Wilcoxon-Test zunächst im Vergleich Gruppe 1 versus kombinierte Gruppe 2A und 2B zur Prüfung der ersten, hierarchisch übergeordneten Hypothese (Hypothese A).
Nur wenn sich hier ein Unterschied nachweisen lassen sollte, erfolgt die Prüfung der zweiten, nachgeordneten Hypothese durch Vergleich der primären Zielvariable zwischen den Gruppen 2A und 2B (individualisierte versus standardisierte Supplementierung).
- c) Deskriptiver Vergleich der sekundären Zielvariablen mittels t-Test, Wilcoxon-Test, χ^2 -Test oder Fisher's exact Test wie erforderlich.
- d) Tabellierung der Daten für Sicherheitsanalyse für beide Vergleiche (weniger versus mehr Eiweiß und individualisiert vs. standardisiert)
- e) Graphische Darstellung der Plasma-Aminosäure und Plasmafettsäurekonzentrationen und der Urin-Harnstoffkonzentrationen in den Behandlungsgruppen

3 Datenschutz

Alle Daten werden ausschließlich in pseudonymisierter Weise (Studiennummer) gespeichert. Die Liste der Studienteilnehmer und der zugehörigen Studiennummern wird ausschließlich im Sekretariat des Abteilungsleiter der Abt. Neonatologie verschlossen verwahrt.

In der Einwilligungserklärung wird die Zustimmung der Eltern der Studienteilnehmer zur Aufzeichnung der erhobenen Daten/Krankheitsdaten auf Dokumentationsbögen und elektronischen Datenträgern und zur Weitergabe ohne Namensnennung in pseudonymisierter Form (d.h. verschlüsselt durch die Studiennummer) eingeholt.

4 Patientenversicherung

Es erfolgt keine Versicherung für Probanden, da kein Risiko für die Patienten durch die Teilnahme an der Studie besteht.

5 Elterninformation und Einverständniserklärung

Siehe Anlage.

6 Referenzen:

- 1 Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;**104**:280-9
- 2 Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;**111**:986-90
- 3 Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003;**27**:302-10
- 4 Hack M, Schluchter M, Cartar L, et al. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003;**112**:e30-8
- 5 Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;**89**:F428-30
- 6 Franz AR, Pohlandt F, Bode H, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009;**123**:e101-9
- 7 Hack M, Taylor HG, Klein N, et al. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med* 1994;**331**:753-9
- 8 Wolke D, Meyer R. Cognitive status, language attainment, and prereading skills of 6-year-old very preterm children and their peers: the Bavarian Longitudinal Study. *Dev Med Child Neurol* 1999;**41**:94-109
- 9 Gross SJ, Mettelman BB, Dye TD, Slagle TA. Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age. *J Pediatr* 2001;**138**:169-75
- 10 Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, et al. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2003;**111**:e340-6
- 11 Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;**352**:9-19
- 12 Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, et al. Neurodevelopmental follow-up of very preterm infants after proactive treatment at a gestational age of > or = 23 weeks. *J Pediatr* 2008;**152**:771-6, 776 e1-2
- 13 Connors JM, O'Callaghan MJ, Burns YR, et al. The influence of growth on development outcome in extremely low birthweight infants at 2 years of age. *J Paediatr Child Health* 1999;**35**:37-41
- 14 Cooke RW. Are there critical periods for brain growth in children born preterm? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;**91**:F17-20
- 15 Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;**117**:1253-61
- 16 Hack M, Breslau N, Weissman B, et al. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 1991;**325**:231-7
- 17 Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;**115**:696-703
- 18 Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;**77**:F4-11

- 19 Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 2003;**142**:463-8
- 20 Tan MJ, Abernethy L, Cooke RW. Improving head growth in preterm infants - a randomised controlled trial. II: MRI and developmental outcomes in the first year. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008
- 21 Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998;**317**:1481-7
- 22 Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. *Pediatrics* 2007;**120**:e953-9
- 23 Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;**70**:525-35
- 24 Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;**49**:112-25
- 25 Ziegler EE. Breast-milk fortification. *Acta Paediatr* 2001;**90**:720-3
- 26 Lawrence RA, Lawrence RM. Biochemistry of human milk. In: R. A. Lawrence and R. M. Lawrence. *Breastfeeding. A guide for the medical profession*. Philadelphia, Elsevier Mosby. 2005. pp. 105-170
- 27 Wojcik KY, Rechtman DJ, Lee ML, Montoya A, Medo ET. Macronutrient analysis of a nationwide sample of donor breast milk. *J Am Diet Assoc* 2009;**109**:137-40
- 28 Anderson GH, Atkinson SA, Bryan MH. Energy and macronutrient content of human milk during early lactation from mothers giving birth prematurely and at term. *Am J Clin Nutr* 1981;**34**:258-65
- 29 Weber A, Loui A, Jochum F, Buhner C, Obladen M. Breast milk from mothers of very low birthweight infants: variability in fat and protein content. *Acta Paediatr* 2001;**90**:772-5
- 30 Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *J Perinatol* 2009;**29**:489-92
- 31 Agostoni C, Buonocore G, Carnielli V, et al. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;**50**:85-91
- 32 Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006;**26**:614-21
- 33 Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, et al. Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams: neurocognitive development at 5.3 years' corrected age. *Pediatrics* 2007;**120**:538-46
- 34 Menjo A, Mizuno K, Murase M, et al. Bedside analysis of human milk for adjustable nutrition strategy. *Acta Paediatr* 2009;**98**:380-4
- 35 Hay WW, Jr. Optimizing protein intake in preterm infants. *J Perinatol* 2009;**29**:465-6