

# Samenvatting

Nederlandse samenvatting voor niet ingewijden





Wereldwijd is het percentage kinderen dat te vroeg geboren wordt gestegen naar 10%. Een speciale groep te vroeg geboren kinderen (prematuren), zijn de kinderen die meer dan 8 weken te vroeg geboren worden (zwangerschapsduur <32 weken). In Nederland is het percentage kinderen dat geboren wordt met een zwangerschapsduur <32 weken gestegen van 0,63% in 1983 naar 1,5% in 2013. Deze prematuren worden direct na hun geboorte opgenomen op de neonatale intensive care unit (NICU), omdat hun lichaam nog niet rijp genoeg is om zonder ondersteuning te functioneren. Voorbeelden hiervan zijn ademhalingsondersteuning vanwege hun onrijpe longen, problemen met de voeding omdat hun darmstelsel nog niet voldoende werkt en verhoogde vatbaarheid voor infecties omdat hun afweersysteem nog niet voldoende gerijpt is. Verbeteringen van de zorg rondom en in de eerste weken na de geboorte hebben er voor gezorgd dat te vroeg geboren kinderen steeds vaker overleven, waardoor de focus van onderzoek in deze groep kinderen meer verschuift naar de langdurige gevolgen van een vroeggeboorte.

Het primaire doel van dit proefschrift is de ontwikkeling van prematuren te evalueren, waarbij de focus op het immuunsysteem ligt. Het beschrijft een onderzoek naar de beschermende antistoffen die prematuren mee krijgen van hun moeder tijdens de (kortere) zwangerschap. Deze prematuren zijn gedurende hun eerste jaar gevolgd om hun response op vaccinaties te meten, om op die manier te meten hoe hun afweersysteem reageert. Naast de antistoflevels tegen de vaccinaties hebben we ook gekeken naar cytokinelevels in het bloed van prematuren. Cytokines zijn moleculen die een rol spelen in de afweer en geactiveerd worden bij een ontsteking.

Het secundaire doel van dit proefschrift was onderzoeken of de ontwikkeling van prematuren kan beïnvloed worden met een speciale voeding, die ontwikkeld is met het doel om in deze

groep kwetsbare kinderen zowel de algemene gezondheid als de hersenontwikkeling te stimuleren.

De achtergrond en doelen van dit onderzoek zijn beschreven in **hoofdstuk 1 en 2**.

**Hoofdstuk 3** geeft een overzicht van de literatuur over transplacentair transport (overdracht de placenta van moeder naar kind) van IgG antistoffen van moeder naar kind. Prematuur geboren kinderen hebben lagere antistofconcentraties van alle antistoffen vergeleken met voldragen kinderen. De antistofconcentraties van de kinderen zijn sterk afhankelijk van de antistofconcentratie van de moeder.

In **hoofdstuk 4** worden lagere transplacentaire transport ratios beschreven in prematuur geboren kinderen voor de antistoffen tegen difterie, tetanus, kinkhoest, Haemofilus influenza type B en meningokokken C dan in voldragen kinderen. De ratio wordt deels bepaald door het type vaccinatie dat gegeven wordt. Als de moeder is gevaccineerd met een polysaccharide-vaccinatie is de transport ratio lager dan wanneer er gebruikt wordt gemaakt van een proteïn-vaccinatie. Maternale antistoflevels zijn de belangrijkste voorspeller van antistoflevels in het kind voor alle genoemde vaccinaties.

In **hoofdstuk 5** wordt beschreven dat door de lagere transplacentaire transport ratios de prematuur geboren kinderen 1,7 tot 2,5 keer lagere antistoflevels tegen mazelen, bof, rode hond en varicella (waterpokken) hebben vergeleken met voldragen kinderen bij hun geboorte. Zij hebben hierdoor minder lang bescherming van de antistoffen die hun moeder ze heeft meegegeven. Deze ziekten zijn nog steeds niet uitgebannen en circuleren dus nog in Nederland. Hierdoor is er een verhoogd risico op besmetting.

Het tweede deel van dit proefschrift gaat over de invloed van de toevoeging van neutrale en zure oligosacchariden aan de voeding van prematuren gedurende de neonatale periode op zowel het immuunsysteem als op de psychomotorische ontwikkeling. Oligosacchariden zijn niet-oplosbare vezels die voorkomen in moedermelk en die een gunstige invloed kunnen hebben op de bacteriën in de darmen en het immuunsysteem. Moedermelk is de gouden standaard voor babyvoeding en de oligosacchariden die gebruikt zijn in dit onderzoek, zijn dan ook ontwikkeld naar voorbeeld van de oligosacchariden in moedermelk. Aangezien de zure oligosaccharides onttrokken zijn aan wortels, werd de studie de worteltjesstudie genoemd. Om dit te onderzoeken werd een dubbel-blind gerandomiseerd onderzoek met een controlegroep uitgevoerd naar het effect van toevoeging van neutrale en zure oligosacchariden op het immuunsysteem van prematuur geboren kinderen in het VU medisch centrum te Amsterdam. 113 te vroeg geboren kinderen (met een zwangerschapsduur <32 weken of een geboortegewicht < 1500 gram) namen deel aan dit onderzoek, van hun geboorte tot tweejarige leeftijd. Zij kregen de speciale voeding gedurende de eerste 30 dagen van hun leven. Bij de kinderen die tijdens de eerste maand van hun leven deze speciale voeding kregen, werd bij de leeftijd van 5 en 12 maanden weer bloed afgenomen om vast te kunnen stellen hoe hun immunrespons was.

In **hoofdstuk 6** werd het effect van de enterale toevoeging van de neutrale en zure oligosacchariden op ernstige infecties, voedingstolerantie en korte termijn uitkomsten in prematuur geboren kinderen onderzocht. Enterale toevoeging van neutrale en zure oligosacchariden vermindert het voorkomen van endogene infecties, wanneer de toevoeging in voldoende mate gegeven kan worden. Neutrale en zure oligosacchariden hadden geen effect op voedingstolerantie (het aantal dagen tot de prematuur volledig enteraal gevoed kon worden) of het voorkomen van necrotiserende enterocolitis (een ernstige, levensbedreigende darmziekte, die vooral voorkomt bij prematuren).

**Hoofdstuk 7** beschrijft cytokine profielen gedurende het eerste jaar in prematuren. Cytokines zijn kleine eiwitten die functioneren als signaalstof tussen verschillende immuuncellen. Tijdens de neonatale periode waren de levels van alle gemeten cytokines verhoogd, waarna er een daling volgde bij de leeftijd van 5 en 12 maanden. De enterale toevoeging van neutrale en zure oligosacchariden zorgde er voor dat tijdens dag 7 de concentraties van de cytokines lager waren dan in de controle groep. Dit effect was verdwenen op dag 14, wat wijst op een tijdelijk anti-ontstekings-effect. De cytokines waren verhoogd als het kind een infectie doormaakte in de dagen voor de bloedafname.

De response op vaccinaties in prematuren wordt beschreven in **hoofdstuk 8 en 9**. Alle prematuren werden volgens het normale schema van het Rijksvaccinatieprogramma gevaccineerd, wat betekende dat de kinderen in de studie vaccinaties voor DKTP-Hib en pneumokokken kregen op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden en een boostervaccinatie op de leeftijd van 11 maanden. De enterale toevoeging van neutrale en zure oligosacchariden zorgde niet voor een verbeterde vaccinatie respons op het difterie, kinkhoest, tetanus en Hib vaccin, maar beïnvloedde de respons op het pneumokokkenvaccin. De kinderen die in de eerste 30 dagen de neutrale en zure oligosacchariden hadden gekregen toonden een respons op het pneumokokkenvaccin vergelijkbaar met voldragen kinderen op de leeftijd van 5 maanden. De prematuren die geen oligosacchariden toegevoegd hadden gekregen toonden een versterkte/overmatige respons op de pneumokokken vaccinatie, hoewel dit na 12 maanden weer gelijk getrokken was.

Na de boostervaccinatie die alle kinderen krijgen als ze 11 maanden zijn, horen alle kinderen langdurig beschermd te zijn. In deze groep prematuren bereikten 27% van de kinderen niet het international geaccepteerd niveau voor langdurige bescherming na de booster vaccinatie met het Hib vaccine, wat betekent dat deze kinderen nog risico lopen op een infectie met Hib.

Door middel van de invloed op zowel het darmstelsel als het immuunsysteem wordt verwacht dat de neutrale en zure oligosacchariden ook een invloed hebben op de zogeheten gut-brain-immune axis (letterlijk vertaald: darmstelsel-hersenen-immuunsysteem). In de afgelopen jaren heeft onderzoek aangetoond dat deze systemen op verschillende manieren invloed op elkaar uitoefenen. Aangezien vroeggeboorte een negatieve invloed heeft op de hersenontwikkeling van kinderen werd de invloed van de oligosacchariden op

psychomotore ontwikkelingsuitkomsten onderzocht, zoals gemeten met de Bayley scales of infant development (BSID). **Hoofdstuk 10** beschrijft dat de toevoeging van de neutrale en zure oligosacchariden geen invloed heeft op de psychomotore ontwikkelingsuitkomsten op de leeftijd van 2 jaar, maar dat kinderen die tijdens de eerste maand een infectie hebben doorgemaakt, minder darmbacteriën hebben of hogere waarden van cytokines hebben lagere scores hebben op deze ontwikkelingschalen. Dit is een aanwijzing dat er mogelijk in de toekomst wel invloed van andere voedingstoevoegingen verwacht kan worden.

Een in-vitro fermentatie studie met ontlasting van prematuren wordt beschreven in **hoofdstuk 11**.

De bacteriën in de darmen zetten vezels om in andere producten. Hierbij komen short-chain fatty acids (SCFA) vrij, die belangrijk zijn voor de gezondheid van de darm, maar ook een positieve invloed lijken uit te oefenen op het immuunsysteem. De darmbacteriën in de ontlasting van prematuren produceren kleine hoeveelheden SCFAs gedurende de eerste week na de geboorte, maar dit neemt duidelijk toe na ongeveer 2 weken. De toevoeging van speciale vezels (zoals oligosacchariden) versterkt deze toename, vooral van de SCFA acetaat. Kinderen die geboren zijn met een keizersnede, hebben een vertraagde mogelijkheid tot productie van SCFAs, zelfs als er vezels worden toegevoegd.

Tot slot wordt in **hoofdstuk 12** een algemene discussie beschreven, waarin de bevindingen in dit proefschrift worden gecombineerd en suggesties voor de toekomst worden gepresenteerd.

Voeding, vooral in kwetsbare groepen zoals prematuren, biedt de mogelijkheid om het immuunsysteem te beïnvloeden, maar het effect is juist bij de kleine hoeveelheden die prematuren krijgen kleiner dan gewenst. Agressievere methoden zoals het toevoegen van levende bacteriën gecombineerd met deze vezels kunnen dit effect in de toekomst versterken.

De lagere antistoflevels in prematuren bij de geboorte behoeven aandacht, aangezien steeds meer ouders vaccinaties weigeren. Ziekten die door vaccineren voorkomen kunnen worden, komen daardoor weer meer voor, wat voor kwetsbare prematuren met een onderontwikkeld immuunsysteem extra risico oplevert.