

Forældre information

Vedr. videnskabeligt forsøg med fokus på mere viden om optimal anvendelse af mælkesyre bakterier til meget tidligt fødte børn.

Forsøgets title: Probiotic in Extremely Preterm Supplementation – Denmark (PEPS-DK)

Kære Forældre,

Du får denne skrivelse fordi dit barn er født meget før tid og har brug for intensiv behandling. Vi forstår at det er en stressende situation og at den nedenstående information kan være svær at forholde sig til. Vi vil dog gerne spørge, om dit/jeres barn/børn må deltage i et videnskabeligt forsøg, der undersøger de positive effekter af tilskud af probiotika på det tidligt fødte barns tarm. Det er frivilligt at deltage i projektet. I kan når som helst og uden begrundelse trække jeres barn/børn ud af projektet og det vil ikke få konsekvenser for jeres barns/børns videre behandling på afdelingen. Alle oplysninger om jer og jeres barn/børn vil blive behandlet fuldt fortroligt.

Før du/I beslutter, om dit/jeres barn må deltage i forsøget, skal du/I fuldt ud forstå, hvad forsøget går ud på, og hvorfor vi gennemfører forsøget. Vi vil derfor bede dig/jer om at læse denne deltagerinformation grundigt.

Du/I vil blive inviteret til en samtale om forsøget, hvor denne deltagerinformation vil blive uddybet, og hvor det er muligt at stille spørgsmål om forsøget. Du/I er velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til samtalen.

Hvis du/I beslutter dig/jer for at dit/jeres barn må deltage i forsøget, vil vi bede dig/jer om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at du/I har ret til betænkningstid, før du/I beslutter, om du/I vil underskrive samtykkeerklæringen. Samtykket giver den forsøgsansvarlige, sponsor og dennes repræsentant direkte adgang til relevante helbredsoplysninger i journalen for at kunne gennemføre, overvåge og kontrollere forsøget.

Formål med forsøget

Mange tidligt fødte børn fødes med umodne organer (lunger, hjerte, lever, immunsystem og hjerne) og især et umodent tarmsystem. Den umodne tarm er i risiko for at udvikle en meget alvorlig mave-tarm-sygdom (Nekrotiserende Enterocolitis (NEC)), derfor vil ca. 10% af alle tidligt fødte opleve symptomer på denne sygdom. I nogle tilfælde fører det til operation i andre tilfælde ikke. I begge tilfælde forlænger det væsentligt den tid barnet er indlagt på hospitalet. Der er i tidligere studier fundet tegn til at indtag af en kombination af bakterier har positiv effekt på risikoen for at få NEC. De tidligere studier har haft deltagende nyfødte som var i mindre risiko for at få denne sygdom. Derfor vides det ikke med sikkerhed om kombinationen af bakterier har den antagende positive effekt på børn født før fulde graviditetsuger 28. Det er den gruppe af nyfødte som ville have den største gavn af effekten. For at vise det, skal man undersøge 1620 nyfødte født før 28 graviditetsuge og derfor er det nødvendigt med et stort skandinavisk studie. Hvis det viser sig at probiotika har den ønskede effekt, vil dette medføre ændring af retningslinjer for behandling af tidligt fødte over hele verden. Det produkt vi benytter, er dansk produceret og derfor under strenge regler for overvågning. Produktet hedder ProPrems® og produceres af Chr. Hansen.

Dette er et dobbelt-blindet, randomiseret kontrolleret studie som undersøger de positive effekter af tilskud af probiotika (en kombination af 3 bakterier) på det tidligt fødte barns tarm. Det betyder at dit/jeres barn bliver tilfældigt udvalgt til enten den ene eller den anden gruppe (A og B). I den gruppe hvor man får probiotika, bliver dette administreret af en forsknings sygeplejerske om morgenen sammen med barnets måltid (mors egen mælk eller bank modermælk) og er man udvalgt til den gruppe der ikke får probiotika, gælder samme forhold, morgenmåltidet administreres af en forsknings sygeplejerske. Dette er for at kunne sikre at hverken du/I eller de der varetager behandling og pleje af barnet, ved hvilken gruppe jeres barn er i. Dette fortsætter indtil barnet er 34 uger gammel. Al anden behandling vil foregå som vanligt.

Der bliver ikke taget blodprøver dedikerede til projektet, men det er nødvendigt at have tilgang til oplysninger omkring graviditet, fødsel, behov for vejtræknings og blodtryks støtte, behov for antibiotika, oplysninger om den næring der gives under indlæggelsen samt barnets vækst frem til udskrivelsen og de ambulante opfølgninger. Derfor har studie fået tilladelse af Videnskabs etiske komite og Datatilsynet til at gå i barnets journal og mors fødsels journal. Oplysningerne er dækket af databeskyttelsesloven og databeskyttelsesforordningen, data vil blive indtastet i en sikker database, anonymiseret for de øvrige deltagende afdelinger. Databasen har hovedsæde i Stockholm og administreres af Alexander Rakow.

Plan for forsøget

Da der skal mange deltagere med i dette projekt, forventer vi at det tager minimum 3 år før vi er færdige med projektet.

TIMEPLAN

Table 4. Time plan with critical milestones and estimated recruitment rate

	2023		2024		2025		2026	
	Spring	Autumn	Spring	Autumn	Spring	Autumn	Spring	Autumn
Recruitment/intervention phase								
Estimated number of patients included	280	500	725	950	1160	1390	1620	
Interim analysis			n= 540		n=1080		n=1620	
Follow-up of patients (part II)								
Statistical analysis								
Writing manuscript (part I)								

The trial aims to recruit patients throughout the year, including holidays. This will be obtained by having several key personal at every hospital that are responsible for giving study information to the legal guardians and obtain informed consent. These key personal include PhD student Sofia Söderquist Kruth, study coordinator and study nurses from CKB.

Table 5. Flow-chart with checkpoints of recruitment and intervention phase

	0-48h	72h	72-96h	14d±2d	34GW±2d	40GW±2d	3 Months**	1 Year**	2.5 Year	5.5 Years
Informed consent	X									
Inclusion		X								
Randomization		X								
Intervention		=====								
Incidence of NEC		=====								
Mortality		=====								
Incidence of feeding tolerance		=====								
Fecal samples			X	X	X			X		
Use of antibiotics		=====								
Duration of hospital stay		=====								
Growth (weight, height, HC ***)		=====								
Body composition						X	X			
Adverse events		=====								

*Gestational week | ** Corrected age | ***Head circumference

Nytte ved forsøget

Hvis probiotika har en positiv effekt på risikoen for at få NEC, så vil det i fremtiden kunne reducere antallet med denne sygdom med 30%, hvilket er betydeligt både i forhold til det enkelte barn, familien og samfundet. Det vides først efter studiets afslutning og derfor kendes potentiel positiv effekt for netop dit/jeres barn ikke.

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Vi tror ikke, at der er nogen bivirkninger ved probiotika, da det primært består af mælkesyrebakterier. Men for at være sikre, skal det hospital, hvor forsøget finder sted, kunne dyrke de bakterier, som vi giver til barnet, når de undersøger blod og sekret. Dette er for at sikre, at der ikke opstår infektioner. Desuden kan man forestille sig en lille risiko for, at barnet kan opleve løs afføring eller problemer med fordøjelsen, men dette er ikke tidligere set. Infektion eller markante problemer med vækst som følge af vores behandling, vil kunne føre til at dit/jeres barn trækkes ud af forsøget, hvis studiegruppen mener at det skyldes deltagelse i forsøget.

Der kan være risici ved forsøget, som vi endnu ikke kender. Vi beder derfor dig/jer og det personale der varetager pleje og behandling af barnet, om at fortælle, hvis du/I oplever problemer med barnets helbred, mens forsøget står på. Hvis vi opdager bivirkninger, som vi ikke allerede har fortalt dig/jer om, vil vi selvfølgelig fortælle dig/jer om det med det samme, og du/I vil skulle tage stilling til, om du/I ønsker at fortsætte i forsøget. Det forventes ikke, at der vil tilståede situationer, hvor forsøget må afsluttes før tid.

Du/I vil til enhver tid kunne trække jeres barn ud af undersøgelsen, uden begrundelse og uden indflydelse på barnets øvrige behandling.

Andre behandlingsmuligheder

Der er ingen standard behandling aktuelt og ingen retningslinjer der vejleder til behandling af nyfødte i den alder som børn inkluderet i dette projekt har. Der er aktuelt ikke andre produkter på markedet, men der forskes i andre muligheder også ved nogle af de deltagende afdelinger.

Forskningsgruppen

Projektet er designet og startet i Sverige v Alexander Rakow, neonatolog, Ph.D. Cheflæge v Karolinska Universitets Hospital. I Danmark forvaltes studiet af Lise Aunsholt, neonatolog Rigshospitalet, Ph.D. og lektor ved institut for klinisk medicin ved Københavns

Universitet, og udføres på de 4 største neonatalafdelinger i Danmark i samarbejde med Anne-Cathrine Viuff, læge Aalborg Universitets Hospital, Ph.D., lektor ved Aalborg Universitet, Jesper Padkær Petersen neonatolog Aarhus Universitets Hospital, Ph.D. og Gitte Zachariassen neonatolog Odense Universitets Hospital, Ph.D., professor ved Syddansk Universitet.

Oplysninger om økonomiske forhold

- Der er aktuelt ingen finansiel støtte til projektet i Danmark, men ProPrems® ved Chr. Hansen er doneret til den svenske studie gruppe og dermed også til Danmark
- Vi søger om støtte til de danske afdelinger og håber på at få tildelt midler til forskningssygeplejersker alle 4 steder og til den nationalt ansvarlige Lise Aunsholt, neonatolog Rigshospitalet, Ph.D. Lektor ved Københavns Universitet
- Skulle vi modtage midler vil dette blive opdateret på studiets hjemmeside og I vil kunne finde informationen her.
- Forsøgsansvarlig har ikke økonomisk tilknytning til virksomheder eller fonde med interesse i forsøget
- Der ydes ikke vederlag til forsøgspersoner, men i tilfælde af mén som følge af deltagelse, er barnet dækket af Patientforsikringen

Adgang til forsøgsresultater

Alle resultater vil blive offentliggjort via de dertilhørende relevante medier og kongresser. Det forventes ikke at der kommer nogle resultater frem før studiet er afsluttet.

Vi håber, at du/I med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i forsøget, og at du/I føler dig/jer rustet til at tage beslutningen om dit/jeres barns eventuelle deltagelse. Vi beder dig/jer også om at læse det vedlagte materiale "Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forsknings-projekt".

Hvis du/I vil vide mere om forsøget, er du meget velkommen til at kontakte:

Trial sponsor: Lise Aunsholt, MD, PhD, Lektor

Adresse: Afdelingen for Intensiv behandling af nyfødte og mindre børn, *Rigshospitalet*,
Blegdamsvej 9, 2100 København, Danmark

Tlf.: +45 61 99 11 37/+ 45 35 45 13 25

Mail: lise.aunsholt@regionh.dk

Lokal kontakt person

Address:

Telephone:

Mail:

Med venlig hilsen

