

BEGIN Studiet

Effekter af *B. infantis* til nyfødte

Bifidobacterium Infantis to newborns: Effects of modulating the gutmicrobial composition on infections and inflammatory conditions, a randomized controlled double-blinded intervention trial.

Vil du deltage i et videnskabeligt studie, der udføres af læger fra Aarhus Universitetshospital og Aarhus Universitet i samarbejde med jordemødre på Hospitaler i Region Midtjylland?

Du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke om deltagelse tilbage.

Formål

Et kosttilskud med den naturlige tarmflora bakterie *Bifidobakterium infantis* (*B. infantis*) kan muligvis styrke det nyfødte barns immunsystem. Vi undersøger derfor, om *B. infantis* kan forebygge bl.a. kolik, infektioner og autoimmune sygdomme som astma og allergi. Dertil ønsker vi at blive klogere på hvordan naturlige mikroorganismer påvirker børns sundhed.

Som deltager i studiet beder vi dig om at:

- Give dit barn kosttilskuddet én gang dagligt i tre uger fra det er 7 dage gammelt.
 - Kosttilskuddet er et studieprodukt med enten *B. infantis* eller inaktivt placebo
- Løbende udfylde korte spørgsmål i studie-app'en Emento [Eller tilsvarende]
 - Omhandlende livsstil, graviditet, fødsel og dit barns velbefindende.
- Undersøgelser i forskningsprojektet:
 1. Afføringsprøver fra bleen indsamles fem gange gennem barnets første leveår
 2. Afføringsprøve fra mor én gang, så tæt på fødslen som muligt
 - Til analyse af tarmfloraen, I får udleveret udstyr og instruktioner til dette
 3. Støvp prøve fra hjemmet
 - Til analyse af mikroorganismer i hjemmet og deres indflydelse på tarmflora og helbred
 4. Hæl-blodprøve i 3 måneders alderen og evt. vækstmålinger.
 5. Blodprøve når barnet er 1 år gammelt
 - Til analyse af vækst, stofskifteprocesser og immunforsvarets celler

Særligt for deltagere tilknyttet Aarhus Universitetshospital ifm. hælprøvetagning når barnet er 3 måneder:

- En kropsanalyse af barnet
- En urinprøve fra barnet
- En mælkeprøve fra mor (hvis hun ammer)

Alle dele af studiet er frivillige, ligesom det er muligt at deltage selvom man fravælger bestemte prøver.
Yderligere information og tilmelding via [BEGINSTUDY.DK](https://beginstudy.dk)

Før du beslutter, om du vil deltage i studiet, skal du forstå, hvad det går ud på og hvorfor det gennemføres.
Vi vil derfor bede dig om at læse den følgende deltagerinformation grundigt.

Informationsmateriale:

Hvis I efter at have læst den skriftlige deltagerinformation, er interesserede i at deltage i studiet, kan I tilkendegive dette via jeres jordemoder eller på hjemmesiden beginstudy.dk. Vi vil derefter bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Du har ret til betænkningstid, før du beslutter, om du vil underskrive samtykkeerklæringen. Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage. Det vil ikke få konsekvenser for din videre behandling i sundhedsvæsenet.

Inden formel deltagelse i studiet, vil du blive ringet op af en projektmedarbejder, hvor du/I igen har mulighed for at stille spørgsmål, og som sikrer at du/I er informeret om studiet og opfylder deltagerkrav.

Hvem kan deltage:

- Gravide over 18 år bosiddende i Region Midtjylland med forventet fødsel i Region Midtjylland (Eventuel partner med forældremyndighed skal også være over 18 år)
- Indehaver af smartphone til en studie-app
- Gravide som føder indenfor terminsperioden (fra uge 37)
- Kun gravide/par, som venter ét barn kan deltage
- Ingen erkendt alvorlig sygdom, herunder immundefekt, nyre-, tarm-, lever- eller hormon sygdom, hos barnet under graviditeten eller efter fødslen.

Baggrund for studiet:

Nyere forskning viser, hvordan visse probiotika (gavnlig bakterier) kan skabe balance i kroppens mikroflora, som fremmer sundhed og fordøjelse, og samtidigt modvirker vækst af skadelige mikroorganismer. Bakterier er altså ikke kun skadelige for kroppen, men visse bakteriestammer kan ligefrem være gavnlige og deres samspil med kroppen kan være vigtige for et godt helbred.

Tarmfloraen hos spædbørn i den industrialiserede verden har gennemgået et generelt tab af naturlige Bifido-bakterier over de sidste årtier. Samtidig er set en stigning i autoimmune sygdomme, som astma, allergi og eksem, hvor kroppens immunforsvar overreagerer. Bifidobakterier hjælper tarmen med at omsætte vigtige komponenter i modermælk og har vist gunstige effekter på immunsystemet og stofskifteprocesser. Manglen på bifidobakterier skyldes muligvis nutidens moderne livsstil med øget fokus på hygiejne, antibiotikaforbrug, kejsersnit og brug af modermælkserstatning.

Om *B. Infantis*:

Den type probiotika der gives i studiet, er en naturlig tarmflorabakterie *Bifidobacterium longum subsp. infantis* (*B. infantis*) stamme Bifin02, der administreres som et kosttilskud. Studieproduktet (Probiotika med *B. Infantis*) er grundigt afprøvet hos nyfødte uden registrerede bivirkninger og har i mindre studier vist en lavere forekomst af kolik og tarmbetændelse hos spædbørn. Laboratorieundersøgelser tyder også på, at *b. infantis* i et komplekst samspil med immunforsvaret, kan reducere autoimmune responser og aktivere gavnlige stofskifteprocesser.

B. Infantis kan derfor have et forebyggende potentiale, som vi ønsker at undersøge nærmere i dette forskningsprojekt.

Nytte ved forsøget

Dette videnskabelige forsøg vil give os viden om betydningen af vores tarmflora tidligt i livet og virkningen på vores helbred, og om man kan påvirke den proces i en gavnlig retning.

Mindre studier har vist gavnlige effekter af kosttilskud med *B. Infantis*. Den halvdel af deltagerne som får *B. Infantis* har således mulighed for også at opnå disse gavnlige effekter.

Hvis det viser sig, at kosttilskuddet har en gavnlig forebyggende effekt, vil det appellere til nye anbefalinger på området og i sidste ende kunne påvirke folkesundheden verden over.

Om studiet

Studiedesign

Studiet er designet som et "randomiseret kontrolleret forsøg", hvilket betyder at halvdelen af deltagerne får det aktive produkt med *B. Infantis* og at den anden halvdel får et placeboprodukt (et inaktivt produkt som udseendemæssigt er identisk med det aktive produkt). Det er tilfældigt om man får udleveret det aktive eller inaktive produkt.

Studiet er dobbeltblindet, det vil sige at hverken deltagerne eller de forsøgsansvarlige ved, hvilke deltagere der har fået det ene eller andet produkt. Det vil først blive afsløret senere når analyserne er lavet. På den måde undgår vi at påvirke resultaterne på forhånd og vil få et så sandfærdigt resultat som muligt.

Vi håber, at deltagere vil bidrage til forskningsprojektet med de forskellige spørgeskemaer og prøver, som alle vil være af stor værdi for forskningsresultaterne, men det er ikke et krav for deltagelse. Som med alle andre dele af studiet er det frivilligt, ligesom det er muligt at fravælge bestemte prøver.

○ Studieproduktet:

Dit barn skal have studieproduktet (Probiotika kosttilskud med *B. Infantis* eller det inaktive placeboprodukt) en gang dagligt fra det er 7 dage gammel og tre uger (21 dage) frem. Produktet kommer som en lille pulverblanding som mixes med afkølet kogt vand, modermælkserstatning eller brystmælk og gives oralt (i barnets mund). Læs mere om administration, opbevaring og rengøring på Beginstudy.dk eller i vejledningen som udleveres med studieproduktet.

○ Spørgeskema

Gennem barnets første leveår vil I løbende få korte spørgeskemaer i studie-app'en Emento omhandlende livsstil, graviditet, fødsel og trivsel hos dit barn. Der vil maksimalt være et kort spørgeskema én gang ugentligt, i de første måneder, herefter hver til hver anden måned.

Studie-app'en laver en notifikation på din smartphone, når et spørgeskema skal udfyldes eller hvis der skal tages en afføringsprøve. Du skal derfor ikke selv huske på det.

○ Afføringsprøver

Barn: Gennem barnets første leveår skal I indsamle afførings-prøver fra bleen fem gange, så vi kan undersøge barnets tarmflora / mikrobiom.

I får udleveret kits til opsamling af afføring og vejledning i dette.

- 1) Første prøve tages i barnets første leveuge, INDEN I starter med at give jeres barn studieproduktet.
- 2) Anden prøve tages når barnet er 4 uger gammel
- 3) Tredje prøve tages når barnet er ca 3 måneder gammel (to prøveglas)
- 4) Fjerde prøve tages når barnet er ca 7 måneder gammel
- 5) Femte prøve tages når barnet er 1 år gammel (to prøveglas)

Ved 3) prøvetagningstidspunkt er der to opsamlingsrør, da vi på det tidspunkt ønsker at lave en ekstra undersøgelse (metabolomics), hvor metabolitter/omsætningsprodukter fra tarmfloraundersøges.

Mor: Vi håber, at mor vil bidrage med en enkelt afføringsprøve, gerne i perioden inden fødslen. Mors afføringsprøve vil udover tarmfloraanalysen, også blive undersøgt for "HMO-secreter status", der via en enkel DNA-snip analyse fra afføringsprøven kan afgøre, hvilken type unikke kulhydrater som vil blive udskilt via modermælken. Kulhydrattypen "humane mælke oligosakkarider (HMO)" som udskilles via modermælken er genetisk bestemt, og den kan være afgørende for hvilken tarmflora barnet får.

Prøverne opsamles i et lille afføringsprøverør. Vejledning til opsamling medfølger og kan findes på hjemmesiden. Prøverne sendes med posten i medfølgende frankeret kuvert

- **Støvprøve i hjemmet**

I forbindelse med deltagelse i studiet, vil I få udleveret en passiv støvopsamler på størrelse med et A4-papir, som vi vil bede jer have liggende fremme i fire uger ovenpå fx et skab i soveværelset.

Ved deltagelse, vil I få udleveret information om hvordan støvopsamleren placeres og efterfølgende pakkes sammen igen og returneres

- **Blodprøver**

Blodprøverne vil bidrage til BEGIN studiet med et unik indblik i den tidlige tarmfloras betydning for barnets immunforsvar.

1) En lille hæl-blodprøve i 3-4 måneders alder. Svarer til 3 dråber som placeres på et lille stykke papir – samme procedure som hælprøven der tages rutinemæssigt som screening når barnet er ca 2-3 dage gammelt. Denne prøve kan tages af erfarent sundhedspersonale fra studiet, som er vant til at arbejde med børn.

Ved deltagelse i studiet giver I også tilsagn om, at der må inkluderes analyse fra dele af den rutinemæssige screenings hæl-prøve (PKU) fra nyfødte.

2) Normal blodprøve når barnet er 1 år gammelt.

Når barnet bliver 1 år gammelt, vil I via studie app'en få en påmindelse om, at det er tid til at tage blodprøven. Her er det også muligt at angive at man fravælger blodprøven.

Efter positiv tilkendegivelse, vil blodprøven blive bestilt via barnets elektroniske patientjournal. Det vil herefter være muligt at få foretaget blodprøven på Hospitalet.

Deltagerne fra Aarhus Universitetshospitals optageområde, inviteres desuden til at bidrage med yderligere undersøgelser i forbindelse med hælprøvetagningen, når barnet er 3 måneder gammelt:

Vækstmålinger

Vækstmålinger i form af højde og vægt, samt måling af kropssammensætningen i en kropssammensætningsscanner på Aarhus Universitetshospital.

Urinprøve fra barnet

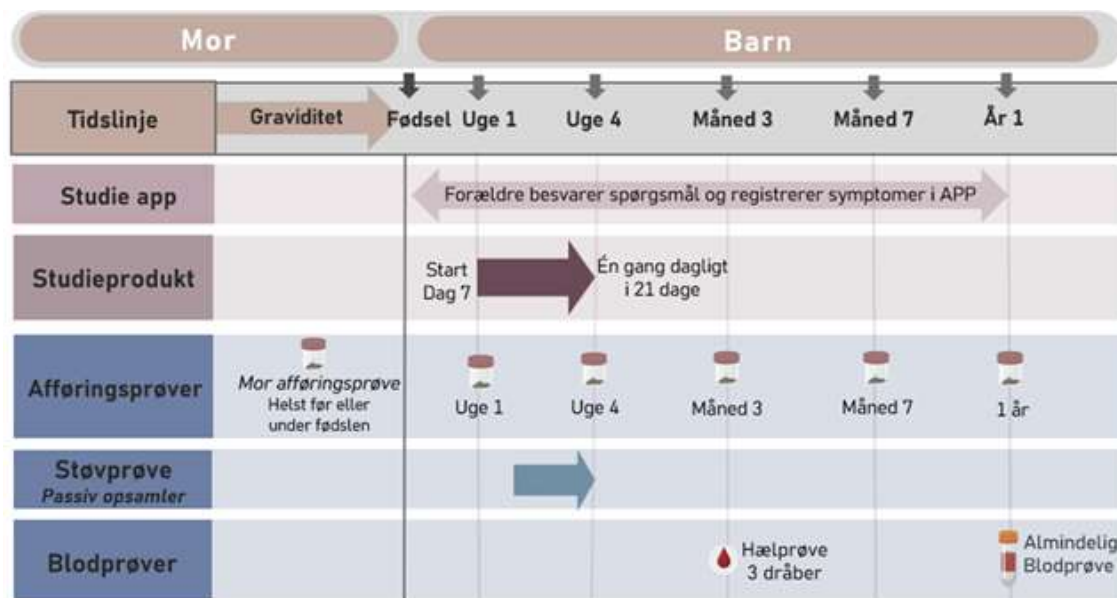
Forældrene tilsendes en almindelig vatrondel, som kan ligges i bleen i hjemmet inden turen til Aarhus Universitetshospital, eller ligges i bleen i forbindelse med besøget på Aarhus Universitetshospital. Når barnet har tisset på vatrondellen, puttes den i et rør, der nedfryses.

Mælkeprøve fra mor (hvis hun ammer)

Mor kan manuelt udmalke ca. 5 mL i et prøveglas, alternativt kan lånes brystpumpe.

Se oversigt over mulige prøver i studiet på næste side:

Oversigt over mulige prøver:



Deltagere tilknyttet Aarhus Universitetshospital inviteres til:

Kropsmåling Aarhus deltagere	Måned 3: Analyse af barnets kropssammensætning	
Urinprøve Aarhus deltagere	Måned 3: Urinprøve fra barnets ble	
Mælkeprøve Aarhus deltagere	Måned 3: Mælkeprøve hvis mor ammer	

Biobank og analyser:

Afføringsprøverne og blodprøverne vil blive opbevaret i en forskningsbiobank på Aarhus Universitetshospital og Københavns Universitet. Urin og mælkeprøver bliver opbevaret Aarhus Universitetshospital og Aarhus Universitet. Formålet er at samle prøverne løbende fra deltagere, for efterfølgende at kunne lave analyserne samlet. Prøverne vil blive opbevaret så længe forsøget er i gang, herefter vil al materialet blive destrueret. Der vil muligvis blive lavet flere særskilte analyser, hvis der kommer nye analysemetoder og/eller nye muligheder for relevant forskning på prøverne. Databeskyttelsesreglerne vil i så fald fortsat overholdes og ny forskning i det biologiske materiale skal forinden godkendes af videnskabsetisk komité.

Hvis en deltager ønsker at få destrueret prøverne tidligere, er dette muligt ved at kontakte personale fra BEGIN studiet på auh.BEGIN@rm.dk.

Analyser:

De videre analyser relateret til afføringsprøverne (metagenomics), vil blive delvist udført på Københavns Universitet, Danmarks Tekniske Universitet, eventuelt med assistance fra Eurofins Danmark, i samarbejde med professor Karsten Kristiansen og professor Susanne Brix. Afførings-, urin- og mælkeprøverne til metabolomics undersøgelse, vil blive analyseret på Aarhus Universitet i samarbejde med lektor Ulrik Sundkilde.

Hælpblodprøven måned 3 forventes analyseret i samarbejde med Statens Seruminstitut og/eller Novonesis A/S til blod-metabolomics og RNA-sekventering, sammen med delvist prøvemateriale fra screenings-hælp prøven dag 2-3 og blodprøven år 1. Blodprøven år 1 vil gennemgå en analyse af inflammationsmarkører, fødevare allergi og vaccinerespons. Prøver taget på Aarhus Universitetshospital vil desuden analyseres på enkeltcelleniveau (Singlecell-PBMC), til gennemgående analyse af immunforsvarets celleresponser, i samarbejde med Danmarks Tekniske Universitet (DTU) ved professor Susanne Brix.

Databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven blive overholdt.

Journal- og registeroplysninger:

Det skriftlige samtykke giver forsøgsansvarlig og eventuel repræsentant for denne, mulighed for at anvende journal- og registeroplysninger med henblik på at indhente relevante helbredsoplysninger. Al indsamlet data vil blive opbevaret sikkert i henhold til dansk lov. Data vil være anonymiseret og ikke personhenførbart ved eventuel offentliggørelse af forskningsresultater.

Der vil blive indsamlet helbredsoplysninger fra mors og barns elektroniske patientjournaler (Midt EPJ), som kan være vigtige for tolkningen af resultater i studiet

Helbredsoplysninger om mor omfatter: Fertilitetsbehandling og type, sygdomme relateret til graviditeten, fødselsform og antibiotikabehandling.

Helbredsoplysninger om barnet omfatter: Gestationsalder, apgar score ved fødslen, vægt, højde og hovedomkreds, brug af antibiotika, omstændigheder relateret til indlæggelse på hospitalet, f.eks. på neonatal intensivafdeling.

Herudover indhentes yderligere sundhedsdata angående barnet fra danske registre, herunder oplysninger om recepter registreret i Lægemiddelstatistikregistret, sundhedsdatarelateret diagnosekodning under hospitalsindlæggelser og besøg hos den praktiserende læge, trivselsmålinger fra sundhedsplejersken, samt højde, vægt og hovedomfang fra Den Nationale Børnedatabase. Indhentelse af registerdata er begrænset til barnets første 18 leveår. Hvis sponsor anmoder om anonymiserede data fra studiet, vil der på forhånd blive indgået en databehandleraftale.

Plan for forsøget

Det forventes at der i løbet af et år vil blive inkluderet 1000 nyfødte til deltagelse i det videnskabelige forsøg til BEGIN studiet.

Det efterfølgende år analyseres data fra spørgeskemaerne og der påbegyndes laboratorieanalyser.

Tre år efter studiet er påbegyndt, forventes der udgivelse af de første publikationer (artikler) angående forsøgets resultater. Alle data vil være anonymiserede i publikationer.

BEGIN studiet vil desuden undersøge om probiotika kosttilskuddet (*B. infantis*) har nogen effekt på sygdomme som udvikles senere i livet, som f.eks. astma og allergi. Eventuelle efterfølgende studier i registre, vil ikke kræve aktiv deltagelse fra dig som forsøgsdeltager.

Forsøgets risici

B. infantis er kendt som en naturlig tarmflora-bakterie og administreres som et kosttilskud.

Lægemiddelstyrelsen har godkendt brugen af *B. Infantis* i dette forskningsprojekt.

Der kan dog være uforudsete risici og belastninger forbundet med forsøget.

Hvis du har spørgsmål eller bekymringer i forbindelse med indtag studieproduktet eller effekter af dette, så kontakt os på auh.BEGIN@rm.dk. Ved akut behov for lægehjælp, kontakt da din praktiserende læge eller lægevagt.

Hvis der mod forventning registreres alvorlige bivirkninger ved forsøget, vil I blive kontaktet og indtagelse af studieproduktet med *B. Infantis* annulleres.

Hæleblodprøven benytter samme metode som bruges ved blodprøven når jeres barn er 3 dage gammelt. Barnet kan føle en meget kortvarig smerte i forbindelse med det lille stik. Smerten kan reduceres ved at barnet får lidt sukkervand eller ammes/får flaske imens prøven tages.

Blodprøven ved 1 års undersøgelsen bliver taget fra en blodåre oftest i albuebøjningen. Lidt bedøvende creme smøres på huden inden prøven tages. Der vil kunne komme et blå mærke det sted, prøven er taget fra efterfølgende.

Måling af kropssammensætning foregår vha. lufttryk, tager 2 minutter og indebærer ingen stråling eller gener for barnet.

Som deltager i BEGIN studiet er du og dit barn dækket af den offentlige patienterstatningsordning. Den offentlige patienterstatningsordning (regionerne) dækker alle forsøgspersoner, der deltager i sundhedsvidenskabelige forsøg i Danmark, der udføres på offentlige sygehuse.

Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg

Til orientering kan den forsøgsansvarlige beslutte at trække jeres barn ud af undersøgelsen, hvis der skulle opstå komplikationer eller hvis jeres barn diagnosticeres med sygdom som er uforeneligt med deltagerkriterier.

Den aktive del af forsøget med indtagelse af studieproduktet kan blive afbrudt, såfremt der mod forventning registreres alvorlige bivirkninger.

Hvis det ikke lykkes at rekruttere deltagere nok, som beregnet for tilstrækkeligt datamateriale til det efterfølgende analysearbejde, vil yderligere rekruttering til forsøget i yderste konsekvens afbrydes.

Oplysninger om økonomiske forhold

Forskningsprojektet er udformet af forskere på Aarhus Universitet og Aarhus Universitetshospital. Fondsmidler til forskningsprojektet:

- Aarhus Universitet, klinisk institut med 932.500 DKK til lønmidler og studieafgift.
- Region Midtjyllands Sundhedsvidenskabelige forskningsfond med 771.000 DKK til lønmidler.
- Karen Elise Jensens fond sponsorer 1.000.000 DKK til lønning af videnskabeligt personale.
- Arla Foods med 3.000.000 DKK til drift og analyser.
- Gangsted Fonden med 500.000 kr, til 2. ph.d.-løn.
- Aase og Ejnar Danielsens Fond med 150.000 kr til blodprøver og kropssammensætnings analyser.
- Toyota Fonden med 114.500 kr til blodprøver og kropssammensætnings analyser.
- Lizzi og Mogens Staal Fonden med 20.000 kr til udstyr til blodprøver.
- Novonesis (tidl. Christian Hansen Holding A/S) sponsorerer studieproduktet og placebo samt kits til afføringsprøver.

Fraset ovenstående har forsøgsansvarlig ingen økonomisk tilknytning til virksomheder eller fonde med interesser i forsøget.

Adgang til forsøgsresultater

Forsøget overholder GDPR regler og databeskyttelsesloven. Forsøget er desuden godkendt af Den Videnskabsetiske Komité.

Der vil på intet tidspunkt blive offentliggjort personhenførbare data, hvor den enkelte forsøgsdeltager kan identificeres. Vi er omfattet af tavshedspligt.

Resultater fra forsøget vil i anonymiseret form blive offentliggjort og publiceret i videnskabelige tidsskrifter og forsøgt formidlet via gængse medier i Danmark og udland. Det forventes at de første resultater vil blive offentliggjort i 2025. Forsøget anses for afsluttet, når data er gjort op.

Det forventes at den aktive / fysiske del af forsøget er afsluttet når de 1000 deltagere har besvaret det sidste spørgeskema ved alder 1 år, sv.t. slutningen af 2025. Efterfølgende analysearbejde og undersøgelser i officielle registre, forventes afsluttet i 2035, dog senest i 2042 når barnet bliver 18 år gammelt.

Vi håber, at du med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i forsøget, og at du føler dig rustet til at tage beslutningen om din eventuelle deltagelse. Vi beder dig også om at læse det vedlagte materiale "Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt" og "Før du beslutter dig", som også kan findes på Beginstudy.dk.

Hvis du vil vide mere om forsøget er du velkommen til at kontakte os eller læse mere på Beginstudy.dk.

På vegne af hele BEGIN forskningsteamet,

Med venlig hilsen



Marie Tholstrup Philipsen
Projektkoordinerende Læge, Ph.d.-studerende
Forskning, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital

E-mail: AUH.begin@rm.dk

Telefon: 30608855