

Deltagerinformation om deltagelse i et forskningsprojekt

LIFE-MET – en del af Dansk Pubertas Præcox (DAPP) studie

Projektets titel (dansk):

LIFE-MET: Livsstilsintervention og Metformin ved tidlig pubertet. Et randomiseret, placebo-kontrolleret studie af effekten af øget insulinfølsomhed og/eller livsstilsintervention på pubertetsudvikling.

Original, engelsk titel:

The LIFE-MET Study: Lifestyle and Metformin intervention in early puberty. A randomized, placebo-controlled study on the effect of insulin sensitization and/or lifestyle intervention on pubertal progression.

Jeres barn deltager i den landsdækkende undersøgelse Dansk Pubertas Præcox studie (DAPP), hvor formålet er at kortlægge forekomsten af og årsagerne til tidlig pubertet. LIFE-MET er et delprojekt i DAPP, som jeres barn har mulighed for at deltage i.

Projektet vil foregå på børneafdelingerne i Herlev, Roskilde, Odense, Århus og Ålborg.

Vi håber at inkludere i alt 80 børn over de næste to år, og projektet forventes afsluttet i sommeren 2027.

Før I beslutter jer for, om jeres barn skal deltage, vil vi bede jer om at læse denne deltagerinformation grundigt. Hvis I beslutter jer for, at jeres barn skal deltage i undersøgelsen, vil vi bede jer om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at I har ret til betænkningstid på mindst 24 timer, før I beslutter jer. Det er **frivilligt** for jeres barn at deltage. I eller jeres barn kan når som helst og uden at give en grund trække samtykket tilbage. Dette vil ikke have indflydelse på jeres barns nuværende eller fremtidige behandling, men de data, der allerede er indsamlet til projektet, vil ikke blive slettet i henhold til de gældende regler (GDPR).

Formål:

Det primære formål er at undersøge, om behandling med medicin (Metformin) eller ændring af livsstil (motion og kostvejledning) kan udsætte pubertetsudviklingen hos piger i 8-9-års alderen med tidlig pubertet.

Baggrund

Gennem de seneste årtier har alderen for pubertetsstart været hastigt faldende. Tidlig pubertet kan have konsekvenser for den psykiske og sociale trivsel, og normal klinisk praksis er, at der tilbydes pubertetsbremsende medicin, hvis barnet er under 8 år, når puberteten starter. Er en pige fyldt 8 år, når puberteten starter, betragtes dette som en normal tidlig variant, og behandling med pubertetsbremsende medicin anbefales ikke.

Man kender endnu ikke den præcise årsag til, at puberteten starter tidligere. Der er dog peget på, at livsstilsfaktorer som bl.a. kostvaner, overvægt og inaktivitet kan spille ind. Tidligere forsøg har vist, at vægttab og/eller ændring af insulinfølsomheden kan udsætte pubertetsudviklingen.

Der er ikke før lavet studier på børn, som har undersøgt effekten af både Metformin og livsstilsintervention på pubertetsudviklingen, hvilket vi ønsker at undersøge med dette forskningsprojekt.

Vores håb og forventning er, at projektets resultater vil føre til nye muligheder for behandling og forebyggelse af tidlig pubertet.

In- og eksklusion:

For at deltage i projektet skal man opfylde følgende kriterier:

- Pige
- 8-9,5 år
- BMI over 91%-percentilen sv.t. +1,3 SDs
- Tegn på pubertet, som også er påvist ved en test

Man kan ikke deltage, hvis man:

- Har kendt eller mistanke om følsomhed eller allergi overfor Metformin
- Har Diabetes type 1 eller 2
- Har tidligere haft eller har en kræftsygdom
- Har tidligere haft eller har alvorlig hjerte-, lunge-, lever- eller nyresygdom
- Vurderes til at være uegnet til at deltage pga. uhensigtsmæssige psykologiske eller fysiske reaktioner
- Har haft sin første menstruation

Plan for projektet:

Selve projektet varer i seks måneder og inkluderer tre besøg i børneambulatoriet: ved projektstart og efter 3 og 6 måneder. Efterfølgende er der et besøg seks måneder efter projektets afslutning (12 måneder).

Der vil derudover være en telefonsamtale en måned efter opstart.

I forbindelse med projektet skal jeres barn have foretaget nogle forskellige undersøgelser:

- Højde, vægt, talje- og hofteomfang
- Blodtryk og puls
- Vurdering af pubertetsudvikling
- Blodprøver
- DEXA-skanning (en skanning der bestemmer kropssammensætningen)
- Røntgen af venstre hånd (knoglealder)
- Måling af aktivitetsniveau (en sensor der sidder i et plaster på kroppen og som bæres i en uge før og efter projektdelen)
- Konditionstest som er tilpasset børn (før og efter projektdelen)

Se figur 1 for oversigt over de forskellige besøg.

Efter besøget ved projektstart vil deltagerne ved lodtrækning blive fordelt i fire grupper:

- 1. Metformin pille + livstilsintervention**
- 2. Metformin pille – livstilsintervention**
- 3. Placebo pille + livstilsintervention**
- 4. Placebo pille – livstilsintervention**

Det er en computer, som står for lodtrækningen. Projektet er blindet, hvilket betyder, at hverken deltagere, projektleder eller projektmedarbejdere ved, hvem som får Metformin, og hvem der får placebo. Pillerne ser ens ud og bliver leveret i samme type indpakning.

Behandling med Metformin eller placebo

Metformin er et velafprøvet præparat, som øger kroppens følsomhed over for insulin. Det har været brugt i mange år og er også godkendt til børn fra 10 år mod type 2 diabetes og nedsat insulinfølsomhed. De hyppigste bivirkninger er gener fra mavetarmkanalen såsom mavesmerter, kvalme, diarré og nedsat appetit. Disse bivirkninger mindskes, når medicinen tages i forbindelse med et måltid, og bedres typisk efter tilvænning, hvorfor vi øger dosis langsomt. Se bilag 1 for fuld oversigt over bivirkninger.

Placebo:

For at undersøge om Metformin har en effekt på pubertetsudvikling, vil der i to af grupperne blive givet en placebopille. Placebo er en inaktiv pille, der ikke indeholder medicinsk virksomme stoffer.

Metformin (eller placebo) skal tages som en pille 1 gang dagligt. Der gives i alt 1000 mg dagligt i 6 måneder. For at undgå bivirkninger eller mindske gener vil der dog i opstartsfasen på 2 uger blive givet ½ tablet (500 mg).

Livsstilsintervention:

Denne vil bestå af to dele:

1. Online rådgivning om kostråd/anbefalinger til forældre
2. Online træning x 2/uge i faste grupper, superviseret af idrætsstuderende

Desuden udleveres et puls-/træningsur, som børnene i denne gruppe vil blive bedt om at bære så meget som muligt i projektperioden.

Efter opfølgning ved 12 måneder afsluttes projektet, og der er ikke yderligere behandling eller opfølgning. I forældre/værger vil dog to gange årligt få tilsendt et kort spørgeskema, indtil jeres datter har fået sin første menstruation.

Hvad indebærer undersøgelserne for jeres barn?

Blodprøver: Der skal tages blodprøver ved projektets start samt efter 3 og 6 måneder. Der tages ca. 40 ml blod pr. gang. Blodprøverne skal tages fastende, dvs. en morgen før barnet har spist eller drukket. Man må dog gerne drikke lidt vand.

DEXA-skanning (DXA): Foretages ved projektets start og efter 6 måneder for at bestemme krops sammensætning. Varer ca. 10 minutter og kræver, at man kan ligge stille.

Røntgen af venstre hånd (knoglealder): En røntgenundersøgelse af venstre hånd, hvorefter en computer kan udregne knoglealderen. Undersøgelsen tager cirka 5 minutter.

Konditionstest: Foretages før og efter selve projektdelen af studerende fra Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet. Det vil sige ved projektstart og 6 måneder.

Består af

- Standing long jump test (en test hvor man står stille og hopper så langt, man kan)
- 20 m sprint test (en test hvor man sprinter 20 m så hurtigt som muligt)
- Yo-Yo IR1 children's test (en test hvor hastigheden løbende skal øges/tiden forkortes, og man skal forsøge at "følge med")

Hvad undersøger vi for?

I blodprøven analyseres kønshormoner og markører for sukker- og fedtstofskiftet. Derudover kontrolleres nyre- og levertal, da dette anbefales hos voksne ved behandling med Metformin.

Knoglealderen bruges til at vurdere udvikling af pubertet. DEXA-skanning bruges til at vurdere kropssammensætning (fedt/muskelmasse/mineralindhold i knogler).

Elektroniske spørgeskemaer

Spørgeskemaer vil blive sendt til e-Boks efter jeres datters 12 måneders besøg. Spørgeskemaerne vil blive sendt hver 6. måned, indtil jeres barn har haft sin første menstruation.

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Projektet forventes at være forbundet med begrænsede risici, bivirkninger og ubehag. Alle procedurer vil blive udført af erfarne læger og børnesygeplejersker.

Vi anbefaler bedøvende plaster før blodprøver, hvilket dæmper smerten, men børnene kan stadig opleve noget ubehag og blive utrygge overfor det ukendte. Blodprøverne tages ved en ren procedure og er forbundet med en minimal risiko for lokal infektion. Der kan forekomme et lille blåt mærke ved indstiksstedet. Selv om det er erfarent personale, der tager blodprøven, kan man risikere, at det ikke lykkes. Vi vil maksimalt stikke én gang i hver arm. I og barnet kan til enhver tid sige fra.

Metformin anses som et sikkert lægemiddel med få bivirkninger. En hyppig bivirkning er mavegener, som ofte ses i forbindelse med opstart. Denne bivirkning er dog i de fleste tilfælde forbigående. Alvorlige bivirkninger ved Metformin er sjældne. Se bilag 1 for oversigt over bivirkninger.

DXA-skanneren udsender svage røntgenstråler, men dosis af røntgenstråler er minimal, og undersøgelsen er helt smertefri. Et røntgenbillede af venstre hånd medfører ligeledes en ganske lille strålemængde, og samlet svarer bestrålingen til under en uges baggrundsstråling for en person i Danmark. Da man skal have testet sin kondition, kan der ifm. disse tests opstå nogen grad af åndenød og udmattelse.

Der kan desuden være uforudsete risici og belastninger forbundet med deltagelse i undersøgelsen, som vi endnu ikke kender. Vi vil derfor løbende spørge til gener og bede jer om at fortælle, hvis jeres barn oplever nogen form for gener eller bivirkninger, mens projektet kører. Hvis vi opdager bivirkninger, som I ikke allerede er blevet informeret om, vil I blive orienteret, og I vil skulle tage stilling til, om I ønsker, at jeres barn skal fortsætte.

I kan dog til enhver tid trække jeres samtykke tilbage og træde ud af forsøget. I så fald vil jeres barn blive inviteret til et afsluttende besøg og, afhængigt af tidspunkt for udtræden, eventuelt en afsluttende blodprøve. Der vil ikke være behov for yderligere opfølgning herefter, men I er velkomne til at deltage i de planlagte studiebesøg, hvis I ønsker det.

Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg:

Hvis vi under projektet vurderer, at det ikke er sikkert for dit barn at forsætte, eller der opstår uforudsete bivirkninger, kan det blive afbrudt. Tekniske årsager, hvis f.eks. nødvendigt udstyr går i stykker, kan også medføre, at projektet afbrydes. I vil i så fald blive informeret om årsagen hertil.

Biologisk materiale

Vi indsamler tre blodprøver i alt (ca. 40 ml/prøve), som vil blive sendt til opbevaring i en forskningsbiobank, der er placeret på jeres lokale klinisk biokemiske afdeling. Disse skal først analyseres, når projektet er slut, og det vil således ikke være muligt at få oplyst individuelt svar på disse prøver. Prøverne opbevares med et nummer og ikke personlige data, så ingen kan se, hvem prøverne stammer fra. Såfremt et prøveresultat skulle give anledning til nærmere undersøgelse eller behandling, kan den

forsøgsansvarlige læge bede om, at det CPR-nummer, som den anonyme prøve er koblet til, søges frem mhp. kontakt.

Efter 10 år (31.oktober 2036) vil blodprøverne blive overført til en biobank til fremtidig forskning, hvor de bliver opbevaret i yderligere 10 år. Denne biobank er placeret på Herlev Hospital (Biosek). Herefter vil de blive destrueret, men I kan til enhver tid bede om, at de bliver destrueret tidligere. Formålet med biobanken er, at prøverne kan analyseres igen, hvis der opstår ny viden, der kan have betydning for udviklingen af for tidlig pubertet.

Opbevaringen sker efter databeskyttelsesloven og databeskyttelsesforordningen, der sikrer, at kun forskere med tilladelse fra Videnskabsetisk Komite får adgang til prøverne.

Ifølge databeskyttelsesreglerne skal overskydende biologisk materiale fra projektet som udgangspunkt destrueres ved projektets afslutning. Vi ønsker dog fortsat at opbevare det overskydende materiale til brug for fremtidig forskning. Opbevaringen vil fortsat være underlagt data-beskyttelsesreglerne. Et eventuelt nyt forskningsprojekt vil blive anmeldt til en videnskabsetisk komité. Der skal ved tilladelse til ny forskning i Danmark som udgangspunkt indhentes et nyt samtykke fra forsøgspersonen til forskningen. Komitéen kan dog tillade ny forskning uden indhentning af samtykke til forsøget, hvis der ikke er risiko for eller belastning af forsøgspersonen ved den nye forskning.

Personoplysninger

Ved samtykke til deltagelse i forskningsprojektet har de forsøgsansvarlige læger og sygeplejersker på afdelingen adgang til informationer om jeres barns helbredsoplysninger, som opbevares sikkert og i overensstemmelse med databeskyttelsesloven og databeskyttelsesforordningen. En juridisk databehandlersaftale foreligger. Læger og sygeplejersker har tavshedspligt, og data behandles fortroligt.

Nytte ved projektet

Kombinationen af Metformin og livstilsændringer forventes at have en positiv indvirkning på kropssammensætning og vægt, forbedring af kroppens insulinfølsomhed samt mulig udskydelse af pubertetsdebut/videre progression i pubertet. Resultaterne fra undersøgelsen kan give ny viden på området og medføre udvikling af nye forebyggelses- og behandlingsstrategier, som på sigt kan medvirke til, at alderen for pubertetsdebut ikke falder yderligere.

Oplysninger om økonomiske forhold

Projektet er startet af overlæge Rikke Beck Jensen, Herlev Hospital. Forskningsprojektet er støttet med 9,9 mio. kr. fra Novo Nordisk Fonden samt 421.600 kr. fra ”Læge Sofus Carl Emil Friis og Hustru Olga Doris Friis’ Legat”, som primært bruges til aflønning af projektsygeplejersker og ph.d.-studerende samt medicin og træningsudstyr. Ingen af de projektansvarlige har økonomisk tilknytning til virksomheder eller fonde med interesse i projektet. I kan som familie blive kompenseret for jeres rejseudgifter til hospitalet i forbindelse med projektet.

Godkendelser

Forskningsprojektet er anmeldt via Clinical Trial Information System (EU-CT 2024-511009-50-00) og godkendt af Lægemiddelstyrelsen og Videnskabsetisk Medicinsk Komité for Region Hovedstaden. Der er indgået aftale om fælles dataansvar og databehandling (Privacy). Deltagere er dækket af Patienterstatningen.

Adgang til projektets resultater

Projektet ventes afsluttet sommer 2027. Undersøgelsens resultater vil herefter blive udgivet i internationale videnskabelige tidsskrifter og blive delt med sundhedsfaglige selskaber og kolleger. Når resultaterne er opgjort, vil konklusionerne blive annonceret på DAPP-studiets hjemmeside (www.tidligpubertet.dk). Resultaterne vil også være tilgængelige i en EU-database og kan blive fundet ved at søge på EU forsøgsnummeret EU-CT-nummer: 2024-511009-50-00.

Projektansvarlige:

Rikke Beck Jensen, overlæge Dr.med., Afdeling for Børn og Unge, Herlev Hospital
Grith Lærkholm, speciallæge i pædiatri, PhD-studerende, Afdeling for Børn og Unge, Herlev Hospital
Dorte Hansen, overlæge Ph.d., Odense Universitetshospital
Niels Birkebæk, overlæge Ph.d., Aarhus Universitetshospital
Malene Boas, overlæge Ph.d., Roskilde Sygehus, Sjællands Universitetshospital
Ann-Margrethe Rønholt Christensen, overlæge Aalborg Universitetshospital

Hvis I har spørgsmål til forskningsprojektet, hvis I ønsker at trække jeres samtykke tilbage eller har øvrige spørgsmål til jeres barns deltagelse, så kan I kontakte den primær ansvarlige læge:

Overlæge Rikke Beck Jensen
Afdeling for Børn og Unge
Herlev Hospital
Borgmester Ib Juuls Vej 1, Opgang 1, 1. etage.
2730 Herlev
Telefon: 24 62 97 18
Mail: tidlig.pubertet@regionh.dk

Kontaktoplysninger på Region Hovedstadens databeskyttelsesrådgiver:

Hvis I har spørgsmål til behandling af jeres barns oplysninger, er I altid velkommen til at kontakte vores databeskyttelsesrådgiver på følgende link:

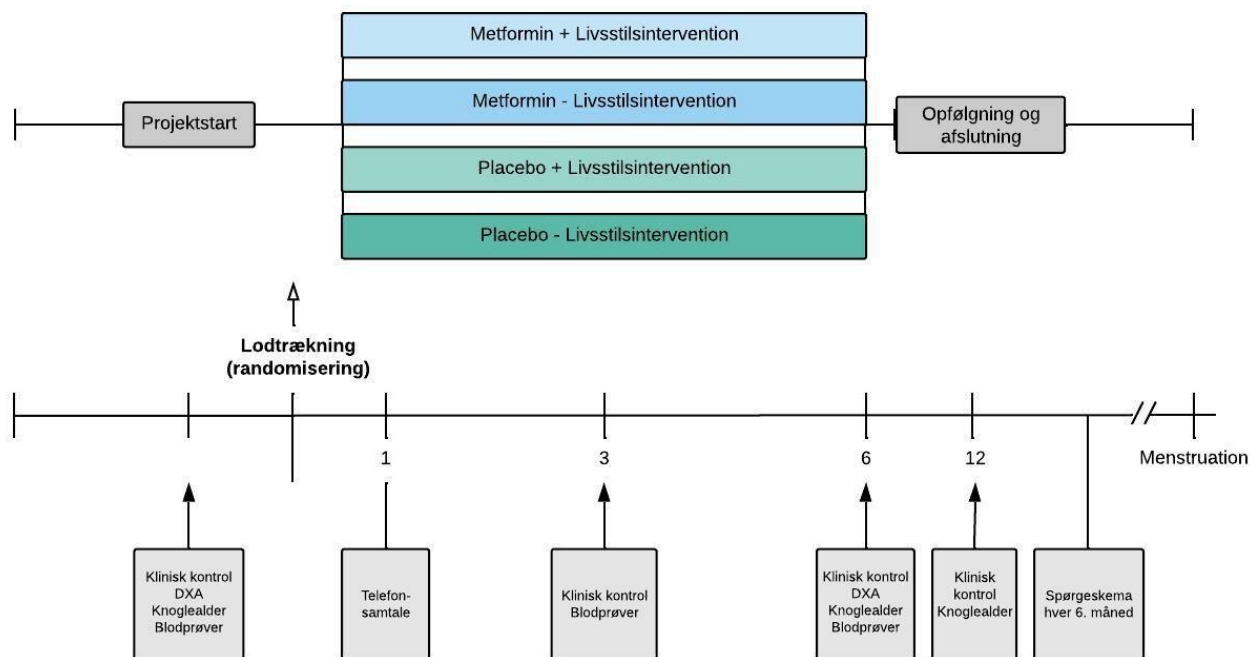
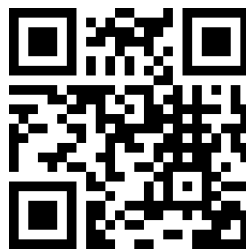
[https://www.regionh.dk/kontakt/henvendelser/Sider/Kontakt-Region-Hovedstadens-databeskyttelsesraadgiver-\(DPO\).aspx](https://www.regionh.dk/kontakt/henvendelser/Sider/Kontakt-Region-Hovedstadens-databeskyttelsesraadgiver-(DPO).aspx)

Vi anbefaler, at I anvender den sikreste løsning som er E-Boks. Det skyldes, at mails såsom Hotmail, Gmail, Yahoo eller lignende ikke har den tilstrækkelige kryptering og sikkerhed.

Øvrig information

Vi håber, at I med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i undersøgelsen, og at I føler jer rustet til at beslutte, om jeres barn skal deltage.

Vi beder jer også om at læse materialet ”**Dine rettigheder som forsøgsperson I forsøg med medicin**”, som vil blive udleveret af jeres projektsygeplejerske på afdelingen. Skan QR-koden og [se vores hjemmeside www.tidligpubertet.dk](#) for mere information og en film om DAPP-projektet:



Figur 1: Tidsplan for forsøgsdeltagere.

Udover ovenstående skal alle deltagere have udført konditionstest før opstart og efter afslutning (ca. 0 + 6 måneder).

Aktivitetsniveau (sensor, plaster) skal ligeledes måles i 7 dage før og efter interventionen.

Bivirkninger

De gastro-intestinale bivirkninger opstår hyppigst under initialbehandlingen. Langsom dosisøgning med 500 mg om ugen til 1.000 mg 2 gange daglig kan forbedre den gastro-intestinale tolerance.

Registrerede bivirkninger		
Systemorganklasse	Potentielt alvorlige bivirkninger	Oftest ikke alvorlige bivirkninger
Meget almindelige (> 10 %)		
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmærter	Diarré, Kvalme, Opkastning
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit
Almindelige (1-10 %)		
Mave-tarm-kanalen		Smagsforstyrrelser
Meget sjældne (< 0,01 %)		
Lever og galdeveje	Leverpåvirkning*	
Immunsystemet		Urticaria
Metabolisme og ernæring	B12-vitaminmangel**, Lactatacidose***	
Hud og subkutane væv	Erytem	Hudkløe

Bilag 1. Oversigt over bivirkninger til Metformin ”Zentiva” jf. www.pro.medicin.dk

(S6)

Samtykke fra forældremyndighedens indehaver til deres barns deltagelse i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt.

Forskningsprojektets titel: LIFE-MET: Livsstilsintervention og Metformin ved tidlig pubertet. Et randomiseret, placebo-kontrolleret studie af effekten af øget insulinfølsomhed og/eller livsstilsintervention på videre pubertetsudvikling.

Engelsk title: The LIFE-MET Study: Lifestyle and Metformin intervention in early puberty. A randomized, placebo-controlled study on the effect of insulin sensitization and/or lifestyle intervention on pubertal progression.

Erklæring fra indehaveren af forældremyndigheden:

Jeg/vi har fået skriftlig og mundtlig information og jeg/vi ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at give mit/vores samtykke.

Jeg/vi ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg/vi altid kan trække mit/vores samtykke tilbage uden, at min/vores datter mister sine nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg/vi giver samtykke til, at _____ (barnets navn) deltager i forskningsprojektet og til, at hendes biologiske materiale udtages med henblik på opbevaring i en forskningsbiobank.

Jeg/vi har fået en kopi af dette samtykkeark samt en kopi af den skriftlige information om projektet til eget brug.

Navnet eller navnene på forældremyndighedens indehaver(e):

Navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Ønsker du/I at blive informeret om forskningsprojektets resultat samt eventuelle konsekvenser for dit/jeres barn?:

Ja _____ (sæt x) Nej _____ (sæt x)



Må vi kontakte jer på et senere tidspunkt med henblik på opfølgning, hvis forskningsprojektet udvides? I kan altid sige nej til at deltage.

Ja _____ (sæt x) Nej _____ (sæt x)

Erklæring fra den, der afgiver information:

Jeg erklærer, at forældrene/barnet har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at forældrene kan træffe beslutning om barnets deltagelse i forsøget.

Navnet på den, der har afgivet information:

Dato: _____ Underskrift: _____

Projektidentifikation: (EU-CT-nummer: 2024-511009-50-00)