

INFORMATION TILL FORSKNINGSPERSONER

Effekten av ett probiotiskt kosttillskott på urinsyra i blodet - utveckling av en individualiserad behandlingsstrategi för prevention av gikt

Vi vill fråga dig om du vill delta i ett forskningsprojekt. I det här dokumentet får du information om projektet och om vad det innebär att delta.

Vad är det för ett projekt och varför vill vi att du ska delta?

Det övergripande syftet med projektet är att fastställa om ett dagligt intag av hälsofrämjande bakterier, så kallade probiotika, med eller utan en kostfiber, påverkar kroppens urinsyrenivåer hos individer med förhöjda halter av urinsyra i blodet.

Dessutom ska projektet undersöka vilka individer som drar nytta av det här kosttillskottet och vilka som inte gör det, baserad på till exempel tarmbakteriers sammansättning och funktion, matvanor, genetiska faktorer och inflammatorisk status, för att i framtiden kunna erbjuda en individanpassad terapi för hyperurikemi.

Under projektet kommer inledningsvis blodprover tas för att avgöra urinsyrenivåer i blodet, följt av en 6-veckors interventionsstudie med intag av kosttillskott utöver den vanliga kosten. De probiotiska bakteriestammarna i kosttillskottet har i djurförsök visat sig sänka urinsyrenivån i blodet, och kostfibern är en så kallad betaglukan med bevisad antiinflammatorisk effekt.

Hyperurikemi innebär att det finns förhöjda nivåer av urinsyra i blodet, vilket kan ske till följd av högt intag eller rubbad omsättning av protein i kroppen. Detta ger ett inflammatoriskt påslag som kan leda till fysiska problem om urinsyran ansamlas och orsakar smärta och inflammation i lederna – klassat som sjukdomen gikt. Idag finns det mediciner och koststrategier för att försöka sänka urinsyrenivåerna i blodet, men behandlingen är inte alltid tillräcklig och ger ofta mycket biverkningar. Då urinsyra utsöndras både via urinvägarna och med hjälp av aktivitet av tarmfloran (bakterier i tarmen), finns det anledning att undersöka om tarmfloran kan påverkas i syfte att öka utsöndringen och därigenom sänka urinsyrenivåerna i kroppen.

För projektet kommer 99 individer med hyperurikemi att delta i en 6-veckors interventionsstudie med dagligt intag av kosttillskott. För att undersöka effekten av kosttillskottet på olika hälsovariabler så kommer blod-, urin-, avförings- samt utandningsprov att samlas in vid flertalet av dessa tillfällen.

För att bättre förstå de bakomliggande faktorerna till hyperurikemi kommer vi även att jämföra enkät- och provsvar från deltagare med normala respektive förhöjda urinsyrenivåer i blodet. Vi kommer dessutom att jämföra olika utfallsparametrar från enkät- och provsvar innan och efter intag av kosttillskottet. Utöver detta kommer vi att undersöka olika metoder för att uppskatta kostintag och jämföra dessa med varandra.

Forskningshuvudman för projektet är Örebro universitet. Med forskningshuvudman menas den organisation som är ansvarig för projektet. Forskningen är godkänd av Etikprövningsmyndigheten, diarienumren för prövningen hos Etikprövningsmyndigheten är 2025-04358-01 och 2025-06982-02.

Hur går projektet till?

Efter att du läst igenom denna information kommer du också att få muntlig information om studien samt ges tillfälle att ställa frågor och tänka igenom en eventuell medverkan. Lämnar du ditt skriftliga samtycke till medverkan kommer du inledningsvis vid två tillfällen behöva lämna blodprov för att undersöka om du har hyperurikemi, dvs. förhöjda värden av urinsyra i blodet. Om du har förhöjda värden, kommer du att kunna delta i kostinterventionsstudien, vilket senare innebär ytterligare fyra studiebesök.

Studiemedverkan innebär följande:

Under studien (fram tills besök 7 är avslutad) ber vi dig att undvika vissa läkemedel såsom urinsyresänkande läkemedel (med undantag för allopurinol), icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (med undantag för låg dos acetylsalicylsyra/aspirin), steroider, antibiotika samt probiotika och prebiotika (till exempel kostfibertillskott). All medicinering som bedöms inte påverka studiens resultat och som tas i stabil dos får användas, men i lägsta möjliga dos. Vi ber dig även att inte introducera förändringar i kostvanor och livsstil under studiens gång.

Besök 1:

Studieteamet går igenom en lista med dig för att kolla att du uppfyller alla kriterier för att kunna delta i studien. Du ombeds att fylla i ett formulär om bakgrundsdata (ålder, kön, hälsoinformation), samt ett om fysisk aktivitet, ett om mag-tarmbesvär, ett om livskvalitet och ett om matvanor. Vi mäter även din längd, vikt och midja-höft-kvot. Första besöket beräknas ta cirka 60 minuter.

Besök 2:

Du ombeds att lämna två blodprover. Ett blodprov används för att analysera urinsyrenivån för att få en uppfattning om att den är tillräcklig hög för att kunna delta i studien, samt för att analysera kreatininnivån och få en uppfattning om njurfunktion. Det andra blodprovet analyseras för ämnen relaterade till urinsyreomsättningen samt inflammatoriska markörer, inklusive glykaner. Dessa finns på ytan av de flesta proteiner

och lipider i kroppen och spelar en viktig roll i många biologiska processer. Ifall urinsyrenivån visar sig vara under 405 $\mu\text{mol/l}$ avslutas ditt deltagande i studien efter att vi har meddelat dig blodprovsresultaten. Det här besöket beräknas ta cirka 15 minuter.

Även om du inte kan delta i huvudstudien kommer vi att använda dina blodtestresultat, bakgrundsdata, information från de olika formulären, samt vikt och midja-höft-kvot för att jämföra individer med låga och höga halter av urinsyra i blodet, och för att se hur de olika parametrar relaterar till varandra.

Besök 3:

Om urinsyranivån anses vara högt nog för vidare inkludering i studien ($\geq 405 \mu\text{mol/l}$) så kommer du att kontaktas för att lämna ytterligare ett blodprov för att analysera urinsyre- och kreatininnivåer. Ifall urinsyrenivån visar sig vara under 405 $\mu\text{mol/l}$ den här gången avslutas ditt deltagande i studien. Besöket beräknas ta cirka 15 minuter.

Besök 4:

Om urinsyrenivån anses vara högt nog för vidare inkludering i studien ($\geq 405 \mu\text{mol/l}$) så kommer du att kontaktas för att träffa studieteamet på Campus USÖ där du förses med provtagningsmaterial för urin- och avföringsprover samt information om hur dessa prover skall tas samt förvaras i hemmet. Du får också med dig en 3-dagars matdagbok, en 7-dagars magdagbok om avföringsvanor samt formulär om mag-tarmbesvär och livskvalitet. Besöket beräknas ta cirka 15 minuter.

Innan besök 5:

Du ombeds att samla in avföringsprover i hemmet vid ett tillfälle så nära som möjligt till nästa besök, och förvara dessa i frysen. Avföringsproverna används för att undersöka halten av urinsyra samt ämnen relaterade till urinsyreomsättningen, inflammatoriska markörer, glykaner, metaboliter (via en metabolomics-metod där analys av små ämnen visar hur vår ämnesomsättning fungerar), tarmbakteriers sammansättning och funktion, samt för att uppskatta intag av specifika livsmedel.

Du ombeds även samla in urin i en särskild behållare under 24 timmar så nära som möjligt till nästa besök. Urinproverna ska analyseras för urinsyra, kreatinin samt metaboliter och enzymer relaterade till urinsyreomsättningen.

I matdagboken ska du skriva ner allt som du äter och dricker under tre dagar, vilket beräknas ta 15 minuter varje dag att fylla i. Du ombeds även att dokumentera ditt matintag genom att ta bilder med hjälp av din smartphone.

Du ska också fylla i en magdagbok dagligen veckan innan besök 5 med information om antal och konsistens av tarmtömningar. Det beräknas ta 5 minuter varje dag att fylla i.

Slutligen ska du fylla i formulären om mag-tarmbesvär och om livskvalitet, vilket beräknas ta 10 minuter att fylla i.

Om du är bekväm med det får du även hem material för att samla in ett rektalsvabbsprov. Med detta samlas mer mucus än avföring in, och provet används för att undersöka om analyser gällande glykaner skiljer sig jämfört med avföringsprov. Insamlingen av detta prov är dock helt frivilligt, och du behöver inte genomföra den om du inte vill.

Besök 5:

Du ska ta med alla prover och formulär som du har samlat in hemma till det här besöket som sker på morgonen. Du ska vara fastande sedan kvällen innan och kan då inte äta eller dricka något annat än vatten under morgonen före besöket.

Vi kommer att samla in blodprover (cirka 20 ml) från dig. Blodproverna ska analyseras för urinsyra samt metaboliter och enzymer relaterade till urinsyreomsättningen, kreatinin (njurfunktion), leverenzymer, blodfetter, inflammatoriska markörer, glykaner, metaboliter, och markörer som speglar tarmens barriärfunktion. Vid det här besöket kommer blodproverna även att användas för analys av vissa genetiska faktorer för att undersöka om dessa kan användas för att förutse en genetisk risk att utveckla gikt eller andra sjukdomar som är associerade med inflammation.

Vi kommer även samla in utandningsluft för att studera olika utandningsmetaboliter som reflekterar hälsan i tarmen. Dessutom mäter vi din vikt.

Vid besöket indelas du slumpmässigt i en av följande tre studiegrupper:

- 1) Intag av placebo (overksam substans) under 6 veckor
- 2) Intag av probiotika under 6 veckor
- 3) Intag av probiotika + betaglukan under 6 veckor

Placebo används för jämförelser och för att resultatet av studien inte omedvetet skall påverkas. Indelningen sker slumpmässigt och varken du, studieansvariga eller övrig personal som medverkar i studien kommer att veta eller kunna påverka vilken av grupperna du hamnar i.

Du får information om hur studieprodukten ska tas och förvaras. Produkterna tas två gånger om dagen, en gång på morgonen och en gång på kvällen, tillsammans med måltider under 6 veckor.

Även vid detta besök kommer du att få med dig provmaterial hem och få information om hur urin- och avföringsprover ska tas i hemmet inför nästa besök, på samma sätt som

tidigare. Du får även den här gången med dig formulären om magbesvär, avföringsvanor och livskvalitet som tidigare, men ej matdagboken. Du får även studieprodukten samt en dagbok där du ombeds notera intaget av studieprodukten, samt eventuellt intag av läkemedel och förekomst av sjukdomar eller biverkningar.

Besöket beräknas ta cirka 45 minuter.

Innan besök 6: Samma upplägg som innan besök 5, dvs insamling av avföringsprover och urinprov i hemmet. Formulär om mag-tarmbesvär, avföringsvanor och livskvalitet samt en dagbok om intag av studieprodukt som ska fyllas i, dock ej matdagboken.

Besök 6 (tre veckor efter besök 5):

Samma upplägg som besök 5. Innan besöket samlar du in urin- och avföringsprover och fyller i formulär som lämnas till studiepersonal vid besöket. Besöket sker på Campus USÖ och du behöver vara fastande när du kommer dit. Där upprepas proceduren från besök 5 (blodprovstagnning, utandningsprov, vikt). Besöket beräknas ta cirka 30 minuter.

Innan besök 7: Samma upplägg som innan besök 5 och 6, dvs insamling av avföringsprov och urinprov i hemmet. Om du känner dig bekväm med det får du även samla in ytterligare ett rektalsvabbsprov. Formulär om mag-tarmbesvär, avföringsvanor och livskvalitet samt en dagbok om intag av studieprodukt som ska fyllas i. Även formuläret om matvanor ska fyllas i igen.

Besök 7 (sex veckor efter besök 5):

Samma upplägg som besök 5 och 6. Innan besöket samlar du in urin- och avföringsprov samt eventuell rektalsvabbsprov och fyller i formulär som lämnas till studiepersonal vid besöket. Du ombeds även att lämna tillbaka studieprodukt som inte har använts. Besöket sker på Campus USÖ och du behöver vara fastande när du kommer dit. Där upprepas proceduren från besök 5 och 6, dvs blodprovstagnning, utandningsprov, och vikt. Besöket beräknas ta cirka 30 minuter.

Uppföljning 1–4: Tre, sex, nio och tolv månader efter besök 5 kommer vi kontakta dig via mejl eller telefon och fråga dig om hur många giktattacker du upplevde sedan senaste kontakten med studieteamet. Därefter avslutas studien.

Möjliga följder och risker med att delta i projektet

I studien lämnas blodprover som kan vara obekvämt och medföra smärta, svullnad, och eventuellt blåmärke vid provtagningsstället. Risken för komplikation i samband med blodprovstagning anses för övrigt liten, och utförs av personal med medicinsk utbildning enligt gällande vådrutiner inom sjukvården. Inför vissa blodprover behöver du fasta under natten, vilket kan leda till trötthet eller andra symtom relaterade till fastan. Om du skulle må dåligt av detta, har du möjlighet att avbryta fastan.

Eftersom blodets urinsyrenivå, blodfetter, leverenzymmer samt njurfunktion och kroppens inflammationsstatus undersöks så kommer du få information om ditt hälsotillstånd. Om det vid analysen av blodprover framkommer ett avvikande fynd som skulle kunna behöva medicinsk åtgärd kommer du som studiedeltagare att kontaktas.

Vi kommer även att titta på genetiska faktorer för att undersöka om dessa kan användas för att förutse en genetisk risk att utveckla gikt eller andra sjukdomar som är associerade med inflammation. Dessa genetiska analyser har enbart betydelse i forsknings-sammanhang och inte på individnivå.

Under studien lämnas avföringsprov, eventuellt rektalsvabbsprov samt urinprov som uppsamlas under 24 timmar. Provtagningen följer samma rutiner som för provtagning inom sjukvården och kan medföra mer obehagskänsla än risker. Skulle du uppleva ovanliga symptom eller besvär så var god och kontakta forskargruppen omedelbart.

Under studien finns frågeformulär som skall fyllas i, vilket tar tid. Du kommer att få information om formulären innan du fyller i dem och har då möjlighet att ställa frågor om det är något som är oklart.

Studieprodukterna (förutom placebo) innehåller probiotika, som är levande hälsofrämjande bakterier. Regelbundet intag kan ibland medföra gasbesvär eller andra milda mag-tarmbesvär under de första dagarna. Kosttillskottet i den här studien innehåller två probiotiska stammar (*Lactocaseibacillus paracasei* och *Lactiplantibacillus plantarum*) som har certifiering 'Qualified Presumption of Safety (QPS)' av den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (European Food Safety Authority, EFSA) vilket betyder att de anses vara säkra för konsumtion av människor. Den betaglukan som används är en livsmedelsklassad, allergenfri fiber som är säker för mänsklig konsumtion och som redan finns på marknaden.

Eftersom vi samlar in känslig hälsoinformation finns risken för spridning och felaktig användning av personuppgifter. För att minimera dessa risker kommer projektet att implementera strikta säkerhetsåtgärder med hjälp av Örebro universitets forsknings-datarådgivare, inklusive säker lagring av kodnyckeln, begränsad åtkomst till data och säker delning av data med våra samarbetspartner.

Vad händer med mina uppgifter?

Projektet kommer att samla in och registrera information om dig. Uppgifter om dig och de resultat som har med studien att göra kommer att registreras på studieformulär, både på papper och via det elektroniska systemet REDcap (Research Electronic Data Capture) samt i en dataserver. REDCap är ett säkert webbaserat system för insamling av forskningsdata där all information lagras säkert och all åtkomst är begränsad till endast behörig personal. Data från detta forskningsprojekt kommer att sparas i minst 10 år. Vi kommer i enlighet med EU:s dataskyddsförordning (GDPR, The General Data Protection Regulation) att säkerställa att dina svar och dina resultat kommer att behandlas så att inte obehöriga kan ta del av dem. Alla uppgifter och forskningsresultat kommer att märkas med en kod och en kodlista med koppling till dina personuppgifter kommer att förvaras separat på ett säkert sätt på Institutionen för Medicinska Vetenskapers internserver. På så sätt separerar vi dina kontaktuppgifter från de svar du har gett och de resultat vi har fått och kan analysera data utan direkt identifierbar information (d.v.s. utan ditt namn, mejl, telefonnummer). Kodade uppgifter och forskningsresultat kommer att delas med andra europeiska forskningspartner inom projektet för analys. Vid publicering redovisas resultaten så att inga enskilda personer kan identifieras.

Projektet är godkänt av Etikprövningsmyndigheten, vilket är en förutsättning för att kunna ta fram information som samlats in om/från dig under ditt deltagande i denna studie. Samtidigt finns det krav på att resultat och data från detta forskningsprojekt ska kunna göras tillgängligt för användning av andra. Detta innebär att data, på begäran, kan delas med forskare eller andra som är intresserade av informationen (data) som studiens resultat baseras på. De delar som innehåller information som kräver etisk granskning kommer endast att lämnas ut för forskningsändamål efter granskning och bekräftelse av nödvändiga tillstånd.

Ansvarig för dina personuppgifter är Örebro universitet. Örebro universitet är en myndighet och har en skyldighet att bl.a. följa reglerna för allmänna handlingar, myndigheters arkiv och offentlig statistik. Universitetet kommer därför att behandla personuppgifterna på de sätt som krävs för att kunna följa gällande lagstiftning. Om någon begär ut en allmän handling som innehåller dina personuppgifter kan Örebro universitet komma att lämna ut dessa, såvida handlingen inte ska/kan beläggas med sekretess. Dina personuppgifter lagras också så länge det krävs enligt lagstiftningen om allmänna handlingar och myndigheters arkiv. Forskningsgruppen önskar också att kunna kontakta dig om framtida forskningsstudier, om inte du har nekat till detta.

Enligt EU:s dataskyddsförordning har du rätt att kostnadsfritt få ta del av de uppgifter om dig som hanteras i projektet, och vid behov få eventuella fel rättade. Du kan också begära att uppgifter om dig raderas samt att behandlingen av dina personuppgifter begränsas. Rätten till radering och till begränsning av behandling av personuppgifter gäller dock inte när uppgifterna är nödvändiga för den aktuella forskningen.

Om du vill ta del av uppgifterna ska du kontakta ansvarig forskare, se kontaktuppgifter nedan. Dataskyddsombud nås på tfn 019-303750, dataskyddsombud@oru.se. Om du är missnöjd med hur dina personuppgifter behandlas har du rätt att lämna in klagomål till Integritetsskyddsmyndigheten, som är tillsynsmyndighet.

Vad händer med mina prover?

Samtliga prover som ingår i studien kommer att pseudonymiseras (kodas), vilket innebär att de inte kan kopplas direkt till dig som person. Kodnyckeln förvaras på Institutionen för Medicinska Vetenskapers internserver. Kodnyckeln behandlas så att inte obehöriga kan ta del av den.

De blodprover som tas vid besök 2 och 3 för analys av urinsyra och kreatinin kommer att analyseras inom några dagar och därefter destrueras.

De övriga prover som tas i projektet förvaras i en så kallad biobank. Biobankens namn är Örebro Biobank (av Inspektionen för vård och omsorg (IVO) givet nummer 454) och den finns vid Universitetssjukhuset Örebro (USÖ) i enlighet med biobankslagen (Lag 2023:38). Huvudman (ansvarig) för biobanken är Region Örebro Län.

Prover kommer att analyseras med samarbetspartners inom Sverige samt Europa/EES. De blodprover som skickas utomlands kommer att analyseras för glykaner, metaboliter och genetiska faktorer. De avföringsprov som skickas utomlands kommer att analyseras för glykaner, metaboliter, tarmbakteriers sammansättning och funktion, samt för uppskattning av kostintag. De rektalsvabbar som skickas utomlands kommer att analyseras för glykaner. Efter analysen destrueras dessa prov, senast år 2035.

De prover som sparas i Örebro kommer att förvaras tills projektet är avslutat, senast 2035, såvida du inte godkänner sparande för framtida forskning. Om du godkänner att vi får bevara och använda dina prov för framtida ändamål måste du samtycka specifikt till detta. Tillkommer forskning som ännu inte är planerad, kommer denna forskning granskas av Etikprövningsmyndigheten som kommer att besluta om du ska tillfrågas på nytt. Om du inte godkänner sparande av prover för framtida forskning kommer eventuella provmängder (blod, avföring, urin) som är kvar efter det att projektet avslutats antingen att förstöras eller att avidentifieras för att användas för kvalitetssäkring. Efter avidentifiering kan sådana prov inte längre spåras till dig.

Data från detta forskningsprojekt kommer att sparas i minst 10 år.

Du har rätt att utan förklaring säga nej till att proverna sparas. Om du samtycker till att proverna sparas har du rätt att senare och utan förklaring ta tillbaka (ånga) det samtycket. Om du drar tillbaka samtycket kommer inga fler uppgifter eller prov att samlas in, men redan insamlad information kommer inte att förstöras. Proverna kommer däremot att kasseras (destrueras) omedelbart. Om du vill ångra ett samtycke ska du

kontakta ansvarig forskare, se kontaktuppgifter nedan. Ett tillbakadraget samtycke kommer inte att påverka din framtida vård och behandling.

Hur får jag information om resultatet av projektet?

För att få kunskap om resultaten sammanställs och bearbetas insamlade data av huvudansvarig för studien tillsammans med övriga involverade i studien. I den här studien har många av resultaten enbart betydelse i forskningssammanhang och inte på individnivå, och därför kommer vi inte att kunna dela just dessa resultat med dig. Om du däremot önskar att ta del av dina individuella analysresultat från de kliniska rutinanalyser (blodets urinsyre- och kreatininnivåer, blodfetter, leverenzymmer och kroppens inflammationsstatus), kan du kontakta vårt studieteam, se kontaktuppgifter nedan.

Om det vid analysen av blodprover framkommer ett avvikande fynd som skulle kunna behöva medicinsk åtgärd kommer du som studiedeltagare att kontaktas.

Försäkring och ersättning

Om du skulle lida skada under studien är du försäkrad enligt Kammarkollegiet. Som tack för din fulla medverkan kommer du att få 1500 kronor (skattepliktigt) efter att studien avslutats. Ersättningen gäller inte för de tre screeningbesöken (besök 1-3, och inte heller för blodprovstagningen vid dessa tillfällen).

Deltagandet är frivilligt

Ditt deltagande är frivilligt och du kan när som helst välja att avbryta deltagandet. Om du väljer att inte delta eller vill avbryta ditt deltagande behöver du inte uppge varför, och det kommer för dig inte heller att påverka eventuell framtida vård eller behandling.

Om du vill avbryta ditt deltagande ska du kontakta ansvarig forskare, se kontaktuppgifter nedan.

Ansvarig för studien: Docent Julia König, forskare, Institution för Medicinska Vetenskaper, Örebro Universitet

E-post studieteam: b4u@oru.se