

# Dansk forskningscenter vil styrke præmature børn med **OPTIMERET ERNÆRING**

For tidligt fødte grise på Københavns Universitet danner baggrund for, at de første for tidligt fødte børn på Rigshospitalet nu får tilskud med ko-råmælk for at sikre optimal ernæring og vækst. Det sker som en del af et nyt stort forskningsprojekt NEOMUNE for at hjælpe præmature børn mod akut livstruende sygdom og følgerne af en langsom vækst og udvikling tidligt i livet.



Af: Af lektor Stine Brandt Bering<sup>1</sup>, ph.d. studerende Sandra Meinich Petersen<sup>2</sup>, post doc, ph.d. Yanqi Li<sup>1</sup>, professor Per Torp Sangild<sup>1,2</sup> og professor Gorm Greisen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sektion for Pædiatri og Ernæring, Københavns Universitet, <sup>2</sup>Neonataalklinikken og Børne & Ungeklínikken, Rigshospitalet

For tidligt fødte børn er en meget følsom patientgruppe, og det kræver god dokumentation, hvis nye behandlinger skal tages i brug. Med opstart af et nyt, dansk forskningscenter, NEOMUNE, skal forskning på præmature grise nu hjælpe med til at finde optimale ernærings- og behandlingsstrategier på neonatalafdelingerne.

Forsøgene udføres i Sektion for Komparativ Pædiatri og Ernæring ved Københavns Universitet. Her er kapacitet til 25 nyfødte præmature grise af gangen. Grisene leveres fra en gravid so ved kejsersnit ti dage før normal termin (for en gris er det normalt 116 dage eller knap 4 måneder). De vejer mellem 500 og 1000 gram, og svarer udviklingsmæssigt til meget præmature børn født i uge 28-32. Efter kejsersnit overføres grisene til kuvøser for at holde varmen og få mulighed for ilttilskud. De får omhyggelig klinisk pleje og overvågning i alle døgnets 24 timer, mens de tilpasser sig den store ændring fra ufødt til nyfødt. Grisene bliver behandlet meget lig præmature børn på

neonatalafdelingerne med både ernæring i blodårerne gennem et kateter (parenteral ernæring) og ernæring i maven gennem en sonde. Forskellen er, at det er muligt at undersøge effekten af forskellige behandlingsformer, såsom ernæringsregimer og medicinsk behandling, på en mere standardiseret måde.

## Den præmature grisemodel

Gennem de sidste 15 år har forskere, særligt i Danmark, arbejdet fokuseret på at udvikle den præmature grisemodel. Præmature grise og børn har mange ligheder, når det gælder udvikling af organfunktioner og immunforsvar, og de præmature grise har dermed den samme følsomhed over for ernæring, bakterier og sygdomme, som de præmature børn, og det gør forsøgene med grise unikke, og de bidrager med yderst vigtig viden på området. De præmature grise er, sammen med nyfødte børn på neonatalafdelinger over hele verden, en central del af NEOMUNE,



Neonatalafdelingen hos en kinesisk samarbejdspartner i NEOMUNE.

der skal hjælpe præmature og nyfødte børn mod akut livstruende sygdom samt mod senfølgerne af en for langsom vækst i ugerne efter fødslen.

Nyfødte børn skal tilpasse sig en ny måde at få ernæring på. Fra at ligge i et sterilt miljø i livmoderen, hvor de hovedsageligt modtager næringsstoffer gennem navlesnoren og fostervandet, skal de efter fødslen tilpasse sig til mælkeernæring, og mave-tarmsystemet skal modnes til at optage næringsstoffer. Samtidig skal de tilpasse sig til at være omgivet af de mange bakterier fra omgivelserne, der også finder vej til tarmen. I løbet af få dage skal den umodne tarm tilpasses til at tolerere ca. 100 milliarder bakterier. Hyppige fordøjelsesforstyrrelser og infektionssygdomme hos spædbørn viser, at tilpasningen ofte er utilstrækkelig selv hos børn født til tiden. Hos for tidligt fødte børn og børn født med meget lav fødselsvægt (under 1500 g) er problemerne særligt store og tilpasningen svær.

### **Livstruende NEC**

En af de mest alvorlige, akutte tilstande hos præmature nyfødte er den livstruende tarmsygdom "nekrotiserende enterokolitis" (NEC). Præmature børn er i risiko for at udvikle sygdommen, særligt fordi deres mave-tarmsystem er umodent. Det betyder bl.a., at tarmens barriere mod bakterier, tarmens bevægelser og dens evne til at fordøje mælk ikke fungerer optimalt. Man ved, at ernæring spiller en rolle i udvikling af sygdommen, men man ved desværre stadig ikke nok til at sygdommen kan forebygges. Hvis barnet udvikler sygdommen, behandler man ved at stoppe ernæring og give antibiotika, og i nogle tilfælde er man nødt til at fjerne dele af den syge tarm ved en operation.

Mange behandlinger, bl.a. behandlingen af NEC, er baseret på beviser fra forsøg på patienter, der har demonstreret en gavnlig effekt. Der er dog masser af kliniske procedurer og behandlinger, der kun bygger på tradition, erfaring og enkelte case studier, fordi der simpelthen ikke er lavet



NEOMUNE involverer ca. 100 forskere fra universiteter, hospitaler og virksomheder i 10 lande.

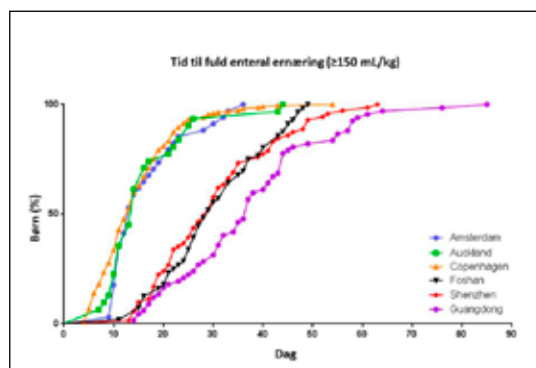
forsøg, der viser, hvad der er bedst. Det gælder især hos patientgrupper hvor det er svært at afprøve nye behandlinger, som eksempelvis hos de for tidligt fødte børn. Dette betyder, at klinisk praksis kan være meget forskellig på sygehuse rundt om i verden.

### Forskellige traditioner

En vigtig del af NEOMUNE projektet er at klarlægge de forskelle, der, baseret på kultur, tradition og erfaring, eksisterer i ernæringen af for tidligt fødte børn, samt hvilken betydning det har for udvikling af NEC og indlæggelsestid. Forskere på 14 hospitaler i Danmark, Holland, Storbritannien, Kina, Taiwan, Australien, New Zealand, Nigeria, og USA indsamler data om for tidligt fødte børn. Fra børnenes journaler registreres de udvalgte data i en samlet database omkring parenteral og enteral ernæring, behandling med antibiotika, indlæggelsesdage og vækst. Det er vigtig viden i sig selv og kan fortælle os noget om, hvad der skal til for at mindske tilfælde af NEC, øge børnenes evne til at indtage ernæring i optimale mængder, samt reducere indlæggelsestiden. Men det skal også bruges som basisviden for andre kliniske studier i NEOMUNE-gruppen i fremtiden. Indledende registreringer fra tre kinesiske og tre vestlige hospitaler indikerer, at der er stor forskel i mange parametre, herunder fødselsvægt, graviditetslængde, køn,

ernæringsregimer, vækst og dødsrate. Vi har også undersøgt, hvor lang tid det tager, før børnene kan indtage den fulde mængde mad, de behøver, via tarmen i stedet for via blodårerne (også kaldet at opnå fuld enteral ernæring).

Præmature nyfødte fra vestlige hospitaler har den laveste fødselsvægt, men opnår hurtigere fuld enteral ernæring (13 dage) i forhold til de tre kinesiske hospitaler (27 dage) (Figur 1).



Figur 1 Kliniske data fra tre vestlige samt tre kinesiske hospitaler, der viser markant længere tid før der opnår fuld enteral ernæring til præmature børn i Kina.



I alt 12 præmature børn har været igennem behandlingen i Danmark og Kina.

### **Modermælk, donormælk og modermælkserstatning**

Det synes som en selvfølgelighed at ernære de præmature børn med modermælk (via en sonde), som enhver anden nyfødt, men som oftest har moderen ikke nok mælk efter en for tidlig fødsel. Her kan donormælk (doneret fra ammende mødre med mælk i overskud) eller mælkeerstatning være en mulighed. Som en del af NEOMUNE undersøges det, om supplement med donormælk i stedet for modermælkserstatning i de første 10 levedage til nyfødte børn på under 1500 gram kan øge udviklingen af tarmen og dermed føre til reduceret infektion og dødelighed. Dette undersøges på fem hospitaler i Holland. Det er dog langt fra alle lande, der som Danmark og Holland har en velfungerende mælkebank, der kan levere donormælk til de børn, der har mest brug for det. Det er derfor vigtigt at have alternative ernæringsmuligheder til de allersvageste. Selvom donormælk er det oplagte alternativ til moders egen mælk, er der stadig ernæringsmæssige spørgsmål ved en sådan anvendelse. Donormælken steriliseres ved varmebehandling for at fjerne bakterier, og det betyder, at den ikke er identisk med det naturlige produkt. Vi ved at nogle proteiners struktur er følsom over for varme. Hvad betyder steriliseringen for kvaliteten af de gavnlige bioaktive proteiner, vi finder i mælken, og som normalt stimulerer tarmens

immunsystem? Og hvad betyder det for det præmature barn at blive ernæret med mælk, der kommer fra en kvinde, der eksempelvis har ammet i seks måneder, når vi ved at sammensætningen af næringsstoffer i mælken ændres fra det tidlige stadie omkring fødsel og over tid? Er det muligt at man kan producere velbevarede bioaktive ingredienser til modermælkserstatninger, som dermed kan være brugbare alternativer til donormælk? Når der ikke er nok mælk fra moderen, kunne det næstbedste så være råmælk fra køer?



Forskere på 14 hospitaler i 11 lande indsamler data om for tidligt fødte børn.

Moderermælksersatning er lavet af komælk, men ikke af råmælk (den første mælk, der produceres efter fødslen). Koens råmælk er, som menneskets, rig på immunstoffer og bioaktive proteiner. Den er beregnet til at beskytte og udvikle den helt nyfødte kalvs tarm, og har muligvis også en god effekt på tarmmodning hos for tidligt fødte børn.

Der er mange spørgsmål, og svarene forsøges klarlagt i NEOMUNE.

### Et forskningssamarbejde

På basis af de sidste 15 års erfaring fra grisestudier i Sektion for Komparativ Pædiatri og Ernæring, har vi intensiveret samarbejdet med Rigshospitalets Neonatalafdeling, hvor

der årligt er 10-15 børn indlagt med det livstruende stadie af sygdommen NEC.

De mange års forskning i de præmature grise har vist, at råmælk fra køer i rette mængde og på rette tidspunkt i særlig grad hjælper til at stimulere immunforsvaret og væksten hos de præmature. På basis af de mange internationalt anerkendte forsøg, er tiden nu inde til at forsøge at stimulere tarmmodning og vækst af det for tidligt fødte barn ved sondeernæring med ko-råmælk. Det gives i stedet for donormælk eller moderermælksersatning, når der ikke er tilstrækkelige mængder moderermælk.

Det startede som et pilotprojekt med et enkelt raskt barn født otte uger for tidligt for at teste om børnene tålte ko-

# Om NEOMUNE

- Har fokus på betydningen af mælk og bakterier for udvikling af tarm, immunitet og hjerne
- Forløber 2013-2018 og omfatter 20 projekter til en værdi af ca. 70 millioner kroner
- Involverer ca. 100 forskere fra universiteter, hospitaler og virksomheder i 10 lande
- Er finansieret af Det Strategiske Forskningsråd under Forskningsstyrelsen i Danmark i samarbejde med en række virksomheder

## NEOMUNE projekter

### Kliniske studier i børn

1. At undersøge om tarmfloraen ændres og er mindre kompleks både lige efter fødsel og på længere sigt ved kejsersnit i forhold til vaginal fødsel, samt om tarmfloraen har betydning for senere udvikling af fedme, metabolisk syndrom og forringet immunforsvar. Dette undersøges i 470 terminsfødte børn på Halmstad Hospital i Sverige.
2. At undersøge effekten af amning på infektionsmønsteret i det første leveår i en dansk børnekoorte med ca. 3000 mødre og terminsfødte børn født i år 2010-12 i Odense.
3. At undersøge om antibiotika-brug til moderen ved kejsersnit har indvirkning på tarmfloraens sammensætning og antibiotika-resistens i det terminsfødte barn på kort (10 dage) og lang (6 måneder) sigt. I forsøget inkluderes 40 mødre med planlagt kejsersnit fra Odense Universitets Hospital.
4. At undersøge om råmælk kan stimulere immunsystem og tarmfunktion i børn der gennemgår kemoterapi som behandling for leukemi i et randomiseret klinisk studie på Rigshospitalet samt Odense Universitets Hospital.
5. At undersøge om følsomheden over for infektioner reduceres efter administration af henholdsvis probiotika (gavnige bakterier) og bioaktivt mælkeprotein i forhold til moderermælksersatning og amning i et randomiseret klinisk studie med i alt 800 terminsfødte børn i Kina.
6. At undersøge om supplement med donormælk i stedet for moderermælksersatning de første 10 levedage til nyfødte på under 1500 gram kan reducere infektion og dødelighed i et randomiseret klinisk studie på fem hollandske hospitaler.

råmælk, og nu har i alt 12 præmature børn været igennem behandlingen i Danmark og Kina. Projektet er blevet modtaget rigtig godt og foreløbigt uden bivirkninger. Senere i år starter et lodtrækningsforsøg, hvor i alt 40 præmature nyfødte børn skal være med. Heraf skal 20 børn have tilskud med ko-råmælk, hvis deres mor ikke har mælk nok, mens en kontrolgruppe på 20 børn får donormælk (på Rigshospitalet) eller præmatur modermælkserstatning (i Kina), hvis deres mor ikke har mælk nok. Hvis dette forsøg falder positivt ud, skal ko-råmælk afprøves i et nyt, meget større forsøg, hvor det vil være muligt at teste om råmælken faktisk hjælper, dvs. om færre børn udvikler NEC og/eller om de får en bedre vækst og udvikling.



En vigtig del af NEOMUNE er at klarlægge forskelle i ernæringen baseret på kultur, tradition og erfaring.

7. At undersøge ernæringspraksis samt brug af antibiotika og probiotika i for tidligt fødte børn under 1500 gram på verdensplan ved indsamling af patientdata fra 14 hospitalet i Danmark, Holland, Storbritannien, Kina, Taiwan, Australien, New Zealand, Nigeria og USA til en samlet database.
8. At undersøge sammenhæng mellem NEC-incidens og tarmflora i Danmark ved sammenligning af nationale data i et prospektivt studie af for tidligt fødte børn.
9. At undersøge sikkerhed af og tolerance over for råmælk fra køer, når det gives til præmature børn som supplement til modermælk i de første levedage i et pilot- samt senere randomiseret klinisk studie på Rigshospitalet samt i Kina.
10. At undersøge etiske, sociale og kulturelle processer i forskning, hvor der indgår både dyre- og børnestudier. At klarlægge de moralske ræsonnementer og det sociale ansvar, som ligger til grund for interaktionen mellem dyre- og børnestudier. At undersøge hvordan studierne opfattes for de involverede partnere, fra forskere til læger til familier.
11. Udvikling af en klinisk relevant hjerne-grisemodel for præterme børn med fokus på hjerneudvikling til at beskrive funktionelle og strukturelle neurologiske forskelle mellem for tidligt fødte og terminsfødte børn i det tidlige liv.
12. At undersøge effekten af antibiotika- og probiotika-supplement til modermælkserstatning på tarm-, immun- og hjerneudvikling i præmature i forhold til terminsfødte i grise i de første leveuger.
13. At identificere optimale ernæringsregimer, både enteralt og parenteralt, i de første leveuger i den præmature grisemodel. Herunder identifikation af hvornår introduktion af mad er optimal, hvor meget der skal introduceres, samt hvilken diæt der er bedst.
14. At teste specifikke bioaktive komponenter fra mælk som supplement til modermælkserstatning og undersøge effekten på tarmmodning, immunfunktion, tarmbakterier og hjerneudvikling i den præmature grisemodel.
15. At opnå en dybere forståelse af indvirkningen af tarmfloraen på den tidlige udvikling af immunitet og vigtigheden for etablering af livslang immunitet. Dette undersøges ved at tilføre antibiotika eller gavnlige bakterier (probiotika) til mus og deres nyfødte unger.

### Studier i grise og mus

11. Udvikling af en klinisk relevant hjerne-grisemodel for præterme børn med fokus på hjerneudvikling til at beskrive funktionelle og strukturelle neurologiske forskelle mellem for tidligt fødte og terminsfødte børn i det tidlige liv.





Indledende registreringer fra tre kinesiske og tre vestlige hospitaler indikerer, at der er stor forskel i mange parametre, herunder fødselsvægt, graviditetslængde, køn, ernæringsregimer, vægt og dødsrate.

### **Etiske og kulturelle aspekter**

Ét er hvilken behandling, der giver god mening rent fagligt for læger og forskere, men når man arbejder i krydsfeltet mellem forskning, klinik, nyfødte og forældre, spiller flere andre faktorer som etik, kultur og social accept ind. Neonatalafdelinger i Danmark arbejder familieorienteret. Sociologiske interviews af forældre skal forsøge at klarlægge, hvilke etiske og kulturelle aspekter, der spiller ind på deres opfattelse af forskellige ernæringsformer, når andre måder at ernære sit barn på er nødvendig. Derudover forsøger man at klarlægge forskellene i forskningskulturer mellem naturvidenskab og det lægefaglige arbejde, da det ofte kan være en kulturel barriere for øget samarbejde på tværs af forskningsdiscipliner. Målet er at kortlægge de bagvedliggende moralske principper og det sociale ansvar inden for forskningsverdenen, helt fra celle- og dyreforsøg til kliniske studier med børn. Dette arbejde ventes at øge samfundets forståelse for muligheder og begrænsninger i forskning.

### **Flere studier på vej**

Ernæringen med ko-råmælk til tidligt fødte grise og børn er kun første skridt på vejen i NEOMUNE forskningscenteret. Senere følger andre interventioner og effekter i rækken af studier, ikke kun i grise og børn, men også i både enkelte celler og væv i laboratoriet samt i mus, der har den fordel at de bliver voksne hurtigere end grise, og en langtidsvirkning på immunsystemet kan dermed lettere undersøges i mus. Disse skal eksempelvis besvare om infektionsrisikoen for børnehavebørn mindses ved at optimere den helt tidlige ernæring af de for tidligt fødte børn. Vi vil vise, hvordan infektionsmodtageligheden, tarmen og tarmens bakterier samt hjernens funktion påvirkes af fødselstype, antibiotika og forskellige typer af mælk. Unikke forsøg vil sammen med en omfattende dansk forskningseksperise med et internationalt netværk sikre, at NEOMUNE kan bidrage med stor viden om sygdomsmodtageligheden hos tidligt fødte børn, og dermed også bidrage med viden om hvordan disse sygdomme kan forebygges.