

PROTOKOLL

Den norske mor og barn
undersøkelsen

09.10.03

Innhold

Sammendrag.....	4
Bakgrunn.....	4
Problemstilling.....	6
Design.....	6
Utvalg.....	7
Variable.....	8
Datainnsamling.....	8
Dataoppbevaring.....	11
Utprøvinger.....	12
Tidsplan.....	12
Prosjektorganisasjon.....	12
Finansiering.....	13
Konsesjonen fra Datatilsynet.....	14
Etikk.....	14
Vedlegg 1: Beskrivelse av persondatabasen.....	17
Vedlegg 2: Beskrivelse av biobanken.....	26
Vedlegg 3: Beskrivelse av spørreskjemadatabasen.....	37
Vedlegg 4: Regler for tilgang til data og regler for publisering.....	38
Vedlegg 5: Retningslinjer for adgang til biologisk materiale.....	40
Vedlegg 6: Samtykkeerklæringer.....	45
Vedlegg 7: Spørreskjemaer.....	48

Sammendrag

For å oppnå bedre helse for mor og barn i fremtiden ønsker vi å prøve ut spesifikke hypoteser om årsaker til mange alvorlige sykdommer gjennom å rekruttere 100 000 gravide kvinner til en kohortundersøkelse. Mulige årsaksfaktorer knyttes til opplysninger som enten gis i spørreskjemaer, som kommer fra analyser av blodprøver tatt av mor, far og barn eller opplysninger som kan innhentes fra offentlige registre. Den norske mor og barn undersøkelsen (MogB) har mange endepunkter, i første rekke uheldige svangerskapsutfall, men også alvorlige sykdommer som rammer mor, far eller barnet senere. Endepunktene hentes fra spørreskjemaer og helseregistre. Undersøkelsen er nasjonal og åpen, med deltakelse av alle forskningsgrupper som har relevante problemstillinger. Det foretas ingen intervensjoner i den forstand at eksponeringsforholdene skal endres for noen familier. Både grunnforskning og anvendt forskning inkluderes i undersøkelsen, med problemstillinger som spenner fra molekylær genetik til velferdsforskning. Undersøkelsen har et nasjonalt omfang, men ikke full landsdekning.

Bakgrunn

Bakgrunnen for prosjektet er vår manglende kunnskap om årsaker til alvorlige sykdommer. Hovedformålet er å kunne forebygge alvorlige sykdommer. Dette kan oppnås ved å finne frem til miljøfaktorer som er ledd i årsakskjedene til sykdom. Forskningen må være spesifikk, og legges opp etter konkrete problemstillinger som tar hensyn til utbredelsen og variasjonen i årsaksfaktorene og forekomsten av sykdom. Når vi legger sammen forekomsten av mange av de alvorlige tilstandene vi er opptatt av blir det likevel mange prosent av befolkningen som rammes, også i ung alder. For alle sykdommene vil det være slik at det er en årsakskjede med mange elementer. Det er ingen motsetning mellom vår forståelse av sykdommer som multifaktorielle eller vår oppfatning av helse som et begrep med mange dimensjoner, og den spesifikke årsaksforskningen. Lærdommen fra de sykdommer vi har klart å gjøre noe med er at vi kommer langt hvis vi finner de kritiske punktene i årsakskjeden.

Årsakene til mange sykdommer og komplikasjoner som oppstår i svangerskapet er i hovedsak ukjent. Et eksempel er årsakene til dødfødsler og et annet er årsakene til alvorlige medfødte misdannelser. Vi vet lite om årsakene til for tidlig fødsel. For mange sykdommer som kan oppstå i barnealderen og som krever store ressurser i behandlingen, slik som diabetes, autisme, kreft, leddgikt og allergi, er kunnskapene om årsaker svært ufullstendige. Mange av de plagene og sykdommene som rammer kvinner under svangerskapet og etter fødselen, er også lite forstått. Eksempler er kvalme, svangerskapsforgiftning, bekkenløsning og depresjoner.

Kunnskap om årsaker er viktig av flere grunner. Spesifikk kunnskap kan føre til direkte forebygging. Vet vi at et giftstoff eller et medikament er en direkte årsak til fosterskader, kan vi forebygge ved å fjerne årsaksfaktoren. Er det en infeksjon kan vi gi smittevern råd og utvikle vaksiner. Kunnskap om årsaker kan fjerne unødig engstelse. I en situasjon der vi ikke vet årsakene til for eksempel alvorlige medfødte misdannelser, har vi en tendens til å skyld på oss selv eller på faktorer i miljøet eller i kostholdet og levevanene. Slike påstander kan etterprøves i MogB-undersøkelsen.

En konsekvens av årsaksforskning kan være utvikling av nye og bedre medikamenter. Ved å inkludere far, mor og barn i undersøkelsen vil man effektivt kunne bruke moderne metoder i genetisk epidemiologi (transmission disequilibrium test) som vil lede oss frem til gener som

er assosiert med sykdom. Denne kunnskapen er nødvendig for at man gjennom videre, detaljert laboratorieforskning kan komme på sporet av de grunnleggende stoffskiftefeil ved sykdommene og dermed ha et grunnlag for å lage effektive medisiner. I dette perspektivet vil undersøkelsen gi viktige impulser for grunnforskningsmiljøer innen molekylær genetikk i Norge og internasjonalt.

Det er også viktig å etterprøve mytepregede hypoteser om årsaker til sykdom. Det er mange forhold i et moderne samfunn som kan gi opphav til engstelse i befolkningen. Et eksempel er engstelsen for at bruk av mobiltelefon kan gi sykdom. Dette er lite sannsynlig fra et biologisk synspunkt, men kan ikke avvises, og det er en viktig funksjon ved prosjektet at man kan bidra til reduksjon av unødige bekymringer.

En annen dimensjon ved prosjektet er å se på livskvalitet og positive sider ved helse. Prosjektet vil kunne belyse hvilke miljøfaktorer og livssituasjoner som kan være knyttet til fravær av sykdom og opplevelse av god helse.

Norge har en samfunnsstruktur som gjør at vi har særlige fordeler i epidemiologisk forskning. Vi kan følge enkeltpersoner og generasjoner gjennom lang tid. Befolkningen er godt utdannet. Hvis undersøkelsene blir gjennomført på en forståelig og tillitvekkende måte, har nordmenn tradisjonelt sluttet opp omkring medisinsk forskning. Det finnes noen helseregistre av høy kvalitet.

Kohorten vil kunne følges lenge. Det betyr at barna kan følges til de er voksne, og foreldrene kan også følges i mange år. Dette åpner for undersøkelser av årsaker til kreft og hjertekarsykdommer og andre alvorlige sykdommer i voksen alder. For eksempel kan alle kvinner følges mot brystkreft, en sykdom som øker i forekomst i vårt land, særlig hos kvinner under 50 år. Mange viktige årsakshypoteser vil kunne etterprøves med dataene som vil bli samlet inn.

Prosjektet har betydning for å forstå årsaker til langvarige sykemeldinger i svangerskapet. Individuelle oppfølgingsundersøkelser som inkluderer helsevariabler har vært en mangel i norsk trygde- og velferdsforskning. Hvilken rolle spiller sykdom, og hvilken rolle spiller sosiale faktorer for risikoen for uføretrygging i det lange løp? Mange kvinner opplever at sykdommer som debuterer i svangerskapet, slik som bekkenløsning, kan ha stor betydning for senere helse og deltakelse i yrkeslivet.

Vi tror at hvis vi kan bidra til å forstå årsakene til noen få av alle de sykdommer som vil bli studert i dette prosjektet, er det verdt innsatsen. Kunnskapen vil i de fleste tilfeller være generaliserbar, det vil si at den vil være gyldig for fremtiden og for kvinner og barn utenfor Norges grenser. Fra et vitenskapsteoretisk synspunkt er vi klar over at vi aldri kan bevise at en viss eksponering er en årsak. Likevel er det riktig å tenke i konkrete årsaksmodeller (fremfor mer diffuse risikomodeller), og derfor velger vi å bruke ordet årsaksfaktor for å kunne gjøre problemstillingene presise og lette å sette seg inn i.

Problemstilling

Problemstillingen er å beregne graden av sammenheng mellom potensielle årsaksfaktorer (eksponeringer) og sykdommer og plager hos mor og barn.

Fordi forskningsfronten ikke er statisk, vil det i løpet av prosjektets levetid oppstå nye og etterprøvbare problemstillinger, som vi i dag ikke kan spesifisere. Ny utvikling i laboratoriefagene kan føre til bedre muligheter for å etterspore eksponeringer i biologisk materiale i årene som kommer. Hoveddatasettet, som består av spørreskjemaopplysninger, blod – og urinprøver, vil kunne knyttes mot mange sykdommer ved koblinger mot andre datasett. Man kan si at hovedprosjektet er forutsetningen for alle delprosjektene. Mange problemstillinger kan belyses i hoveddatasettet alene, mens mange andre vil kreve ekstra data koblet til. Hvis det foreslås delprosjekter som krever ytterligere kontakt med deltakerne for å samle inn mer data, skal deltakerne gi nytt samtykke.

I tillegg vil prosjektet bidra til å beskrive variasjonen i eksponering i befolkningen, og vil beregne forekomsten av sykdom. For enkelte tilstander og sykdommer vil kohorten bidra til å beskrive det naturlige forløp. Det skal ikke gjennomføres intervensjonsundersøkelser som ledd i hovedprosjektet.

I vedlegg 5 har vi satt opp en del problemstillinger og delprosjekter som er meldt inn til prosjektet i planleggingsfasen. Bredden i engasjementet rundt prosjektet er stort, som det fremgår av listen. Mange prosjekter setter fokus på kvinnens helse og arbeidsforhold under svangerskapet, og vil raskt gi resultater. Andre har sykdommer i barnealderen som interesseområde og vil først gi resultater etter mange års oppfølging.

Kosthold, infeksjoner, arveanlegg, miljøgifter, medikamentbruk og yrkeseksponering er eksempler på eksponeringsfaktorer som det er knyttet stor vitenskapelig interesse til, men som det fører for langt i denne protokollen å belyse på en detaljert måte.

Design

Dette er en *kohortstudie*, som innebærer rekruttering av deltakere før de sykdommene som skal studeres, har debutert. Intensjonen er å sammenligne sykdomsforekomst i en gruppe av eksponerte kvinner/barn og sammenligne med en gruppe ikke eksponerte, mens det kontrolleres for andre faktorer som kan påvirke sykdomsrisikoen. Hovedprosjektet åpner uten videre for analyser som er basert på datasett der både eksponeringsvariable og sykdomsvariable er registrert for alle deltakerne i hoveddatasettet. Enkelte koblinger til helseregistre (slik som Medisinsk fødselsregister (MFR) eller Kreftregisteret) eller til eksponeringsregistre, slik som Folke-og boligtellingsene, vil også på en enkel måte etablere datasett til analyser når de øvrige elementene finnes i spørreskjemaene eller i blodprøvene.

Mange av delprosjektene vil basere seg på hovedprosjektets kohortdesign. I tilfeller der det skal innsamles mere eksponeringsdata fra deltakerne eller det skal gjøres analyser av blodprøver vil det *innnevde case-kontrolldesignet* være aktuelt. I en slik situasjon finner man frem til et visst antall barn eller kvinner som har utviklet den sykdom man ønsker å studere og så trekker man et visst antall kontroller som ikke har sykdommen, for så å gjøre de nødvendige eksponeringsmålinger for begge gruppene. Videre kan enkelte delprosjekter ha som mål å gjøre grundigere eksponeringsmålinger i en *subgruppe av hele kohorten* før

sykdommen har utviklet seg. Enkelte delprosjekter vil utnytte det innebygde *familiedesignet* i denne undersøkelsen, der man undersøker genfrekvenser i familier med et sykt barn for å beregne graden av assosiasjon mellom gener og sykdom.

Utvalg

Målet er å rekruttere 100 000 gravide kvinner i årene 1999-2006. Behovet for fortsatt rekruttering utover dette tidsperspektiv er tilstede. Vi tar sikte på å fortsette undersøkelsen til målet på 100 000 deltakere er nådd. I Norge fødes omtrent 60.000 barn årlig.

En utvalgsstørrelse på 100.000 er begrunnet i at mange sykdommer er relativt sjeldne og mange eksponeringer (for eksempel visse infeksjoner) er relativt sjeldne. Den typiske medfødte misdannelse har en prevalens ved fødsel på 1 per 1000, slik at vi vil forvente 100 tilfeller. Men slike misdannelser er gjerne heterogene klinisk, og det vil i alminnelighet være ønskelig å gjøre analyser i undergrupper. For noen misdannelser og for noen andre sjeldne utfall, slik som kreft i barnealder, vil det være aktuelt å samarbeide med den danske mor og barn undersøkelsen, for å kunne løse problemstillingene.

Seleksjonen til studien (utvalgets mulige skjevhet i forhold til målpopulasjonen) kan knyttes til fire forhold. Det ene er kvinner som velger å avbryte svangerskapet før rekruttering til studien eller som opplever en spontan abort. Det andre er kvinner som ikke ønsker å delta, det tredje er kvinner som trekker seg fra studien etter at de er rekruttert, og det fjerde er kvinner som faller ut av studien av naturlige grunner, ved død eller emigrasjon. Disse seleksjonsmekanismene skal beskrives, slik at det er mulig å forstå om de har innflytelse på løsningen av problemstillingene. Den viktigste seleksjonen er knyttet til manglende vilje til å delta. I utgangspunktet er det mulig å leve med relativt lav rekruttering, når formålet er å beregne assosiasjoner mellom eksponeringer og sykdom. Lav rekruttering vil derimot kunne ha en viss betydning for beregning av forekomsten av sykdommer, spesielt hvis forekomsten varierer systematisk med foreldrenes utdanning eller andre kjennetegn som også henger sammen med viljen til å delta.

Case-kontroll utvalgene vil baseres på antallet case som finnes. Det vil normalt trekkes 2 til 4 ganger så mange kontroller. En slik kontrollgruppe vil vanligvis trekkes tilfeldig fra hele kohorten. Da vil en kontrollgruppe kunne fungere for ulike case-grupper. Begrunnelser for mer spesielle kontrollgrupper kan gis av de enkelte forskere, og det må også foreligge gode begrunnelser for valg av subkohorter, eller familiesett. Utvalgene i delprosjektene kan være geografisk begrenset eller begrenset etter eksponering.

Variable

Eksponeringsvariablene

En variabel er en eksponeringsvariabel hvis den i en problemstilling er nevnt som potensiell årsaksfaktor. Mange av spørsmålene i spørreskjemaene vil være direkte eller indirekte målinger av eksponering. Tilsvarende vil analyser av spesifikke faktorer i blod – og urinprøvene være eksponeringsfaktorer når de analyseres som årsaksfaktorer. Det vises til innholdet i spørreskjemaene (vedlegg 8) og den detaljerte beskrivelsen av blod – og urinprøvetakingen og lagringen (vedlegg 2) for å forstå rammene for disse variablene. I tillegg vil delprosjektene kunne samle inn ytterligere eksponeringsvariable.

Helsevariablene

En variabel som benyttes for å beskrive eller definere en helsetilstand, enten det er på basis av spørreskjemaer, registre eller blodprøver, er en helsevariabel. Normalt vil slike variable utgjøre effektvariable i en årsak-effekt modell, men de kan også være årsaksfaktorer for senere helsevariable. For eksempel kan mors psykiske tilstand være en årsak til barnets senere psykiatriske plager, og lav fødselsvekt kan være en årsaksfaktor for en rekke sykdommer hos barnet. Mange helsevariable vil bli samlet inn fra koblinger til helseregistre eller som ledd i delprosjekter.

Andre variable

I spørreskjemaene vil det samles inn enkelte variable som i utgangspunktet verken er eksponeringsvariable eller helsevariable. Noen vil man ha med for å korrigere for kjent assosiasjon, slik at de fungerer som confoundere i forhold til en problemstilling. Andre vil samles inn uten at man i dag har annet enn en generell problemstilling. Mange av kostholdsspørsmålene og medikamentspørsmålene vil være av denne natur.

Tabell 2

Eksempler på eksponeringer og helseutfall som vil bli undersøkt i Den norske mor og barn undersøkelsen

<i>Eksempler på eksponeringer</i>	<i>Eksempler på sykdommer</i>
Medikamenter,	Bekkenløsning,
Arveanlegg,	Medfødte misdannelser,
Infeksjoner,	Dødfødsler,
Ernæringsfaktorer,	For tidlig fødsel,
Miljøgifter,	Kreft,
Fysisk aktivitet,	Diabetes,
Arbeidssituasjon,	Astma/allergi,
Yrkeseksponering,	Leddgikt,
Mellommenneskelige forhold,	Depresjon,
Levevaner	Brystkreft

Datainnsamling

Rekruttering

Kvinnene rekrutteres ved at de får en invitasjonspakke hjem i posten (se Tabell 3). For de fleste vil dette være 3 uker før de skal møte til den rutinemessige ultralydundersøkelsen i 17. svangerskapsuke. Navn og adresse til kvinnene har prosjektet fått fra ultralydlaboratoriene, som har fått melding fra lege, svangerskapskontroll ved helsestasjon eller fra kvinnen selv om

at den rutinemessige ultralydundersøkelsen skal gjennomføres. Ultralydavdelingen sender en liste til MFR hver uke med navn, adresse og personnummer for dem som er innkalt, samt dato for ultralydundersøkelse (se vedlegg 1). Datatilsynet har gitt tillatelse til at prosjektet har en slik navneliste. Denne listen brukes til å forberede mottaket ved ultralydavdelingen (forventet antall blodprøver, etiketter etc.) og den benyttes som en nevner for å regne ut oppslutningsprosenten.

Invitasjonen sendes i samarbeid med det enkelte sykehus som deltar. Kvinnene blir informert om hensikten med undersøkelsen, personvernet, de praktiske delene av prosjektet og det blir opplyst at deltakelse er frivillig og at de kan trekke seg fra prosjektet når som helst. De blir også informert om at de kan bli spurt om å delta i delprosjekter med egne datainnsamlinger, og de blir informert om at barna skal ta selvstendig stilling til deltakelse når de blir eldre. Det inkluderes en informasjonsbrosjyre om prosjektet, samt spørreskjema 1 og 2. Det følger også med informasjon om MFR. Kvinnene får en samtykkeerklæring (vedlegg 6) som de skal undertegne hvis de ønsker å delta. Det vedlegges en ferdig frankert returkonvolutt.

Kvinnene som deltar sender spørreskjemaer og samtykkeerklæringen til Nasjonalt folkehelseinstitutt i Bergen (Medisinsk fødselsregister – MFR). De får også mulighet til å levere skjemaene og samtykkeerklæringene når de møter til ultralydundersøkelse.

Tabell 3
Flytskjema for datainnsamlingen

Hva skjer ved:

Uke/mnd	Sykehusene / De privatpraktiserende legene	Nasjonalt folkehelseinstitutt (Bergen - MFR)	Nasjonalt folkehelseinstitutt Oslo
10-14	<u>Før ultralyd</u>		
	Mottar navn og adresser på gravide kvinner oftest fra henvisende leger / svangerskapskontroll og sender informasjonsbrev til kvinnen Sender kopi av lister til MFR hver uke	Sender invitasjonspakke hjem i posten til kvinnen med spørreskjema (1 og 2), spørreskjema far, og samtykke til begge Mottar undertegnet samtykke og spørreskjema fra deltagende mødre og fedre	
17	Ultralydundersøkelse		
	Kvinnene og evt. mannen blir spurt om de deltar / vil delta. Blodprøver og urinprøver taes	Mottar kopi av det standardiserte ultralydskjemaet	Mottar blodprøver fra mor og far , og urinprøve fra mor
18 - 30 33	<u>Senere i svangerskapet</u>		
		Purring på manglende samtykkeerklæringer og spørreskjemaer Sender ut spørreskjema 3 Påminnelse sendes ut etter 3 uker	
	<u>Fødsel</u>		
	Blodprøver tas fra mor og fra navlestrengen etter fødselen		Mottar blodprøvene fra mor og barn
6 mnd	½ års alder		
		Sender ut spørreskjema 4	
18 mnd	18 måneders alder		
		Sender ut spørreskjema 5	

Ultralydundersøkelsen

Ved denne undersøkelsen møter kvinnen en jordmor som orienterer om undersøkelsen og som spør om kvinnen og evt. mannen har tenkt å delta. Her blir det foretatt en positiv motivering. Hvis ja, tas det blodprøve av kvinnen og evt. mannen. Hun avgir i tillegg en urinprøve. Blod –

og urinprøvene sendes til Nasjonalt folkehelseinstitutt - Oslo. Hvis mor og far er usikre på deltakelse, kan jordmor eller en spesielt ansatt prosjektmedarbeider svare på spørsmål og oppklare eventuelle misforståelser. Hvis kvinnen har samtykket til deltakelse, men ikke sendt inn spørreskjemaer innen tre uker etter deltakelse blir hun purret skriftlig en gang.

En kopi av det standardiserte ultralydskjemaet som inneholder opplysninger om målingene ved ultralydundersøkelsen og om eventuelle unormale funn blir sendt fra sykehuset til Nasjonalt folkehelseinstitutt Bergen - MFR.

Uke 30

I uke 30 får kvinnen tilsendt et nytt spørreskjema (skjema 3) med returkonvolutt, og det sendes en eventuell påminnelse etter 3 uker.

Fødselen

Det tas en blodprøve fra navlevenen etter fødselen, og en blodprøve fra kvinnen, som begge sendes til Nasjonalt folkehelseinstitutt -Oslo.

Spørreskjemaer postnatalt

Det sendes et spørreskjema til mor når barnet er et halvt år, halvannet år og ved 6 års alder.

Dataoppbevaring

Persondatabasen

Kvinner som sier ja til å delta, inkluderes i en datafil (se vedlegg 1) som holder orden på navn, personnummer, et kodennummer som korresponderer med andre filer, opplysninger om at skjemaer er innkommet eller purret på og opplysninger om at blodprøver er tatt, og tidspunkter for utsendelser av spørreskjemaer. Det legges ingen andre opplysninger på denne filen. Alle opplysninger om far og barn vil knyttes til kvinnen, som er dataenheten i prosjektet.

Spørreskjemaene

Datafiler som inneholder opplysninger fra spørreskjemaer og ultralydundersøkelsen har bare et kodennummer som skal kunne brukes mot personnummer fra personfilen ved senere koblinger mot helseregistre eller ved uttak av data til case-kontroll undersøkelser. Dataene kvalitetssikres og lagres på egne filer ved Nasjonalt folkehelseinstitutt – Bergen (MFR) (se vedlegg 3). Innholdet i spørreskjemaene går frem av vedlegg 8.

Kobling til MFR

Dataene på det ordinære meldeskjema til MFR for de deltakende kvinner og barn inkluderes i databasen til Den norske mor og barn undersøkelsen. Dette har Datatilsynet gitt tillatelse til. Denne koblingen er viktig for å unngå å sende senere brev til foreldre til barn som er dødfødt eller som dør etter fødselen, og det er viktig å identifisere flerfødsler. MFR gir også utgangspunkt for case-kontroll undersøkelser til foreldre med barn med medfødte misdannelser eller andre spesifikke svangerskapsutfall.

Blodprøvene

Blodprøvene fordeles og fryses ned i -80° eller -20° fryserer på Nasjonalt folkehelseinstitutt. DNA som ekstraheres blir lagret ved -20° . Det er utviklet et eget dataprogram som holder

orden på de lagrede prøvene (se vedlegg 2). Blodprøver kan bare hentes ut med tillatelse fra Datatilsynet.

Koblinger

Koblinger til andre helseregistre enn MFR skal godkjennes av Datatilsynet med egne regler for gjennomføring, analysering og sletting av data.

Utprøvinger

Prosjektet hadde en pilotundersøkelse på Sotra. Da ble det prøvd ut om spørreskjemaene var gode og om takingen og forsendelsen av blodprøver var tilfredsstillende. Erfaringene var gode. Det ble den gang benyttet en rekruttering via allmennpraktiserende leger. Denne rekrutteringsformen er forlatt etter at allmennmedisinsk forskningsutvalg (AFU) ikke kunne anbefale allmennleger å delta i prosjektet. Fra sommeren 1999 har prosjektet startet med en rekruttering som beskrevet over.

Fra september 2000 startet rekrutteringen ved Bærum sykehus. Ved dette sykehuset prøvde prosjektet ut deltakelse av far. Begrunnelsen for dette var av faglig natur, i det eksponeringer knyttet for eksempel til fars yrkeseksponering, helsetilstand og medikamentbruk kan tenkes å gi mutasjoner i kjønnsceller som kan være årsak til sykdom hos barnet. Derfor ba vi far fylle ut et eget spørreskjema og gi en blodprøve. Resultatene av utprøvingen ved Bærum var avgjørende for at far nå inkluderes fra stort sett hele landet. Ca. 80% av fedrene deltar nå i studien når først mor er med.

Prosjektet vil ikke kunne forlange at alle sykehus følger nøyaktig de samme rutineene i arbeidet med rekruttering av kvinner, ultralydundersøkelse og blod – og urinprøvetaking. Derfor må prosjektet være smidig og tilpasse seg lokale rutiner. Dette kan sees på som en slags utprøving. For eksempel har prosjektet spesielt støttet jordmoroppgavene på Bærum sykehus, og laboratoriefunksjonen på Sentralsykehuset i Akershus for å få en god lokal tilpasning.

Tidsplan

Fremdriften i prosjektet har vært tilpasset de økonomiske ressurser som har foreligget. På grunn av en mer positiv situasjon, valgte prosjektet å utvide datainnsamlingen høsten 2000 til Akershus, fulgt av Møre og Romsdal, Trøndelagsfylkene, Rogaland og Sogn og Fjordane. Disse fylkene har en folkemengde på over 2 millioner mennesker og noe under 30 000 fødsler årlig. Dette betyr at nesten halvparten av de gravide i Norge da ble forespurt om deltakelse.

Undersøkelsen har et nasjonalt omfang, men ikke full landsdekning. I desember 2003 var om lag 32 000 kvinner rekruttert med en oppslutning på 43,7 %. Prosjektet vil løpe til 100.000 kvinner er rekruttert. Tidsplanen er utvidet da rekrutteringen har tatt noe lenger tid enn forventet.

Prosjektorganisasjon

Interessen for prosjektet kom fra to forskningsmiljøer innen perinatal epidemiologi. Den ene bestod av forskere ved Medisinsk fødselsregister og Institutt for samfunnsmedisinske fag ved

Universitetet i Bergen. Den andre var knyttet til tidligere Statens Institutt for Folkehelse Avdeling for samfunnsmedisin, nå endret navn til Nasjonalt folkehelseinstitutt

Medisinsk Fødselsregister er per 01.01.02 lagt inn under Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Den norske mor og barn undersøkelsen ble behandlet av Stortinget våren 1998, på basis av initiativ fra allmennpraktikere som ønsket at Stortingets sosialkomite skulle vurdere undersøkelsen. Med stort flertall anbefalte Stortinget prosjektet. Helse- og sosialdepartementet har i eget tildelingsbrev bedt Nasjonalt folkehelseinstitutt gjennomføre prosjektet.

Prosjektet ledes faglig, økonomisk og administrativt av Nasjonalt folkehelseinstituttets direktør Geir Stene - Larsen. Studien har et ledergruppe bestående av 4 medlemmer fra Nasjonalt folkehelseinstitutt i Oslo og Bergen.

Prosjektleder er Per Magnus. Han er avdelingsdirektør ved Avdeling for arv og miljø ved Divisjon for epidemiologi (Divisjonsdirektør Camilla Stoltenberg).

Det er utnevnt et fagråd for undersøkelsen. Medlemmene består av en deltager fra hvert av universitetene, en fra hvert helseforetak og en fra hvert av de øvrige fagdivisjoner ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt. De skal gi råd om forskningsprioriteringer, finansiering og bruk av resultater fra undersøkelsen.

For å gjennomføre datainnsamlingen ansetter prosjektet bioingeniører / jordmødre på heltid eller deltid knyttet til de største deltakende sykehus. Ansettelsesperioden varer så lenge datainnsamlingen pågår i det enkelte fylke.

Samarbeid med utlandet

National Institute of Environmental Health Sciences i USA har signert en kontrakt på \$ 1,2 millioner. Dette innebærer tilgang på biologisk materiale (urin – og blodprøver) fra hver kvinne. Hensikten er å studere effekter av miljøgifter på sykdom hos barnet.

Undersøkelsen har i 2003 fått innvilget søknad om å studere årsaker til autisme (Autism Birth Cohort - ABC). Undersøkelsen skal gjennomføres i samarbeid med Columbia University i New York og National Institute of Health (NIH). 3000 deltagere vil bli spurt om å være med i dette delprosjektet etter utfylling av spørreskjema ved 18 måneder. Det er gitt en forskningsbevilgning på \$ 13 millioner til ABC studien fra National Institute of Neurological Disease and Stroke (NINDS).

Den norske mor og barn undersøkelsen har også samarbeid med et tilsvarende forskningsprosjekt i Danmark, (Bedre sundhet for mor og barn).

Finansiering

Helse – og Sosialdepartementet bevilget 1 million NOK i 1998, 1999 og 2000. 5 millioner NOK ble bevilget i 2001 og 2002, og 6.5 millioner NOK i 2003.

Gjennom Norges Forskningsråd (NFR) er det blitt satt av midler innen Funksjonell Genomforskning (FUGE). 50 millioner NOK over 5 år har blitt bevilget som en teknologisk plattform for humane biobanker og helsestudier i tilknytning til Den norske mor og barn undersøkelsen og en annen norsk kohortstudie (CONOR). I 2002 ble 4.5 millioner NOK øremerket Den norske mor og barn undersøkelsen.

Gjennom NFR har Norges Bondelag bevilget 1.4 millioner NOK i perioden 2002 – 2004 til en delstudie.

Næringslivets Hovedorganisasjon (NHO) har bevilget 1 million NOK i 2000 og 2001.

E - CO Energi as har bevilget 1 million NOK for perioden 2003- 2004.

Konsesjonen fra Datatilsynet

I oktober 1996 fikk prosjektet konsesjon fra Datatilsynet. Fornytt konsesjon ble gitt i september 2003. Øverste administrative leder ved Nasjonalt folkehelseinstitutt er registeransvarlig.

Prosjektet omfatter personopplysninger som er sensitive. Det er nedlagt og skal nedlegges mye arbeid i å sikre at utenforstående ikke kan koble navn og opplysninger. Navn, adresse og personnummer er nødvendig å ha av to grunner: det ene er for å kunne korrespondere med deltakerne i datainnsamlingen, det andre er for å kunne koble data fra utenforstående datakilder, slik som pasientregistre, til dataelementene som er samlet inn gjennom prosjektet.

Data fra spørreskjemaer, blod – og urinprøver skal lagres med et løpenummer. Koblingen mellom personnummer og løpenummer skal bare være tilgjengelig i den grad det er nødvendig i selve datainnsamlingen, og senere være tilgjengelig bare når koblinger med andre data skal foretas. Alle data som utleveres til forskere (internt eller eksternt) skal være aidentifiserte, det vil si at identifikasjon er mulig gjennom et løpenummer, men forskerne har ikke tilgang til personidentifikasjon. Resultater fra analyser på blodprøver som gjøres av forskere skal som hovedprinsipp gis tilbake til den sentrale datafilen, slik at de kan benyttes av andre, men dette kan diskuteres i det enkelte tilfelle. Når nye resultater oppstår i forbindelse med delprosjekter som samler inn supplerende data med eget, nytt samtykke, skal deltakerne ha gitt samtykke til at opplysningene kan føres tilbake til hovedregisteret.

Det er verdt å merke seg at all bruk av blod - og urinprøvene skal godkjennes av Datatilsynet og Regional komite for medisinsk forskningsetikk (REK), og at alle koblinger til data fra andre kilder krever tillatelse fra Datatilsynet.

Samtykkeerklæringen (se vedlegg), invitasjonsbrevet og brosjyren skal gi informasjon om studiens innhold og konsekvensene av deltakelse. Nyhetsbrev skal informere deltakerne senere. Barna skal informeres direkte om undersøkelsen når de er 15 år gamle og gi samtykke til videre deltakelse når de er 18 år.

Etikk

En "kontrakt" mellom deltaker og forskere

Det skrives ikke under noen egentlig kontrakt der partnerne har forhandlet seg til rettigheter og plikter, men på mange måter ligner samtykkeerklæringen en kontrakt der deltakeren sier ja til å donere biologisk materiale og opplysninger om seg selv og får tilbake en garanti om at

forskerne skal bruke materialet for å finne årsaker til sykdom. Det må være en grunnleggende tillit fra deltakerne om at dette faktisk blir gjort. Det innebærer at det er uetisk ikke å benytte materialet til forskning, og at det er uetisk å benytte det til noe annet enn det deltakerne har gitt samtykke til. Nye delprosjekter, som krever ny aktiv medvirkning (besvarelse av nye spørreskjemaer, klinisk undersøkelse, eksponeringskartlegging eller nye biologiske prøver) utover det som samtykkeerklæringen inneholder, vil kreve nytt samtykke. Delprosjekter som krever en slik ny datainnsamling må vurderes av REK og ha konsesjon fra Datatilsynet. Deltakerne må også gi samtykke til at resultatene fra nye delprosjekter skal føres tilbake til hovedprosjektet.

Prosjektets nytteverdi

Hensikten med prosjektet er å finne frem til årsaker til sykdom. Årsakskunnskapen kan i sin tur føre til gode forebyggende tiltak, og den kan føre til videre laboratorieforskning om mekanismer som i sin tur kan føre til bedre behandling av sykdom. Det ligger også en nytteverdi i å avkrefte mistanker om årsaker til sykdom, og prosjektet kan også finne frem til faktorer som er knyttet til god helse og fravær fra sykdommer.

Om potensialet for skade

Det skal ikke gjøres intervensjoner i prosjektet i den forstand at man ikke bevisst skal endre eksponeringssituasjonen i den hensikt å forebygge sykdom. Deltakerne skal ikke bli tilsendt svar på blod – og urinprøver eller motta opplysninger om seg selv som de ikke allerede kjenner til. Deltakerne kan rekrutteres til delprosjekter basert på sykdom hos seg selv (for eksempel bekkenløsning eller urinlekkasje) eller svangerskapsutfall de selv kjenner til (for eksempel medfødt misdannelse hos barnet) eller basert på bosted, barnets fødselsdato eller lignende. Som hovedprinsipp gjelder at deltakerne ikke skal kunne rekrutteres på basis av opplysninger om livsstil, for eksempel røykevaner. Hvis deltakerne skal rekrutteres til delprosjekter på basis av blod – og urinprøveanalyser, skal de på forhånd ha gitt skriftlig samtykke til at prøveresultatet blir gjort kjent for dem.

Noen deltakerne kan føle seg provosert av nærgående spørsmål i spørreskjemaet. Noen kan oppleve at spørreskjemaene var mer omfattende enn de hadde forestilt seg. Noen vil også oppleve blodprøvetaking som ubehagelig.

Interessekonflikter mellom forskere

Studien er en nasjonal ressurs som skal være tilgjengelig for alle forskere med relevante ønsker om tilgang til data og mulighet for å forske. Dersom ulike forskergrupper har ønske om å studere samme problemstilling, skal man forsøke å etablere samarbeidsprosjekter og smidige løsninger.

Bruk av kunnskap

Resultater fra prosjektet skal publiseres etter nærmere retningslinjer (se vedlegg 4). Risikovurderinger og rådgivning til det norske samfunn skal følge de vanlige retningslinjene, slik de praktiseres av sentrale helsemyndigheter.

Etiske vurderinger

I 1995 ble de etiske sidene ved prosjektet drøftet i et eget seminar. Innleggene som ble holdt ved dette seminaret ble trykket opp og er tilgjengelig fra prosjektledelsen. Videre er prosjektet lagt frem for den Regionale komite for medisinsk forskningsetikk, region II (REK II). Denne komiteen har blitt orientert om endringer underveis, for eksempel er prøveprosjektet med inklusjon av far fremlagt og akseptert av REK II.

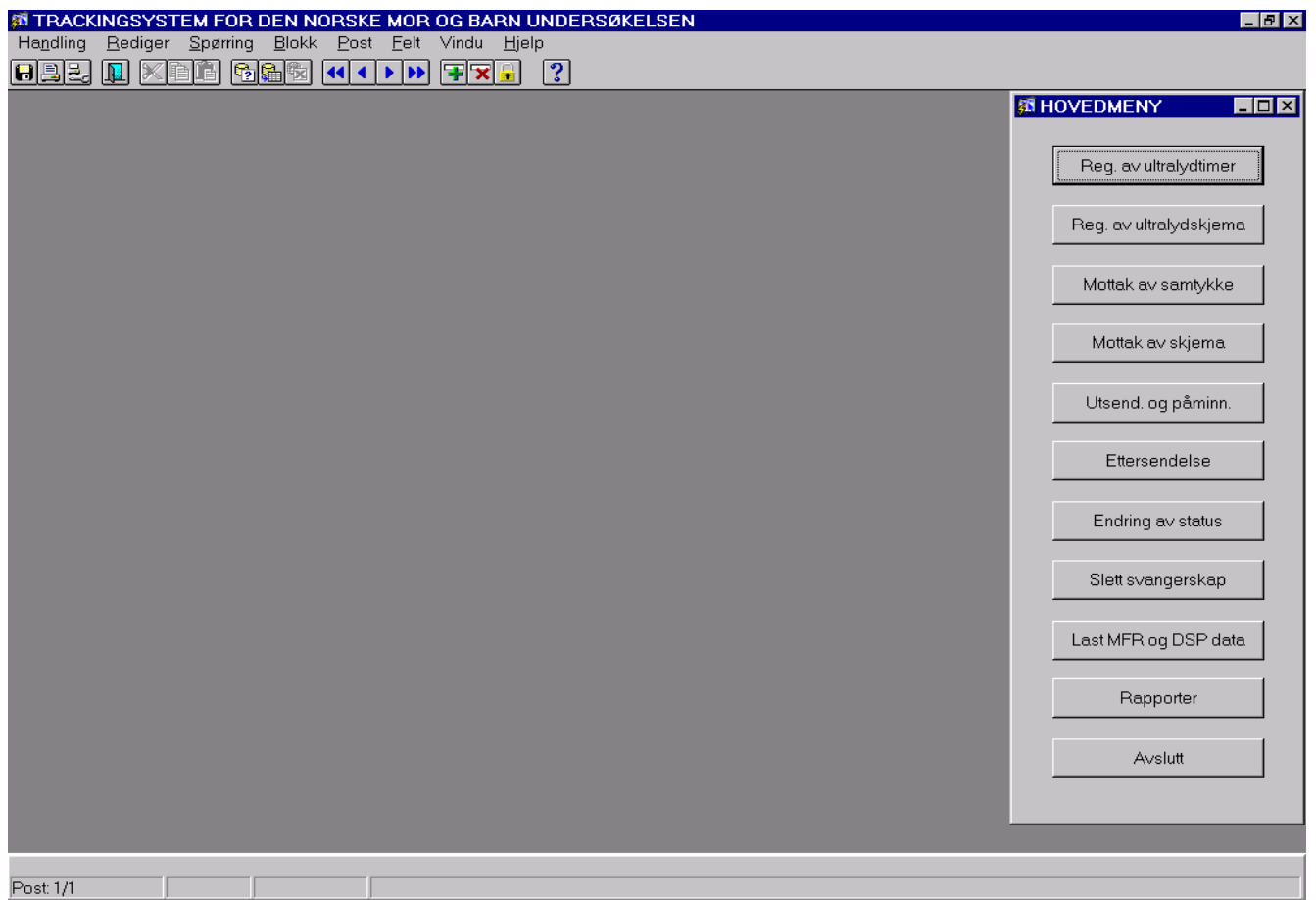
Vedlegg 1: Beskrivelse av persondatabasen

Innledning

Den norske mor og barn undersøkelsen benytter en avansert registreringsdatabase (et trackingsystem) for å registre og følge kvinner gjennom de forskjellige faser i undersøkelsen. Selve databasen er laget i Oracle 7.3, mens skjermbildene er utviklet i Oracle Forms 5.0 og Oracle Reports 3.0 . Maskinene som kobles opp mot trackingsystemet er alle i MFRs interne nettverk. Databasen er sikret med MFR's ordinære passordsystem.

Arbeidsoppgavene i hovedmenyen i trackingsystemet til Den norske mor og barn undersøkelsen gjenspeiler de viktigste trekkene (figur 1). Beskrivelsen i dette vedlegget er knyttet opp mot disse oppgavene. Alle oppgavene i hovedmenyen er viktige, men bare de mest omfattende arbeidsoppgavene er beskrevet med skjermbilde.

Enheten i trackingsystemet er svangerskap, ikke kvinne. Grunnen er at en kvinne kan delta i prosjektet med mer enn ett svangerskap.



Figur 1: Hovedmenyen i trackingsystemet til Den norske mor og barn undersøkelsen. Hver knapp er knyttet til en arbeidsoppgave.

Innregistrering av nye ultralydtimer

På sykehusene blir det laget en liste over kvinner som har fått tildelt ultralydtimer. Disse listene skal overføres til persondatabasen ved MFR. Det kan skje manuelt eller ved hjelp av EDB. Hvis det skjer ved hjelp av EDB, skal filene krypteres.

Dataene for kvinnene på papirlistene legges manuelt inn i trackingsystemet. Den elektroniske listen overføres direkte. Hvis en kvinne er registrert allerede, vil det skje en oppretting.

For nye kvinner registrerer vi navn og adresse i tillegg til dato og sted for ultralyd (figur 2). Hvis kvinnen allerede er registrert i trackingsystemet med et tidligere eller med det nåværende svangerskapet, kommer opplysninger om dette automatisk opp og vi kontrollerer den nye datoen for ultralyd mot opplysningene som allerede ligger inne.

Et nytt svangerskap som registreres i trackingsystemet får status **INNREG**. Det eneste hendelsen som har vært knyttet til dette svangerskapet så langt er selve innregistreringen.

TRACKINGSYSTEM FOR DEN NORSKE MOR OG BARN UNDERSØKELSEN

Handling Bødiger Spørring Blokk Post Felt Vindu Hjelp

INNREGISTRERING AV NYE ULTRALYDTIMER

HOVEDMENY

KVINNE

Fødselsnr Fdato Personnr

Fornavn Etternavn Adresse Postadr

Kommentarer

SVANGERSKAP

Sv. id	Status	Status dato	Reg. dato	Termin	Kommentarer
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ULTRALYD

Sv. id	Ultralyddato	Sted	Kommentarer
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Hovedmeny Lukk Last nye timer Kontroller innreg. Nytt sv.skap Ny kvinne

Reg. av ultralydtimer

Reg. av ultralydskjema

Mottak av samtykke

Mottak av skjema

Utsend. og påminn.

Ettersendelse

Endring av status

Slett svangerskap

Last MFR og DSP data

Rapporter

Avslutt

Skriv inn kvinnens fødselsnummer (11 siffer)

Post 1/1

Figur 2: Skjermbilde for innlegging av nye ultralydtimer.

Registrering av opplysning fra ultralydskjema

For de deltagende kvinner sender sykehuset en kopi av ultralydskjemaet. Fra dette skjemaet registrerer vi *ultral lydtermin* og *siste mens dato*, se figur 3. Disse variablene er viktige for at senere henvendelser fra oss skal sendes ut på riktig tidspunkt. Videre gjør vi nytte av parametrene *para*, *ab* og *gravida* for å få et sikkert skille mellom en kvinnes ulike svangerskap. Variablen *antall fostre* brukes etter fødselen til å kontrollere om riktig antall navlestrengsprøver er tatt. De øvrige opplysningene fra ultralydundersøkelsen blir lagt inn som en egen datafil (se vedlegg 3).

The screenshot shows a software window titled "TRACKINGSYSTEM FOR DEN NORSKE MOR OG BARN UNDERSØKELSEN". The main window is "INNREGISTRERING AV ULTRALYDSKJEMA". It contains three main sections: "KVINNE", "SVANGERSKAP", and "ULTRALYD".

KVINNE

Fødselsnr

Navn

SVANGERSKAP

Siste mens dato Para Ab Gravida

Termin ultralyd Antall fostre

ULTRALYD

Dato	Sted	Fullgått tid		Kommentarer
		Uker	Dager	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Buttons: Hovedmeny, Lukk, Nytt sv.skap, Ny kvinne

HOVEDMENY

Buttons: Reg. av ultralydtimer, Reg. av ultralydskjema, Mottak av samtykke, Mottak av skjema, Utsend. og påminn., Ettersendelse, Endring av status, Slett svangerskap, Last MFR og DSP data, Rapporter, Avslutt

Footer: Skriv inn kvinnens fødselsnummer. Post: 1/1

Figur 3: Skjermbilde for registrering av opplysninger på ultralydskjema.

Utsendelser, påminnelser og mottak av returnerte skjema

Vedleggstabell 1: Oversikt over utsendelser i undersøkelsen.

Utsendelse	Tidspunkt for utsendelse	Tidspunkt for påminnelse	Mottaksgruppe
Skjema 1 og 2 + SE ¹⁾	omtrent 3 uker før ultralydtiden	på ultralydtiden	kvinner m/status INNREG
Skjema 1 og 2 ^{1,2)}	etter mottak av samtykkeerklæringen	3 uker etter utsendelse	kvinner m/status DELTAKER
Skjema 3	i sv.uke 30 el. 31	3 uker etter utsendelse	kvinner m/status DELTAKER
Skjema 4 og 5, ett for hvert barn	Når barnet er 6 og 18 måneder	3 uker etter utsendelse ³⁾	kvinner m/status DELTAKER
Påminnelse for samtykkeerklæringen		månedlig	kvinner med mottatte prøver eller skjema, men status INNREG

- 1) Gravide som skal til ultralyd ved sykehus der far deltar får i tillegg tilsendt en pakke til barnets far som inneholder spørreskjema og samtykkeerklæring.
- 2) Sendes kun til kvinner som kommer inn i trackingsystemet fra annen kilde en standardlistene fra ultralydlaboratoriene.
- 3) Gjelder ikke trillinger. De behandles individuelt.

Ved utsending av skjema 1 og 2 (pkt. 1 i tabell 1) til kvinnene endres status fra INNREG til INVITERT.

Når skjemaene kommer i retur, registreres hvilket skjema det gjelder og returdato. Påminnelse på samtykkeerklæringen (siste linje i tabell 1) sendes bare ut for svangerskap hvor vi har fått svar enten ved at det er tatt blodprøver eller at minst ett spørreskjema er sendt tilbake til oss.

Mottatte spørreskjema blir scannet og tolket av en høykapasitets Fujitsu scanner og programmet Eyes & Hands under Windows NT. Programvaren tolker alle kryss og tallfelt, og har en funksjon der en operatør manuelt skriver inn verdien av felt som programmet ikke kan tolke. Skjemaene blir lagret som optiske bilder. Eyes & Hands produserer datafiler som inneholder alle tolkede verdier og filnavn på optiske bilder. De optiske bildene blir deretter lest i et program som viser bildet, og lar en operatør skrive inn og eventuelt kode informasjonen. De innleste skjemaene inneholder svangerskapets id-nummer samt en kode for skjematypen som identifikasjon. Dette kan så overføres til persondatabasen for å markere at skjemaet er scannet.

Mottak av samtykkeerklæring

TRACKINGSYSTEM FOR DEN NORSKE MOR OG BARN UNDERSØKELSEN

Handling Rediger Spørring Blokk Post Felt Vindu Hjelp

REGISTRERING AV SAMTYKKE

PERSONOPPLYSNINGER

Fødselsnr

Fornavn

Etternavn

SVANGERSKAP

Svangerskap id.	Ultralyd dato	Samtykke dato	Samtykke	Registrert dato	Status
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Hovedmeny Lukk Tell opp nyreg. Dagens dato Nytt samtykke

HOVEDMENY

Reg. av ultralydtimer

Reg. av ultralydskjema

Mottak av samtykke

Mottak av skjema

Utsend. og påminn.

Ettersendelse

Endring av status

Slett svangerskap

Last MFR og DSP data

Rapporter

Avslutt

Post 1/1

Figur 4: Skjermbilde for registrering av samtykkeerklæringer. Svangerskapet får status som DELTAKER.

Samtykkeerklæringen er en viktig element i trackingsystemet. Ved mottak av samtykkeerklæringen registreres dato for når samtykke er gitt, og svangerskapets status i systemet endres til DELTAKER. Det er kun svangerskap med DELTAKER status som regnes som deltakere i undersøkelsen, og som det sendes flere spørreskjema til.

Endring av status

Som det allerede har gått frem fra dette dokumentet er svangerskapets status avgjørende i trackingsystemet. Så snart et svangerskap er registrert inn får det statusen *INNREG*, og så lenge det ligger i systemet vil det alltid ha en status. De ulike statusene et svangerskap kan ha er vist i vedleggstabell 2. Ved meldinger fra kvinner, biobanken eller sykehusene som fører til endring i status brukes skjermbildet som er vist i figur 5.

Vedleggstabell 2 Oversikt over hendelsene som påvirker status i trackingsystemet

Status	Hendelse knyttet til endring til denne statusen
INNREG	Svangerskap registrert inn i trackingsystemet.
INVITERT	Første utsendelse til kvinner med status INNREG er sendt ut.
DELTAKER	Mottatt samtykkeerklæring for svangerskapet.
ABORTERT	Melding om abort fra kvinnen selv eller fra sykehusene.
UTMELDT	Melding om at deltaker trekker seg.
VIL SLETTES	Melding om at deltaker trekker seg og ber om at alle data slettes.
SLETTET	Melding fra biobanken om at blod for svangerskap med status VIL SLETTES er slettet.
DØDFØDSEL	Melding om dødfødsel (etter 16. svangerskapsuke) fra MFR eller kvinnen selv.

Figur 5: Skjerm bilde for endring av status i trackingsystemet.

Sletting av svangerskap

Et svangerskap kan slettes hvis den gravide først samtykker i å delta i undersøkelsen, for deretter å ombestemme seg og gi oss melding om at hun trekker seg fra undersøkelsen og alle data skal slettes. I så tilfelle får hun status VIL SLETTES, og skjerm bildet som er vist i figur 6

brukes til å lage en forespørsel til Biobanken om sletting av blod / urin. Ved hjelp av oversikten i skjermbildet finner vi også fram til scannede spørreskjemadata for svangerskapet og sletter disse fra undersøkelsens hoveddatafiler. Data for svangerskapet i anonymiserte analysefiler som allerede er levert ut til forskere kan ikke slettes.

Når forespørselen om sletting av blod / urin kommer i retur fra Biobanken med kvittering på at blodet / urinen er slettet, finner vi fram svangerskapet i bildet igjen og legger inn dato for sletting av blod /urin. Svangerskapets status endres da automatisk til *SLETTET*. Til slutt er det bare en anmerkning om at kvinnen har hatt et svangerskap med i undersøkelsen som ligger igjen. Et brev sendes kvinnen om at alle opplysninger om henne er slettet fra databasen.

Figur 6: Skjermbilde for sletting av opplysninger. Både spørreskjemadata og blod / urin må være slettet før status settes til *SLETTET*, og brev med bekreftelse på sletting sendes kvinnen. *Bloddata fra Biobanken*

En gang i uken mottar vi en elektronisk liste (kryptert) fra biobanken over nye blodprøver som er lagt inn i deres datasystem. Data fra denne listen legges inn i trackingsystemet. Registrerte blod – og urinprøver brukes som grunnlag ved utsendelse av påminnelse på samtykkeerklæringen og til å lage rapporter over svangerskap med komplette blod – og urinprøvesett.

Kobling av data fra MFR og DSP

Før utsendelse av skjema 4 kobles data fra Medisinsk fødselsregister (MFR) og Det sentrale personregisteret (DSP) til trackingsystemet. Dette er for å stedfeste fødselsdato og for å være sikker på at vi bare sender ut skjema 4 til kvinner som har fått et eller flere levendefødte barn. I tillegg gir koblingen oss kunnskap om hvor mange skjema 4 vi skal sende til kvinnen (tvilling, trillinger).

Vedlegg 2: Beskrivelse av biobanken

I forbindelse med Den norske mor og barn undersøkelsen, skal det samles inn biologiske prøver fra deltakerne.

Ved ultralyd: 100 000 prøver fra gravide kvinner

Ved og etter fødselen:

100 000 navlestrengsprøver fra barna

100 000 prøver fra mødrene

Far inviteres nå til å delta der hvor det er mulig. I et prøveprosjekt deltok 80% av fedrene hvis mor var med. Det betyr 80 000 prøver fra fedre på landsbasis.

Videre er det innledet samarbeid med National Institute of Environmental Health Sciences for å studere betydningen av miljøgifter for sykdom hos mor og barn. En internasjonal ekspertgruppe besøkte Nasjonalt folkehelseinstitutt i desember 2000 og har kommet med råd. Dette innebærer ekstra maternelle blodprøver og urinprøve ved ultralydundersøkelsen.

PRØVETAKING

Alle prøver tas på sykehus og sendes til Seksjon for epidemiologi, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, for registrering, behandling og lagring.

Ved ultralyd:

Prøver som tas fra den gravide kvinnen, K1-prøven:

Rør 1: 7 ml EDTA vacutainer - rør med fullblod

Rør 2: 7 ml EDTA vacutainer - rør med fullblod

Rør 3 : 7ml EDTA vacutainer - rør med fullblod

Rør 4: 2,5 ml plasma i plast rør

Rør 5: 3 ml fullblod (EDTA)

Rør 6: 10 ml urin på rør med klorheksidin

Ett 7 ml EDTA - rør sentrifugeres i vanlig sentrifuge (ikke kjølesentrifuge) og 2,5 ml plasma overføres til et 5 ml plastrør uten antikoagulant.

Dette sendes til Nasjonalt folkehelseinstitutt:

Rør 1: 7 ml fullblod (EDTA)

Rør 2: 7 ml fullblod (EDTA)

Rør 3: 4,5 ml blod (2,5 ml plasma tatt av)

Rør 4: 2,5 ml plasma

Rør 5: 3 ml fullblod (EDTA)

Rør 6: 10 ml urin

Se instruks 1.

Prøver som tas fra far, F-prøven:

Se instruks 2.

Ved fødsel

Navlestrengsblod, N:

Rør 1: 7 ml EDTA vacutainer-rør med fullblod

Rør 2: 7 ml EDTA vacutainer-rør med fullblod

Rørene fylles så godt som mulig ved aspirasjon eller utklemming fra navlesnoren. Kvaliteten på blodprøven gir best resultat ved venepunksjon etter avklemming av navlesnor

Dette sendes Nasjonalt folkehelseinstitutt:

Rør 1: 7 ml fullblod (EDTA)

Rør 2: 7 ml fullblod (EDTA)

Se instruks 3.

Prøver som tas av kvinnen, K2:

Se instruks 4.

På alle innsendte rør skal det være en etikett med mors fødselsnummer og navn, samt informasjon om hvilken prøve det er ; K1, K2, N eller F. En etikett med de samme opplysninger klistres også på en remisse, hvor opplysninger om hvor prøven er tatt, og når den er tatt, fylles ut.

Hvis det av forskjellige grunner ikke tas blodprøver, gir sykehusene beskjed om det til laboratoriet, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

FORSENDELSE

Alle prøver blir oppbevart ved 4°C til de skal sendes Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Prøvene blir sendt, om mulig, samme dag som de er tatt. Prøvene blir sendt på vanlig måte – ikke på is eller frosset ned. De sendes som vanlig post, med bud eller som bedriftspakke (over natten). Sammen med prøvene sendes remissene.

Prøvene blir behandlet med en gang de kommer til Nasjonalt folkehelseinstitutt. Unntak: når prøvene kommer på en lørdag, vil de bli oppbevart ved 4°C til mandag morgen.

BIOBANKEN

En egen data applikasjon (Mor-Barn-programmet) er laget spesielt for biobanken. Den fungerer både som en kontroll på at ingen prøver blir forbyttet og gir oversikt over hvor hver enkelt prøve er lagret. Programmet kommuniserer med softwaren til en pipetteringsrobot slik at alle prøver som fordeles på pipetteringsroboten, blir registrert korrekt i Mor-Barn programmet.

Prøveregistrering:

Alle innkomne prøver er merket med kvinnens navn og personnummer. Prøven registreres i det spesiellagede programmet ved hjelp av navnet, personnummeret og hvilken prøvetype det er (K1, K2, N, F). I tillegg registreres det hvilket sykehus prøven er tatt på, hvilken dag prøven

er tatt og hvilken dag den blir mottatt i laboratoriet. Innholdet i prøvene (fullblod, plasma, urin) blir også registrert, sammen med eventuelle merknader om prøvene (Eks.: koagulerte navlestrengsprøver, for lite blod i prøvetakingsrør).

Ved lagring får prøven et prøvenummer, og personnummeret blir kryptert/beskyttet. En datafil som inneholder koblingen mellom prøvenummer og person vil ha meget begrenset tilgjengelighet, og kun være tilgjengelig for spesielt sertifisert personale.

Navlestrengsprøver:

Navlestrengsprøver sentrifugeres ikke på sykehusene. Det skjer i laboratoriet, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, slik at plasma også lagres fra disse.

Fordeling:

En pipetteringsrobot brukes til å fordele fullblod og plasma til 96-brønners mikrotiterplater og dypbrønnede plater. Alle platene blir forseglet med folie ved hjelp av en forseglingsmaskin (en heat-sealer) før de fryses.

Fullblod: 1860 µl blir overført til én brønn på en dypbrønnet plate. En plate vil således inneholde fullblod fra inntil 95 personer og en kontroll.

3 ml fullblod (EDTA) fryses ubehandlet i røret.

Plasma: Totalt 1,8 ml plasma blir fordelt på mikrotiterplater. 300 µl plasma fra hvert person lagres f.eks i posisjon 1B på seks forskjellige plater.

Urin: Fordeles og fryses i dypbrønnet plate

DNA-ekstraksjon:

I tillegg til fullblod og plasma, lagres DNA.

DNA blir ekstrahert fra resten av blodet, ved hjelp av et DNA-ekstraksjonskit (PureGene, Gentra). Vi får 150 – 700 mg DNA fra hver deltaker. De kritiske trinnene i prosedyren, med tanke på forbyting av prøver og reagenser, blir støttet og kontrollert av data-programmet. Etter at DNA er fortynnet slik at alle prøver har samme konsentrasjon, 100 ng/µl, blir det fordelt av pipetteringsroboten ut på dypbrønnede plater i opptil 4 aliquotes à 1,5 ml.

DNA blir ekstrahert fra navlestrengsblod.

Lagring:

Hver prøve har en unik laboratoriekode og får en unik lokalisering.

Prøven vil ha en bestemt posisjon på platene. Hver plate er forhåndsmerket med to etiketter med en unik kode. Platene sette i stativ som også er merket med unike koder. Hver fryser har også en kode.

Prøver fra hver deltaker blir lagret i minst to forskjellige fryser, og det vil alltid være en tom back-up fryser som prøver kan legges ned i hvis en fryser skulle bli ødelagt. Det er alarm på alle fryser som starter hvis temperaturen i en fryser blir høyere enn 10 grader over det ønskede.

Gjenfinning:

Når prøver skal hentes ut igjen, vil det blir tatt utgangspunkt i en liste med fødselsnummer. Denne blir innført i vårt dataprogram, og programmet vil finne fram til de riktige prøvene og deres lokasjon. I og med at alle prøver blir lagret på 96-brønners plater, vil prøver gjennomgå tine-fryse-sykluser hver gang en enkelt prøve på platen skal tas ut. Siden det finnes analysemetoder som krever at en prøve ikke skal ha vært gjennom flere enn et visst antall fryse-tine sykluser, kan vi se hvor mange ganger en prøve har vært tint før vi tar den ut. Det vil da finnes prøver fra samme person andre steder som ikke har vært tint. Forseglingen på platene brytes bare for den ene prøven det blir hentet materiale fra, og dette forsegles hurtig før den gjenfryses.

Sletting av prøver:

Hvis en kvinne ønsker å trekke seg fra hele prosjektet og vil ha alle data og biologiske prøver slettet, finnes det en slettefunksjon i dataprogrammet. Alle opplysninger om kvinnen og de biologiske prøvene blir slettet fra dataprogrammet for godt. Prøvene vil bli værende i fryserne, men de vil ikke ha identitetsdata knyttet til seg.

Kommunikasjon med Medisinsk fødselsregister, Bergen:

En gang i uka sendes det en rapport til MFR over hvilke prøver som er mottatt. Denne sendes kryptert med elektronisk post.

Informasjon om at det er en blodprøve som ikke er tatt, videresendes til MFR.

FIGUR 1

Blodprøver på alle stadier fra mor ved ultralyd til lagring i biobanken, endelig skisse september 2003

Mor ved ultralyd	Håndtering på sykehuset før forsendelse	I posten + ankomst biobanken	Håndtering i biobanken, Nasj. Fhi	Lagring, Nasj. Fhi
7 ml EDTA-blod	7 ml	1) 7 ml	7 ml 2 ml fullblod → 930 µL 5 ml fullblod → 930 µL	fullblod - 80 °C Plater à 96 brønner
7 ml EDTA-blod	Sentrifugering 5 ml kons. fullblod 2 ml plasma	2) 5 ml 3) 2 ml	5 ml kons. fullblod → bland → DNA ekstraksjon 2 ml → 0.3 ml → 0.3 ml → 0.3 ml → 0.3 ml → 0.3 ml	5 plater DNA - 20 °C (100 ng/µl/brønn) plasma - 80 °C Plater/brett à 96 brønner
3 ml EDTA-blod	Ingen håndtering på sykehuset, direkte forsendelse til biobanken	Forsendelse: vanlig post	3 ml → Ingen håndtering	fullblod - 20 °C Individuelt merkede rør, a 3 ml
7 ml EDTA-blod			7 ml Sentrifugering, plasma i individuelle rør 750 µL 750 µL 750 µL	plasma - 80 °C Individuelt merkede rør, plateformat
Urin Vacutainer urinbeget	10 ml i rør	10 ml Forsendelse: vanlig post	10 ml → 930 µL → 930 µL → 930 µL → 930 µL → 930 µL → 930 µL	urin - 20 °C Individuelt merkede rør, plateformat

Instruks 1

Blod – og urinprøve fra mor (K 1) ved ultralydundersøkelsen

Instruksjon for blodprøvetaking

Utstyr for hver kvinne: 3 stk 7 ml EDTA rør, 1 stk 3 ml EDTA rør, en pipette, ett 5 ml plastrør til plasma.

Prøvetaking:

1. Rørene merkes med kvinnens navn og fødselsnummer (11 siffer) + K1
2. De 4 tapperørene fylles ved venepunksjon
3. Ett 7 ml EDTA rør sentrifugeres i 3 – 5 min. ved 1800g (~2800 rpm). Helst innen en halvtime. 2,5 ml plasma avpipetteres og overføres til det tomme plastrøret.
4. Det gjenværende innhold i EDTA røret ristes.

Instruksjon for urinprøvetaking

Utstyr for hver kvinne: Et urinbeger, ett 10 ml rør med klorheksidin

Prøvetaking:

1. 10 ml røret merkes med kvinnens navn og fødselsnummer (11 siffer) + K1.
2. 10 ml røret fylles ved punksjon i lokket på urinbegeret og sendes sammen med blodprøvene.
3. Urinbegeret kastes.

FORSENDELSE:

1. Blodprøver og urinprøve fra samme kvinne legges i forsendeshylser, bindes sammen med strikk og legges i konvolutt/ forsendelseseske til Nasjonalt folkehelseinstitutt.
2. En navnelapp (lik som på rør) fra hvert individ som har gitt blodprøve limes på eget ark (tilsendt fra Den norske Mor og Barn undersøkelsen). Arket påføres sykehusets navn og dato.
3. Esken/konvoluttene sendes til Nasjonalt folkehelseinstitutt samme dag

Instruks 2

Blodprøve fra far (F) ved ultralydundersøkelse

Instruksjon for blodprøvetaking

UTSTYR FOR HVER MANN: 2 stk 7 ml EDTA rør, en pipette, ett 5 ml plastrør til plasma.

DETTE SKAL GJØRES:

1. Rørene merkes med barnets mor sitt navn og fødselsnummer (11 siffer) + far sitt fødselsnummer + F
2. 2 stk EDTA rør fylles ved venepunksjon
3. Et rør sentrifugeres i 3 – 5 min. ved 1800*g (~2800 rpm). Helst innen en halvtime. 2,5 ml plasma avpipetteres og overføres til det tomme plastrøret.
4. Det gjenværende innhold i EDTA røret ristes.

De tre rørene skal ved sending bestå av følgende:

- Rør 1: 7 ml fullblod
- Rør 2: 4,5 ml gjenværende fullblod etter sentrifugering og avpipettering.
- Rør 3: 2,5 ml plasma i plast rør (pipettert fra rør 2)

FORSENDELSE:

1. Blodprøver fra samme mann legges i forsendelseshylser, bindes sammen med strikk og legges i forsendelseseske / konvolutt til Nasjonalt folkehelseinstitutt.
2. En navnelapp (lik som på rør) fra hvert individ som har gitt blodprøve limes på eget ark (tilsendt fra Den norske Mor og Barn undersøkelsen). Arket påføres sykehusets navn og dato.
3. Esken/konvoluttene sendes til Nasjonalt folkehelseinstitutt samme dag

Instruks 3

Blodprøve fra barnet navlestrengsblod (N)

Instruksjon for blodprøvetaking

UTSTYR FOR HVERT BARN: 2 stk 7 ml EDTA rør, 2 stk forsendeshylser

DETTE SKAL GJØRES:

1. Rørene merkes med mors navn og fødselsnummer (11 siffer) og dato for fødsel + N. *(ved flerfødsel merk med N1 for førstefødte, N2 for neste osv)*
2. 2 stk EDTA rør fylles, hvis mulig. Ristes straks!
3. Kvaliteten på blodprøven gir best resultat ved venepunksjon etter avklemming av navlestreng.
4. Blodprøvene fra samme barn legges i forsendeshylser og bindes sammen med strikk . En remiss med navn, dato og sykehusets navn legges ved i konvolutt/ forsendeseseske.
5. Prøvene legges i kjøleskap på sykehusets laboratorium, eller sendes direkte til Nasjonalt folkehelseinstitutt samme dag.

De to rørene skal ved sending bestå av følgende:

- Rør 1: 7 ml fullblod
- Rør 2: 7 ml fullblod, hvis mulig

Merk:

Dersom det har vært fødselskomplikasjoner i form av for tidlig fødsel eller dødfødsel, ber vi likevel om at det så vidt mulig sendes inn prøve fra navlesnoren. Det er i så fall fint om fødselsutfallet bemerkes på remissen.

Instruks 4

Blodprøve fra mor (K 2) ved føde - barselavdelingen

Instruksjon for blodprøvetaking

Utstyr for hver kvinne: 2 stk 7 ml EDTA rør, en pipette, ett 5 ml plastrør til plasma.

Prøvetaking:

1. Rørene merkes med kvinnens navn og fødselsnummer (11 siffer) + K2
2. 2 stk EDTA rør fylles ved venepunksjon
3. Et rør sentrifugeres i 3 – 5 min. ved 1800*g (~2800 rpm). Helst innen en halvtime. 2,5 ml plasma avpipetteres og overføres til det tomme plastrøret.
4. Det gjenværende innhold i EDTA røret ristes.

De tre rørene skal ved sending bestå av følgende:

- Rør 1: 7 ml fullblod
- Rør 2: 4,5 ml gjenværende fullblod etter sentrifugering og avpipettering.
- Rør 3: 2,5 ml plasma i plast rør (pipettert fra rør 2)

Merk:

Dersom det har forekommet fødselskomplikasjoner slik som for tidlig fødsel eller dødfødsel, ber vi likevel om at det så vidt mulig sendes blodprøver fra mor.

FORSENDELSE:

1. Blodprøver fra samme kvinne legges i forsenseshylser, bindes sammen med strikk og legges i forsendelseseske / konvolutt til Nasjonalt folkehelseinstitutt.
2. En navnelapp (lik som på rør) fra hvert individ som har gitt blodprøve limes på eget ark (tilsendt fra Den norske Mor og Barn undersøkelsen). Arket påføres sykehusets navn og dato.
3. Esken / konvoluttene sendes til Nasjonalt folkehelseinstitutt samme dag

Vedlegg 3: Beskrivelse av spørreskjemadatabasen

En fullstendig utarbeidelse kommer i mai 2004. Eventuelle spørsmål kan rettes til Rolv Skjærven.

Epost: rolv.skjarven@smis.uib.no

Noen prinsipper er viktige:

Det lages bilder av spørreskjemaene ved hjelp av scanneren. Disse råfilene tas vare på og er utgangspunkt for koding av variabler som scanneren ikke direkte kan håndtere (for eksempel yrkesopplysninger).

Det opprettes en database for hvert spørreskjema og en for ultralydskjemaet. Koblinger mellom disse databasene foretas ved hjelp av løpenummeret.

Det skal være en kvalitetskontroll i selve scanningen, og det skal være kvalitetskontroll etter scanningen og før endelig lagring. Det ansettes om nødvendig eget personale til kvalitetskontroll og innlegging av spesielle variabler.

Det nedsettes en arbeidsgruppe bestående av en person fra Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo og en fra MFR i Bergen, som lager detaljerte prosedyrer for kvalitetskontroll, og som følger opp at kvalitetskontrollen faktisk gjennomføres og dokumenteres. De foreslår også eventuelle validitetsundersøkelser.

De skjemaer som har vært gjennom kvalitetskontrollen legges inn i databasene. Hver måned sendes en kopi av databasene fra MFR i Bergen til Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo. Tilgangen til data og avtaler om analyser og artikkelkriving avgjøres av publiseringsutvalget.

Databasene skal være i Oracle. Filene som benyttes av forskerne til analyse skal være i SPSS-format med ferdig innebygget kodebok.

Det føres samtaler med Ernæringsinstituttet om praktiske løsninger for scanning, kvalitetskontroll og beregning av næringsmiddelinnhold.

Vedlegg 4: Regler for tilgang til data og regler for publisering

Mål

Målene er:

- å sikre rask publisering av alle viktige resultater fra undersøkelsen
- å sikre høy vitenskapelig kvalitet på publikasjonene
- å sikre høy tilgjengelighet til data for forskere både innenfor og utenfor prosjektgruppen
- å legge opp prosedyrer som gjør at prosjektets styringsgruppe kan ta faglig ansvar for publikasjonene
- å føre en fullstendig liste over publikasjoner fra prosjektet
- å føre en liste over innmeldte problemstillinger (delprosjekter) og sørge for at bruksrettigheter og plikter følges opp

Tilgang til data

Det er et mål for prosjektet at dataene skal utnyttes og stilles tilgjengelig for alle med gode problemstillinger. Medlemmer av prosjektgruppen og andre samarbeidspartnere har enkel tilgang til spørreskjemadataene og analysefiler som oppstår etter koblinger. Disse filene skal foreligge både ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt og MFR.

Andre forskere, nasjonalt og internasjonalt, har tilgang etter forespørsel og godkjenning av styringsgruppen/publikasjonsutvalget. Det kan, om nødvendig, skrives kontrakter med eksterne forskere. Nye delprosjekter skal vurderes av prosjektgruppen, og skal, hvis viktige prinsipielle spørsmål eller konflikter oppstår, godkjennes av styringsgruppen. Dersom flere delprosjekter med helt eller delvis sammenfallende interesser meldes til prosjektgruppen, skal disse samordnes ved hjelp av direkte dialog mellom partene så langt som mulig.

For at en forespørsel skal kalles et delprosjekt, må det leveres en kort skisse over problemstilling, variabler og utvalg som skal analyseres. For at en utenforstående forsker skal kunne vite hvilke variabler som er tilgjengelig, og hvilke problemstillinger som ikke allerede er under analyse, skal eksterne forskere, gjennom prosjektets internettside, ha oversikt over pågående delprosjekter (vedlegg 5) og liste over variabler.

For alle delprosjekter skal det kreves at det enten publiseres, eller foreligger konkrete planer for publisering, i løpet av 3 år etter at dataene er utlevert. Hvis dette ikke gjøres kan dataene utleveres til andre forskere for å studere samme problemstilling. I løpet av de 3 årene har forskerne eksklusiv brukerrett til problemstillingen. En slik rettighet stiller krav til spesifisitet av problemstillingen.

Dersom eksterne forskere ber om koblinger som ingen andre ønsker gjennomført, og dersom det må gjøres mye arbeid med klargjøring og forsendelse av blodprøver, skal den eksterne forsker refundere utgiftene til dette.

Publisering

For å samordne forskningsinteressene ved Nasjonalt folkehelseinstitutt, MFR og fra eksterne forskere, oppretter styringsgruppen et publiseringsutvalg. Dette består av to representanter fra Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo og to fra Bergen, MFR. Lederen for utvalget oppnevnes årlig og alternerer mellom institusjonene. Lederen har en ekstra stemme. Man kan være

medlem i to år av gangen, med mulighet for reoppnevning. Styringsgruppen har endelig beslutningsmyndighet i sakene som publiseringsutvalget behandler.

For hovedartikler som beskriver sammenhengen mellom eksponering og utfall i hele utvalget, skal det være medforfattere fra både Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo og Bergen, MFR. Forslag til artikler sendes til publiseringsutvalget som oppnevner en skrivekomite med spesiell utpeking av førsteforfatter som tar ansvaret for analysen og utformingen av artikkelen i samsvar med Vancouverreglene. Denne skrivekomiteen avtaler arbeidsprosedyrer og forfatterrekkefølge seg i mellom. Publiseringsutvalget skal godkjenne artikkelutkastet før det sendes til et tidsskrift.

For artikler som ikke kan defineres som hovedartikler er det tilstrekkelig at bare en institusjon er representert, men også i disse tilfellene skal publiseringsutvalget ha en beskrivelse av problemstilling, variabler og utvalg, og skal gi sin godkjennelse til artikkelskrivningen og til det endelige artikkelutkast.

Publikasjoner fra delprosjektene skal referere til en hovedartikkel fra prosjektet og publikasjonen skal inneholde en standardsekvens i sin materiale og metodedel, som gir en kortfattet generell omtale av prosjektet. Denne beskrivelsen skal forfattes av publiseringsutvalget, og beskrivelsen skal foreligge på engelsk og norsk. En kopi av hver artikkel skal sendes til publikasjonsutvalget før innsendelse til et tidsskrift. Prosjektledelsen har ingen sensureringsmyndighet på det faglige innhold, men skal bare kontrollere at det ikke publiseres faktiske feil om prosjektet.

Vedlegg 5: Retningslinjer for adgang til biologisk materiale

Den norske mor og barn undersøkelsen Retningslinjer for adgang til biologisk materiale

Utkast 07.02.03 fra utvalg med følgende medlemmer: Rolv Terje Lie, Lorentz M Irgens, Kjersti Skjold Rønningen og Helle Margrete Meltzer (leder)

Disse retningslinjene er underlagt de generelle retningslinjene for tilgang til data og publisering i Den norske mor og barn undersøkelsen og samsvarer med disse, men utdyper punkter som er relevante i forhold til utlevering av biologisk materiale. Figurer over hvilke biologiske prøver som er tilgjengelige fra Den norske mor og barn undersøkelsen er vedlagt. En detaljert beskrivelse av prøvevolumer, prøvehåndtering, lagringsforhold mm kan lastes ned fra hjemmesidene til Den norske mor og barn undersøkelsen ved Nasjonalt folkehelseinstitutt: www.fhi.no/tema/morogbarn/

Formålet med retningslinjene for adgang til biologisk materiale fra Den norske mor og barn undersøkelsen er:

- Å medvirke til høy vitenskapelig kvalitet på arbeider som benytter data fra Den norske mor og barn undersøkelsen
- Å medvirke til rask publisering av viktige studier basert på analyser av biologisk materiale fra Den norske mor og barn undersøkelsen
- Å medvirke til høy tilgjengelighet til biologisk materiale for forskning og overvåkning
- Å hindre dobbeltarbeid, dobbeltpublisering og konflikter
- Å bidra til prioritering av søknader

TILGANG TIL BIOLOGISK MATERIALE

Institusjoner med forskningskompetanse kan søke om adgang til biologisk materiale fra Den norske mor og barn undersøkelsen for forskningsformål og vitenskapelig publisering.

Søknaden sendes Den norske mor og barn undersøkelsens ledergruppe v/prosjektleder

Per Magnus
Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404, Nydalen
0403 Oslo

Kriterier for tildeling av biologisk materiale og for prioritering mellom søkere

1. Samsvar med formålet til Den norske mor og barn undersøkelsen

Bare prosjekter som er i samsvar med formålet for Den norske mor og barn undersøkelsen, vil bli vurdert.

2. Bidrag til planlegging og/eller gjennomføring av undersøkelsen

Både faglig, administrativt og økonomisk bidrag til Den norske mor og barn undersøkelsen vil tillegges vekt ved vurdering av søknader.

3. Faglig miljø

Prosjektinstitusjon og prosjektleder må dokumentere at det finnes kompetanse og kapasitet til å analysere de spesifiserte analysene av det biologiske materiale på en tilfredsstillende måte og innen rimelig tid. Styringsgruppen/publikasjonsutvalget forbeholder seg rett til å stille spesielle krav til godkjenning av laboratoriet som skal gjennomføre analysene. I den grad de aktuelle analysene koordineres/utføres av en nasjonal plattform (FUGE) bør dette tas hensyn til.

4. Helhetlig bruk

Prosjekter som også utnytter spørreskjemadata vil bli prioritert. Ved genetiske analyser vil prosjekter som utnytter potensialet i mor-far-barn-triaden bli prioritert.

5. Originalitet

Faglig originalitet og nytteverdi vil bli vektlagt. Prosjekter som vil kunne øke kvaliteten av dataene fra Den norske mor og barn undersøkelsen (for eksempel valideringsstudier) vil bli prioritert.

6. Sikring av biologiske materiale

På grunn av svært begrenset mengde biologisk materiale per deltaker vil studier som benytter mikrometoder gis prioritet. Ledergruppen vil sikre at det er igjen en betydelig del av det biologiske materiale til kohortedeltakerne (barna) når voksen alder (18 år). Prosjekter som ellers ville fått godkjenning kan derfor få avslag hvis det er for lite biologisk materiale igjen.

7. Avgrensning i forhold til tilgrensende prosjekter

Prosjektledelsen vil kunne avvise prosjekter med begrunnelsen at tilgrensende prosjekter allerede pågår internt ved Nasjonalt folkehelseinstitutt, jfr. Biobankloven § 15, ledd 2. I konkurransesituasjoner kan eksterne prosjekter med overlappende problemstillinger pålegges å samarbeide, eller bli bedt om å avgrense sine problemstillinger.

8. Innsamling av flere biologiske prøver

Prosjekter som ønsker å samle inn ytterligere biologisk materiale på basis av deltakelse i Den norske mor og barn undersøkelsen, må planlegge og gjennomføre dette i nært samarbeid med ledergruppen i Den norske mor og barn undersøkelsen. Belastningen for den enkelte deltaker og muligheten for at deltakere trekker seg fra studien må vurderes nøye.

SØKERINSTITUSJON, KONTRAKT OG SAMARBEIDSPARTNERE

Bak hvert delprosjekt med ønske om tilgang til biologisk materiale og spørreskjemadata skal det stå en eller flere forskningsinstitusjoner.

Før utlevering av data underskrives det en Kontrakt mellom den ansvarlige forskningsinstitusjon og Nasjonalt folkehelseinstitutt, jfr. vedlegg 2. Hvert delprosjekt skal ha en prosjektleder som har det faglige ansvar for prosjektet.

Et prosjekt må være sikret økonomisk støtte før godkjenning kan gis.

Søkere bør ha grunnleggende kjennskap til Den norske mor og barn undersøkelsen.

Prosjektbeskrivelsen

Hvert delprosjekt skal inneholde en prosjektbeskrivelse som inkluderer bakgrunnen for prosjektet, problemstillinger og adekvat hypotese, en beskrivelse av utvalget, hvilke variable som skal benyttes i analysen, samt studie design (nested case-control, case-cohort, mor-far-barn-triader), antall prøver, volum og analysemetoder. Laboratorium og spesifikke analyser må beskrives. Styringsgruppen/publikasjonsutvalget forbeholder seg rett til å legge føringer for valg av kontrollgruppe. Søknaden skal videre inneholde en fremdriftsplan og en publiseringsplan.

Søkeren må videre:

- dokumentere hva som er gjort på dette området av andre forskere, og hva delprosjektet kan bidra med av ny kunnskap.
- godtgjøre at det er tilstrekkelig statistisk styrke
- godtgjøre at det etterspurte volum/prøvetype er nødvendig og tilstrekkelig for å gjøre analysene.

Søknaden skal ikke overskride 10 sider, men bør helst være kortere.

UTLEVERING AV BIOLOGISK MATERIALE

Nasjonalt folkehelseinstitutt, som har ansvar for oppbevaring og lagring av alt biologisk materiale i Den norske mor og barn undersøkelsen, utleverer biologisk materiale etter følgende prosedyre:

Søknad sendes Den norske mor og barn undersøkelsen, se adresse foran. Når godkjenning foreligger, må søknad om tilleggskonsesjon sendes Regional etisk komite og Datatilsynet. Ved kopling mot Krefregisteret eller Dødsårsakregisteret må det søkes om dispensasjon fra taushetsplikten fra Sosial og Helsedirektoratet. Søknadene skal oversendes via Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Når alle godkjenninger foreligger, vil forskeren få tildelt den type biologisk materiale og det volum som Styringsgruppen/Publiseringsutvalget har vedtatt. Prøvene vil bli tilsendt i 96 brønners plate format med ledsagende kart over lokasjon av prøver. Prøvene vil være aidentifisert og nummerert med laboratorienumre. Analyseresultatene, merket med lab-nummer, og eventuelle rester av det biologiske materialet, skal returneres til Nasjonalt folkehelseinstitutt når forskeren er ferdig med analysene. Forskeren får deretter en koblet, aidentifisert fil tilbake - med egne analyseresultater påkoblet de spesifiserte spørreskjemavariablene fra Den norske mor og barn undersøkelsen. Med filen følger

beskrivelse av variablene og andre forhold som er relevante for datakvaliteten, inkludert markering av pasienter og kontroller.

Prosjekter som får tilgang til biologisk materiale, må dekke alle kostnader for prosjektet, inklusive uttaket av biologisk materiale fra biobank, IT-arbeid med mer, etter nærmere bestemte satser. (Satsene skal baseres på kostnadene til innsamling, drift, uttak av prøver med mer, dvs en total kostnadsanalyse).

REGLER FOR RAPPORTERING

Prosjektlederne får i utgangspunktet en tidsramme på inntil 3 år fra utlevering av data til man må søke om fornyet enerett til problemstillingene.

Analyseresultatene vil være tilgjengelige for andre forskere 3 år etter at den koblede datafilen er sendt angjeldende forsker, dersom fornyet rettighet ikke innhentes.

REGLER FOR PUBLISERING

Publisering gjelder all offentliggjøring av resultater fra studien. Ingen resultater skal offentliggjøres i media før de er publisert i vitenskapelige tidsskrifter. Et abstract som er godkjent og publisert regnes som publisert etter at trykksaken er offentliggjort.

Alle manuskripter (artikler, rapporter, abstracts) skal før innsending til publisering forelegges publiseringsutvalget i Den norske mor og barn undersøkelsen. Hensikten er å påse at all publisering skjer i samsvar med retningslinjene, spesielt med tanke på bruk av variable og medforfatterskap. Denne ordningen skal ikke forsinke publiseringsprosessen.

Alle publiskasjoner som bruker data fra Den norske mor og barn undersøkelsen skal referere til en artikkel fra hovedprosjektet som beskriver materiale og metode.

Publisering, utdypet

Forfatterskap

Ved inklusjon av forfattere skal Vancouver retningslinjer følges (se JAMA 1997; 277:927-34 og JAMA 1998;279:510).

Acknowledgement

Alle publikasjoner fra DEN NORSKE MOR OG BARN UNDERSØKELSEN skal inkludere følgende utsagn:

På norsk:

Datainnsamlingen ble utført som en del av Den norske mor og barn undersøkelsen ved Nasjonalt folkehelseinstitutt.

På engelsk:

The data collection was conducted as part of the Norwegian Mother and Child Study at the Norwegian Institute of Public Health.

Økonomisk støtte og andre bindinger

De som får tilgang på data fra DEN NORSKE MOR OG BARN UNDERSØKELSEN må i forbindelse med publisering oppgi alle økonomiske og ansettelsesmessige avtaleforhold som kan ha betydning for publisering av resultatene.

Standard beskrivelser av DEN NORSKE MOR OG BARN UNDERSØKELSEN

Det vil ved utlevering av fil med data fra DEN NORSKE MOR OG BARN

UNDERSØKELSEN bli vedlagt en standard beskrivelse av materiale og metode på norsk og engelsk til bruk ved publisering. I tillegg vil det ligge ved en mer detaljert oversikt over antall møtte, døde, mulig flyttede, purrede, personer med ukjent adresse osv.

Vedlegg 6: Samtykkeerklæringer

Samtykke

til deltakelse i Den norske mor og barn undersøkelsen

Jeg har lest invitasjonsbrevet og brosjyren til Den norske mor og barn undersøkelsen og er kjent med at de opplysningene jeg gir vil bli behandlet strengt fortrolig. Jeg er informert om at undersøkelsen er tilrådd av Regional komite for medisinsk forskningsetikk og godkjent av Datatilsynet.

Deltakelse i Den norske mor og barn undersøkelsen innebærer følgende:

- at jeg fyller ut spørreskjemaer, under og etter svangerskapet, om min egen og barnets helse og om mulige årsaker til sykdommer
- at jeg gir en blodprøve og eventuelt en urinprøve i svangerskapet og en blodprøve av meg etter fødselen, og at det tas en blodprøve fra navlesnoen etter fødselen
- at resultatet fra ultralydundersøkelsen i svangerskapet blir stilt til rådighet for prosjektet
- at det ikke sendes noen resultater tilbake til meg fra prosjektet om min eller mitt barns helse
- at blodprøvene fra meg og mitt barn skal lagres og benyttes til forskning for å finne sykdomsårsaker, inkludert undersøkelse av arveanlegg. Dette vil bli gjort i laboratorier i Norge og andre land etter at Datatilsynet og Regional komite for medisinsk forskningsetikk har godkjent bruken av blodprøvene
- at blodprøven som blir tatt av barnet til undersøkelse på Føllings sykdom kan stilles til disposisjon for prosjektet
- at opplysninger om meg og barnet kan hentes fra andre kilder, slik som Medisinsk fødselsregister og sykehusregistre, etter Datatilsynets godkjennelse
- at jeg kan bli spurt om å bli med i undersøkelser som innebærer innsamling av nye opplysninger (herunder prøver) i prosjektet. Det er frivillig å delta, og eventuelle undersøkelser vil bli gjennomført i samsvar med krav fra Datatilsynet og Regional komite for medisinsk forskningsetikk
- at det ikke er satt noen tidsbegrensning for hvor lenge opplysningene og blodprøvene kan lagres. Prosjektet er langvarig og kan også inkludere årsaker til sykdom som oppstår i voksen alder. Mitt barn vil bli informert om prosjektet ved 15-års alder og vil bli spurt om sitt samtykke til fortsatt deltakelse når han eller hun er 18 år
- at ingen opplysninger eller prøver stilles til rådighet for forskere uten at navn og fødselsnummer er fjernet

Jeg er klar over at deltakelsen i undersøkelsen er frivillig og at jeg på et hvilket som helst tidspunkt kan trekke meg fra videre deltakelse ved å skrive til Den norske mor og barn undersøkelsen Nasjonalt folkehelseinstitutt, Avd. MFR, Kalfarveien31, 5018 Bergen eller ringe telefon 55 58 85 85.

Jeg har lest informasjonen ovenfor og samtykker i å delta i Den norske mor og barn undersøkelsen

Navn: _____

Fødselsnr (11 sifre): _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Min adresse på invitasjonsbrevet er feil, den korrekte er:

Samtykke fra far

til deltakelse i Den norske mor og barn undersøkelsen

Jeg har lest invitasjonsbrevet til Den norske mor og barn undersøkelsen og er kjent med at de opplysningene jeg gir vil bli behandlet strengt fortrolig. Jeg er informert om at undersøkelsen er tilrådd av Regional komite for medisinsk forskningsetikk og godkjent av Datatilsynet.

Deltakelse i Den norske mor og barn undersøkelsen innebærer følgende:

- at jeg svarer på et spørreskjema om min egen helse, livsstil og arbeidsmiljø
- at jeg avgir en blodprøve ved ultralydundersøkelsen
- at det ikke sendes noen resultater om min helse tilbake til meg fra prosjektet
- at blodprøven fra meg skal lagres og benyttes i fremtiden til forskning for å finne sykdomsårsaker, inkludert undersøkelse av arveanlegg. Dette vil bli gjort i laboratorier i Norge og andre land etter at Datatilsynet og Regional komite for medisinsk forskningsetikk har godkjent bruken av blodprøvene
- at jeg kan bli spurt om å bli med i andre undersøkelser som innebærer innsamling av nye opplysninger (herunder prøver) i prosjektet. Det er frivillig å delta, og undersøkelsen vil bli gjennomført i samsvar med krav fra Datatilsynet og Regional komite for medisinsk forskningsetikk
- at det ikke er satt noen tidsbegrensning for hvor lenge opplysningene og blodprøvene kan lagres
- at ingen opplysninger eller prøver stilles til rådighet for forskere uten at navn og fødselsnummeret er fjernet

Jeg er klar over at deltakelsen i undersøkelsen er frivillig, og at jeg på et hvilket som helst tidspunkt kan trekke meg fra videre deltakelse uten nærmere begrunnelse ved å skrive til Den norske mor og barn undersøkelsen, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Avd. Mfr, Kalfarveien 31,5018 Bergen eller ringe telefon 55 58 85 85.

Jeg har lest informasjonen ovenfor og samtykker i å delta i Den norske mor og barn undersøkelsen.
(Vennligst skriv tydelig med **STORE BOKSTAVER**.)

Fars navn: _____

Fødselsnr (11 sifre): _____

Adresse: _____ Postadresse: _____

Mors navn: _____ Fødselsnr (11 sifre): _____

Vedlegg 7: Spørreskjemaer

Se egen link.