

PROTOKOLL

Den norske mor og barn undersøkelsen

Revidert PEMA
07.07.05

Innhold

Sammendrag	3
Bakgrunn	3
Problemstilling	4
Design.....	5
Utvalg	6
Variable	6
Datainnsamling.....	7
Dataoppbevaring	9
Tidsplan.....	10
Prosjektorganisasjon.....	10
FUGE.....	11
Internasjonalt samarbeid	11
Finansiering.....	11
Konsesjonen fra Datatilsynet	12
Etikk	13
Vedlegg 1: Beskrivelse av persondatabasen	15
Vedlegg 2: Beskrivelse av biobanken	22
Vedlegg 3: Retningslinjer for tilgang til data og biologiske prøver.....	30
Vedlegg 4: Samtykkeerklæringer.....	34

Sammendrag

Det overordnede formål for Den norske mor og barn undersøkelsen (MoBa) er bedre forebygging og behandling av alvorlige sykdommer. En nødvendig forutsetning for forebygging er god kunnskap om årsaker til sykdom. Vi har som mål å finne årsaker ved å benytte et kohortdesign der 100 000 svangerskap inkluderes, og der foreldre og barn følges fremover i tid for å se hvilke sykdommer som oppstår. Mange sykdommer skal undersøkes, i første omgang uheldige svangerskapsutfall og mors sykdommer i svangerskapet, men senere også alvorlige sykdommer som rammer mor, far eller barnet. Vi kommer på sporet av mulige årsaksfaktorer ved å innhente opplysninger fra spørreskjemaer og fra analyser av blodprøver tatt av mor, far og barn. Informasjon kan også hentes fra registre. 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 er nasjonal og åpen, med deltakelse av mange forskningsgrupper.

Bakgrunn

Bakgrunnen for prosjektet er vår manglende kunnskap om årsaker til alvorlige sykdommer. Vi ønsker å finne frem til arvelige faktorer og miljøfaktorer som er ledd i årsakskjedene til sykdom. Forskingen 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 en stor andel av befolkningen som rammes, også i ung alder. For alle sykdommene vil det være slik at det er en årsakskjede som kan ha mange elementer. Det er ingen motsetning mellom vår forståelse av sykdommer som komplekse 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 stor grad ukjente. Et eksempel er årsakene til dødfødsler, og et annet er årsakene til alvorlige medfødte misdannelser. Vi vet heller ikke mye 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 ufullstendige. Mange av de plagene og sykdommene som rammer kvinner under svangerskapet og etter fødselen, er også lite forstått. Eksempler er alvorlig 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 smittevernråd og utvikle vaksiner. Kunnskap om årsaker kan også 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. Det er viktig å etterprøve mytetrejede hypoteser om årsaker til sykdom. Det er mange forhold i et moderne samfunn som kan gi opphav til bekymring. 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 konsekvens av årsaksforskning kan være utvikling av nye og bedre medikamenter. Ved å inkludere mor, far og barn i undersøkelsen vil man effektivt kunne bruke moderne metoder i

genetisk epidemiologi (triadedesign) som vil lede oss frem til gener som er assosiert med sykdom. Denne kunnskapen er nødvendig for at man gjennom detaljert laboratorieforskning kan komme på sporet av de grunnleggende stoffskiftefeil ved sykdommene og dermed kunne lage effektive medikamenter. I dette perspektivet vil undersøkelsen gi viktige impulser for grunnforskningsmiljøer innen molekylær genetikk i Norge og internasjonalt.

En annen dimensjon ved prosjektet er muligheten vi har til 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 uføretrygding 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.

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 personer 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.

Prosjektet heter Den norske mor og barn undersøkelsen fordi fokus i svangerskapet er på morens og barnets helse, og fordi prosjektet i startfasen (1999) ikke hadde ressurser til å inkludere far. Men far spiller en viktig rolle i årsaksforskningen både når det gjelder biologisk arv og betydningen av miljøfaktorer. Etter at vi året etter (2000) fikk ressurser til å inkludere spørreskjemaopplysninger og blodprøver fra far har vi med glede notert av 80 % av fedrene deltar når mor er med. Dette innebærer at vi har utvidet prosjektet til også å omfatte fars helse og fremtidige sykdomsrisiko.

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 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.

Mange problemstillinger og delprosjekter er meldt inn til prosjektet i planleggingsfasen og bredden i engasjementet rundt prosjektet er stort. Flere 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 personer og sammenligne med forekomsten i en gruppe personer som ikke er eksponert, 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 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 mer opplysninger om eksponeringer fra deltakerne eller det skal gjøres analyser av blod- eller urinprøver vil det innnevnte case-kontrolldesignet være aktuelt. I en slik situasjon finner man frem til et visst antall personer som har utviklet den sykdom man ønsker å studere og så trekker man et tilsvarende antall personer (kontroller) som ikke har sykdommen, for så å gjøre de aktuelle eksponeringsmålingene i begge gruppene. Videre kan enkelte delprosjekter ha som mål å gjøre grundigere eksponeringsmålinger i en undergruppe av hele kohorten før sykdommen har utviklet seg, eller man vil innhente mer detaljerte opplysninger i en slik delkohort for å beskrive tidlige tegn på sykdom. Enkelte delprosjekter vil utnytte det innebygde familiedesignet i denne undersøkelsen, der man har mor-far-barn trioen som undersøkelsesenheter, og spesielt ser etter hvilke arveanlegg som overføres oftere til et barn med sykdom enn man skulle forvente ut fra arvelovene. Slike arveanlegg kan være årsaksmessig knyttet til sykdomsutviklingen.

Utvalg

Målet er å inkludere 100 000 svangerskap i årene 1999-2007. Enheten i undersøkelsen er det enkelte svangerskap. Det innebærer at en kvinne kan delta i undersøkelsen med mer enn ett svangerskap, og det innebærer at det enkelte svangerskap kan resultere i mer enn ett barn.

En utvalgsstørrelse på 100.000 er begrunnet i at mange sykdommer er relativt sjeldne og mange eksponeringer (for eksempel visse infeksjoner) også er relativt sjeldne. Den typiske medfødte misdannelse har en hyppighet 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 (Bedre sundhed for mor og barn) eller med andre utenlandske kohortundersøkelser, for å kunne ha tilstrekkelig statistisk styrke til å besvare problemstillingene.

Seleksjonen til studien (utvalgets mulige skjevhet i forhold til målpopulasjonen som er alle gravide kvinner) 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 utdannelse eller andre kjennetegn som også henger sammen med viljen til å delta.

Case-kontroll utvalgene vil baseres på antallet personer (case) med en gitt sykdom. 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 delkohorter, eller familiesett. Utvalgene i delprosjektene kan være geografisk begrenset eller begrenset etter eksponering.

Variabler

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 eksponeringer. Tilsvarende vil analyser av spesifikke faktorer i blod- og urin prøvene være eksponeringsfaktorer når de analyseres som årsaksfaktorer. Det vises til innholdet i spørreskjemaene (www.fhi.no/tema/morogbarn) 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 på basis av koblinger til helseregistre eller som tilleggsvARIABLE som ledd i delprosjekter.

Andre variabler

I spørreskjemaene vil det samles inn enkelte variabler 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. En variabel som i en problemstilling er en eksponering kan i en annen problemstilling være en confounder. Røyking i svangerskapet er et eksempel på en slik variabel med ulike funksjoner.

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.-19. svangerskapsuke. Navn og adresse til kvinnene har prosjektet fått fra ultralydlaboratorier ved sykehus eller fra privatpraktiserende gynekologer. Ultralydlaboratoriene har fått melding fra lege, svangerskapskontroll ved helsestasjon eller fra kvinnen selv om at den rutinemessige ultralydundersøkelsen skal gjennomføres. Ultralydlaboratoriet sender en liste til MFR hver uke (eller oftere) 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 til å regne ut oppslutningsprosenten og til å gjennomføre analyser av seleksjonen til undersøkelsen.

Mange sykehus informerer også i sitt ordinære brev til kvinnene om at undersøkelsen pågår. Fra prosjektet sendes så en invitasjonspakke til hver kvinne. Denne inneholder et brev, en brosjyre, en samtykkeerklæring, et spørreskjema til mor og et til far og en egen samtykkeerklæring til hver av foreldrene (se vedlegg 4). De potensielle deltakerne blir informert om hensikten med undersøkelsen, personvernet og de praktiske delene av prosjektet. De får vite at deltakelse er frivillig, og at de kan trekke seg fra prosjektet når som helst uten å gi noen begrunnelse. 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 vedlegges en ferdig frankert returkonvolutt.

De som ønsker å delta sender samtykkeerklæringen og det utfylte spørreskjemaet til Nasjonalt folkehelseinstitutt i Bergen. Det er også mulig å levere skjemaer og samtykkeerklæringer når man møter til ultralydundersøkelse.

Tabell 3, Flytskjema for datainnsamlingen

Hva skjer ved:			
Uke/mnd	Sykehusene / privat-praktiserende leger	Nasjonalt folkehelseinstitutt i Bergen	Nasjonalt folkehelseinstitutt i 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, spørreskjema til partner, og samtykke til begge Mottar undertegnet samtykke og spørreskjemaer fra deltakende kvinner og partnere	
17	Ultralydundersøkelse Kvinnen og blir spurt om hun og mannen deltar eller vil delta. Blodprøver og urinprøver tas	Mottar kopi av det standardiserte ultralydskjemaet	Mottar blodprøver fra mor og far og urinprøve fra mor
18 22 30	<u>Senere i svangerskapet</u>		
		Sender ut nyhetsbrev, purrer manglende samtykke.	
		Sender ut spørreskjema 2 Sender ut spørreskjema 3	
6 mnd 18 mnd	<u>Fødsel</u>		
	Blodprøver tas fra mor og fra navlestrengen etter fødselen	Sender ut spørreskjema 4 Sender ut spørreskjema 5	Mottar blodprøvene fra mor og barn
36 mnd 6 år		Sender ut spørreskjema 6 Sender ut spørreskjema 7	

Ultralydundersøkelsen

I forbindelse med undersøkelsen møter kvinnen en jordmor som kort orienterer om undersøkelsen på en positiv måte og som spør om kvinnen og eventuelt partneren deltar eller har tenkt å delta. Hvis ja, tas det blodprøve av kvinnen og eventuelt partner. Kvinnen avgir i tillegg en urinprøve. Blod- og urinprøvene sendes biobanken i Oslo. Kvinnen blir tilsendt et

nyhetsbrev som en påminnelse om undersøkelsen i forbindelse med ultralyd. En kopi av det standardiserte ultralydskjemaet som inneholder opplysninger om målingene ved ultralydundersøkelsen og om eventuelle unormale funn blir sendt fra sykehuset til datamottaket i Bergen.

Videre spørreskjemaer prenatalt

I uke 22 og i uke 30 får kvinnen tilsendt et nytt spørreskjema (skjema 2 og 3) med returkonvolutt, og det sendes en eventuell påminnelse etter 3 uker.

Fødselen

Det tas en blodprøve fra navlestrengen i forbindelse med fødselen, og en blodprøve fra mor, som begge sendes til biobanken i Oslo.

Spørreskjemaer postnatalt

Det sendes et spørreskjema til mor når barnet er et halvt år, halvannet år, 3 år og 6 år.

Pilotundersøkelse

Planleggingen av undersøkelsen startet i 1992. 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.

Uenigheten med noen allmennmedisinere

Rekrutteringsformen via allmennmedisinere ble forlatt etter at forskningsutvalget i Norsk selskap for allmennmedisin fant å ikke kunne anbefale allmennleger å delta i prosjektet. En gruppe allmennleger ba også sosialkomiteen i Stortinget om å se nærmere på undersøkelsen Sosial-og helsedepartementet utredet våren 1998 alle sider ved prosjektet, og det ble foreslått å støtte prosjektet og bevilge en grunnfinansiering. Gjennom voteringen over revidert nasjonalbudsjett i 1998 anbefalte Stortinget at prosjektet ble gjennomført. Med en årlig grunnbevilgning på 1 million kroner, startet datainnsamlingen som beskrevet over sommeren 1999.

Far er inkludert

På grunn av de begrensede ressursene ble det ikke startet rekruttering av kvinner ved andre sykehus før Bærum sykehus kom med høsten 2000. 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 hele landet. Omtrent 80% av fedrene deltar i studien.

Tilpasninger

Prosjektet kan ikke forvente at alle sykehus følger nøyaktig de samme rutineene i arbeidet med rekruttering av kvinner, ultralydundersøkelse og blod- og urinprøvetaking. Det er en utfordring å standardisere datainnsamlingen så langt som mulig. Det har vært gjort avtaler om økonomisk kompensasjon til sykehusene basert på ulike lokale løsninger.

Dataoppbevaring

Persondatabasen (Trackingsystemet)

Det er utviklet en database som inneholder navn, personnummer og adresse på alle kvinnene. Enheten i dette trackingsystemet er det enkelte svangerskap (se vedlegg 1). Systemet

registrerer alle hendelser knyttet til datainnsamlingen, for eksempel at skjemaer eller blodprøver er mottatt. Det legges ingen helseopplysninger inn i denne databasen annet enn at kvinnen eventuelt har abortert eller har fått et dødfødt barn. Disse opplysningene er nødvendig for at det ikke skal sendes ut flere skjemaer eller påminninger.

Spørreskjemadatabasen

Opplysninger fra spørreskjemaer, ultralydundersøkelsen, delprosjektene og data som genereres etter analyser av biologisk materiale blir lagret i en omfattende database. Denne databasen inneholder ikke personidentifikasjon annet enn et svangerskapsnummer som kan knyttes mot trackingssystemet. Når analysefiler skal gis til forskere vil filene være anonyme, slik at mottakeren ikke kan finne frem til personen bak den enkelte helseopplysning. Innholdet i spørreskjemaene finnes på www.fhi.no/tema/morogbarn.

Kobling til Medisinsk fødselsregister (MFR)

Dataene på det ordinære meldeskjema til MFR for de deltakende kvinner og barn inkluderes i databasen til Den norske mor og barn undersøkelsen. Denne koblingen har Datatilsynet gitt tillatelse til, og kvinnene har samtykket til det. Dataene fra Medisinsk fødselsregister er viktige for å unngå å sende brev til foreldre til barn som er dødfødt eller som dør etter fødselen. Det er også nødvendig å få vite om det er født flere barn i et svangerskap slik at vi kan sende ut mer enn et skjema til mor senere. Opplysningene i MFR gir også utgangspunkt for case-kontroll undersøkelser av medfødte misdannelser eller andre spesifikke svangerskapsutfall.

Biologiske prøver

Blod-og urinprøvene fordeles og fryses ned i -80°C eller -20° C fryserer i biobanken. DNA som ekstraheres blir lagret ved -20°C. Tempusrør tilsatt RNase inhibitor lagres ved -80°C for senere RNA isolering. Det er utviklet et eget dataprogram som holder orden på de lagrede prøvene (se vedlegg 2). Biologiske prøver 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.

Tidsplan

Fremdriften i prosjektet har vært tilpasset de økonomiske ressurser som har foreligget. Høsten 2000 ble datainnsamlingen utvidet til Akershus, fulgt av Møre og Romsdal, Trøndelagsfylkene, Rogaland og Sogn og Fjordane. Andre fylker kom med etter hvert, og i 2005 rekrutteres kvinner fra hele landet.

Oppslutning er på vel 43 %. Prosjektet vil løpe til 100.000 svangerskap er inkludert. Per 10. mars 2005 var 50 000 kvinner rekruttert til studien. Det forventes at 100 000 kvinner er rekruttert innen utløpet av 2007.

Prosjektorganisasjon

Interessen for prosjektet kom fra to forskningsmiljøer innen perinatal epidemiologi. Den ene består 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 som en egen avdeling i Divisjon for epidemiologi i Nasjonalt folkehelseinstitutt.

MoBa ledes i dag i linje fra Instituttets direktør Geir Stene-Larsen til Camilla Stoltenberg, som er leder av Divisjon for epidemiologi. Innen divisjonen er flere avdelinger engasjert i driften og forskningsaktiviteten i en matrisestruktur. De tre avdelingene som har størst ansvar for driften er Avdeling for Medisinsk fødselsregister (leder: Lorentz M. Irgens), Avdeling for arv og miljø (leder: Per Magnus, som også fungerer som prosjektleder for MoBa) og avdeling for folkesykdommer (leder: Wenche Nystad). Pat Schreuder er prosjektkoordinator i Bergen og planlegger og leder arbeidet der, mens Trine Skjerden er leder av biobanken, som er en enhet under Avdeling for arv og miljø. Ragnhild Hovengen har ansvar for å koordinere virksomheten ved sykehusene.

I prosjektorganisasjonen er det tre grupper og et fagråd. Ledergruppen har ukentlige møter og behandler særlig spørsmål av strategisk og faglig natur. Gruppen består av to personer fra forskningsmiljøet i Bergen (Rolv Skjærven og Kjell Haug) og to fra Oslo (Wenche Nystad og Per Magnus).

Driftsgruppen møtes hver 14. dag og inkluderer personer som er ansvarlig for daglig drift innen datamottak, scanning, kvalitetskontroll, database og datautlevering i Bergen (Marianne Bjørnen, Pat Schreuder, Ingvei Seliussen, Arild Sunde, Elin Alsaker) og personer som har ansvar for spørreskjema utvikling, sykehuskontakt, biobank og kostholdsfeltet i Oslo (Kari Kveim Lie, Ragnhild Hovengen, Jorid Eide, Trine Skjerden og Margaretha Haugen).

Den tredje gruppen er forskningsgruppen som består av flere av personene som er nevnt over samt andre forskere ved Instituttet. De møtes en eller to ganger i halvåret.

Det er opprettet et fagråd for undersøkelsen. Alle de fire universitetene i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø har oppnevnt en representant. Det samme har alle de fem regionale helseforetakene gjort. Det er også representanter fra de øvrige fagdivisjonene ved Folkehelseinstituttet (smittevern, miljømedisin og rettsstoksikologi og rusmiddelforskning) og to personlig oppnevnte representanter (Bodolf Hareide og Leiv S. Bakketeig). De gir råd om forskningsprioriteringer, finansiering og bruk av resultater fra undersøkelsen.

FUGE

I Norge er det bevilget forskningsmidler til en rekke teknologiplattformer i funksjonell genomforskning (FUGE) gjennom et offentlig forskningsprogram. Nasjonalt folkehelseinstitutt er vertsinstusjon for den plattformen som skal stille humane biobanker til rådighet for forskningen. Over en 5-års periode er det bevilget 50 millioner kroner til denne plattformen, som i tillegg til MoBa inkluderer CONOR (Cohort of Norway), en kohort av nesten 200 000 voksne personer. Støtten fra FUGE til MoBa brukes til DNA-ekstraksjon fra blodprøvene.

Internasjonalt samarbeid

National Institute of Environmental Health Sciences i USA (ved Allen Wilcox og Jane Hoppin) har en kontrakt med Nasjonalt folkehelseinstitutt. Bevilgningen på 1,2 millioner dollar finansierer en del av innsamlingen av blodprøver, spesielt de som skal brukes til analyser av miljøgifter. I Norge er det Helle M Meltzer og Kjersti Skjold Rønningen som har ansvaret for dette prosjektet.

Et viktig delprosjekt er Autism Birth Cohort (ABC). Det innebærer at MoBa inkluderer en rekke spørsmål i spørreskjemaene om tidlig utvikling av autisme, og at det foretas en grundig, klinisk undersøkelse av omtrent 1000 barn. Delprosjektet gjennomføres i samarbeid med

Columbia University i New York (ved Ezra Susser og Ian Lipkin) og National Institute of Health (NIH). Det er gitt en forskningsbevilgning på \$ 13 millioner til ABC studien fra National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NINDS). Norsk co-principal investigator er Camilla Stoltenberg.

Et annet grant fra National Institutes of Health i USA dreier seg om spiseforstyrrelser. Samarbeidet er med forskere ved University of North Carolina (Cindy Bulik), og det er bevilget omtrent 1,7 millioner dollar. Co-principal investigator i Norge er Ted Reichborn-Kjennerud.

Prosjektet deltar også som partner i to integrerte prosjekter i EUs sjette rammeprogram (EARNEST og NewGeneris). Dessuten inngår MoBa i et koordineringsprosjekt i det sjette ramme programmet. Dette prosjektet heter "Harmonising population-based biobanks and cohort studies to strengthen the foundation of biomedical science in the post-genome era", og ledes av Camilla Stoltenberg.

Den norske mor og barn undersøkelsen samarbeider også med et tilsvarende forskningsprosjekt i Danmark (Bedre sundhet for mor og barn). Det er en rekke andre internasjonale forskergrupper som samarbeider med prosjektet.

Finansiering

Det er beregnet at prosjektet koster omtrent 300 millioner kroner i tiårsperioden 1998-2007. For 2005 er driftsbudsjettet som dekkes av eksterne inntekter på omtrent på 30 millioner kroner. En tredjedel kommer fra Folkehelsesinstituttets ordinære bevilgning fra Helse- og omsorgsdepartementet, mens resten kommer fra de kildene som er nevnt over. Norges forskningsråd (NFR) besluttet tidlig at de ikke ville bidra til å finansiere den grunnleggende datainnsamling, men ville vurdere søknader om stipendier knyttet til utnyttelsen av data. Slike stipendier er nå blitt innvilget både fra NFR og fra stiftelsen Helse og rehabilitering

Fordi det var relativt sparsomt med norske bevilgninger til prosjektet, har strategien vært å etablere nær kontakt med ledende internasjonale forskningsmiljøer for å søke om forskningsbevilgninger i fellesskap. Dette bidrar til å forankre prosjektet i noen delprosjekter med høy kvalitet, og det har bidratt til sterkere kontroll av kvaliteten i datainnsamlingen og i lagringen av biologisk materiale. Det medfører også bindinger i utnyttelsen av data

Konsesjonen fra Datatilsynet

I oktober 1996 fikk prosjektet konsesjon fra Datatilsynet. Fornyet konsesjon ble gitt i september 2003. Øverste administrative leder ved Nasjonalt folkehelseinstitutt er registeransvarlig. Prosjektet fikk sammen med konsesjonen innspill fra Datatilsynet om informasjon til deltakere og utforming av samtykke. Konsesjonen inkluderer opplysninger fra Medisinsk fødselsregister og opplysninger om, og blodprøver fra far. Det har vært korrespondanse og møtevirksomhet mellom Datatilsynet og prosjektet om emner knyttet til endring av rekrutteringsmetode og andre endringer.

Prosjektet omfatter personopplysninger som er sensitive. Prosjektet ble behandlet av Regional komité for medisinsk forskningsetikk. 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 avidentifiserte, det vil si at identifikasjon er mulig gjennom et løpenummer, men forskerne har ikke tilgang til personidentifikasjon. Resultater fra analyser på blod- og urinprøver som gjøres av forskere skal som hovedprinsipp gis tilbake til den sentrale datafilen (se vedlegg 3), slik at de kan benyttes av andre. 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 urinprøver skal godkjennes av Datatilsynet og Regional komité for medisinsk forskningsetikk (REK), og at alle koblinger til data fra andre kilder krever tillatelse fra Datatilsynet.

Samtykkeerklæringene (se vedlegg 4), invitasjonsbrevet og brosjyren skal gi informasjon om studiens innhold og konsekvensene av deltakelse. Nyhetsbrevene skal informere deltakerne senere. Barna skal 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 deltakere kan føle seg provosert av nærgående spørsmål i spørreskjemaet. Noen kan oppleve at spørreskjemaene er 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 (se vedlegg 3).

Bruk av kunnskap

Resultater fra prosjektet skal publiseres etter nærmere retningslinjer (se vedlegg 3). 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 komité for medisinsk forskningsetikk, region II (REK II). De hadde viktige innspill til prosjektet initialt og har senere vurdert noen endringer, blant annet at far ble inkludert i undersøkelsen.

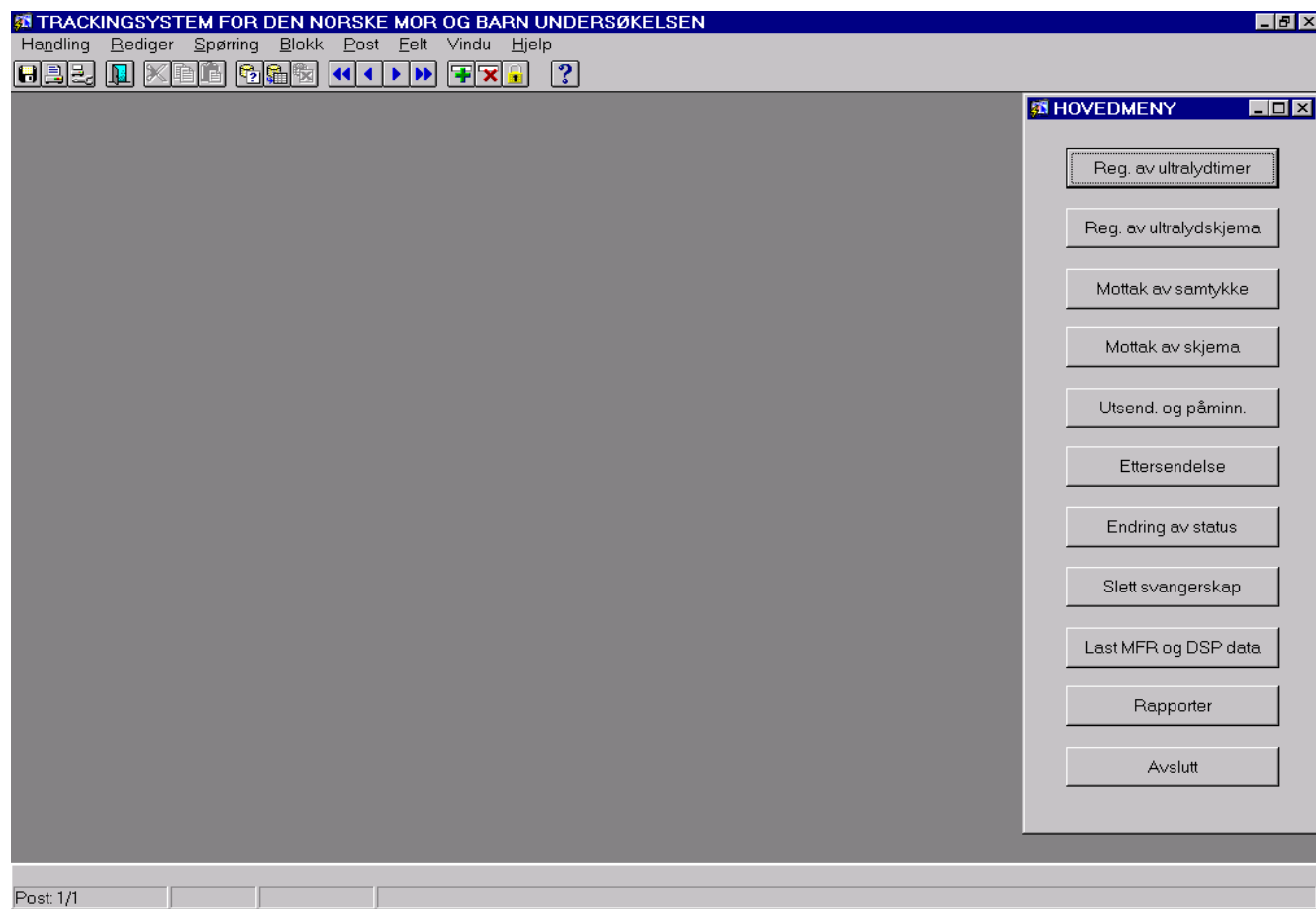
Vedlegg 1: Beskrivelse av persondatabasen (Trackingsystemet)

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 i Bergen. 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

Hjelding Rediger Spørring Blokk Post Felt Vindu Hjelp

INNREGISTRERING AV NYE ULTRALYDTIMER

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

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

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 *dato for siste menstruasjon*, 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* (antall tidligere fødsler), *ab* (antall tidligere aborter) og *gravida* (antall tidligere graviditeter) 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.

TRACKINGSYSTEM FOR DEN NORSKE MOR OG BARN UNDERSØKELSEN

Handling Rediger Spørring Blokk Post Felt Vindu Hjelp

INNREGISTRERING AV ULTRALYDSKJEMA

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"/>

Hovedmeny Lukk Nytt sv.skap Ny kvinne

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

Skriv inn kvinnens fødselsnummer.

Post 1/1

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 4,5 og 6, ett for hvert barn	Når barnet er 6,18 og 36 måneder	3 uker etter utsendelse ³⁾	kvinner m/status DELTAKER
Påminnelse for samtykkeerklæringen (SE)		månedlig	kvinner med mottatte prøver eller skjema, men status INNREG

1) Gravide som skal til ultralyd ved sykehus 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 enn 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 Ølukk 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"/>

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: Skjerm bilde for registrering av samtykkeerklæringer. Svangerskapet får status DELTAKER

Samtykkeerklæringen er et 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 skjerm bildet 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.

TRACKINGSYSTEM FOR DEN NORSKE MOR OG BARN UNDERSØKELSEN

Handling Rediger Spørring Blokk Post Felt Vindu Hjelp

ENDRING AV STATUS

KVINNE

Fødselsnr

Fornavn

Etternavn

SVANGERSKAP

Velg svangerskap ut fra termin:

STATUS

Abortert Abortdato Statuskode

Dødfødsel

Utmeldt Statusdato

Vil slettes

Flyttet

Andre

Hovedmeny Lukk Ny kvinne

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

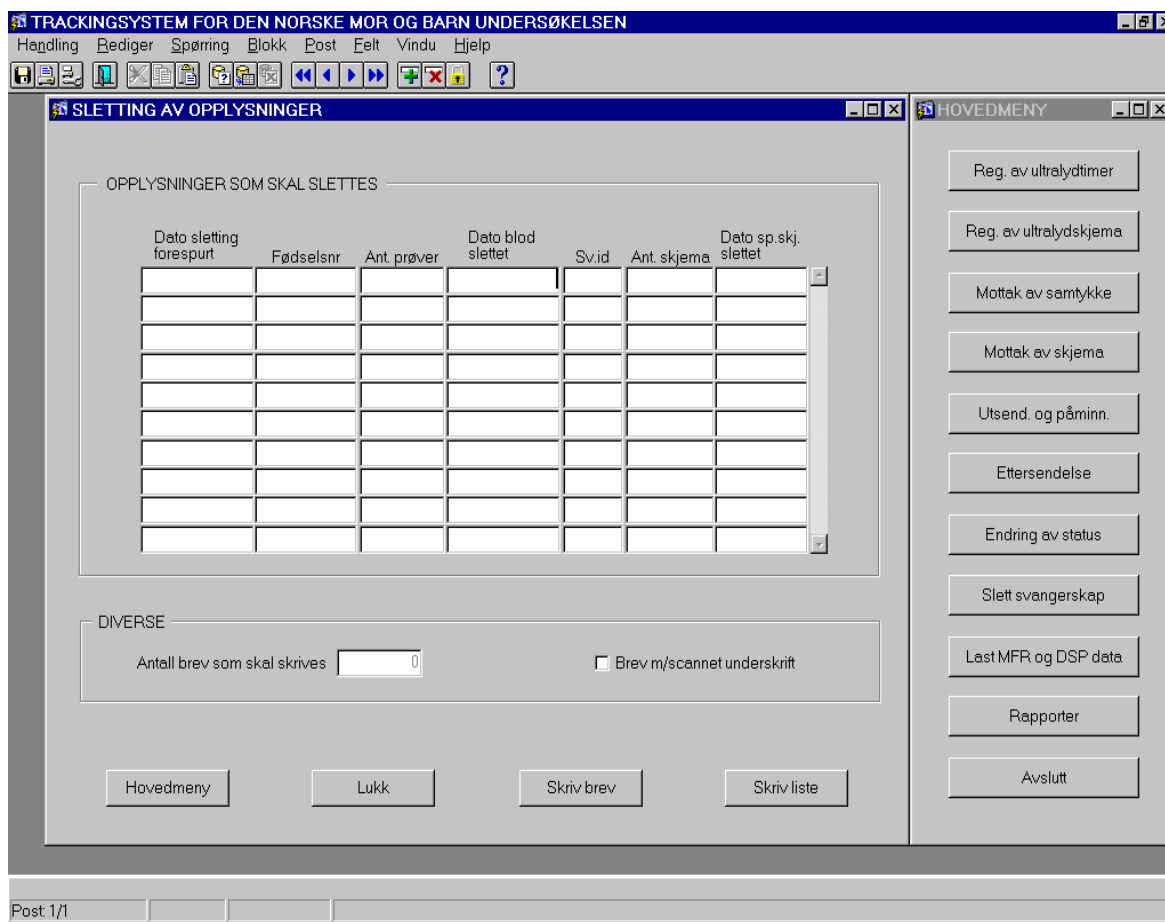
Figur 5: Skjerm bilde for endring av status i trackingsystemet

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 skjerm bildet 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 sendes kvinnen.

En gang i uken mottar vi en elektronisk liste (kryptert) fra biobanken over nye blod- og urinprøver 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 stadfeste fødselsdato og for å være sikker på at vi bare sender ut skjema 4 til kvinner som har fått ett 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 MoBa skal det samles inn biologiske prøver fra deltakerne. Ved ultralydundersøkelsen tas det en blodprøve og en urinprøve fra den gravide kvinnen og en blodprøve fra hennes partner, hvis han er deltaker i undersøkelsen. Ved fødselen tas det en prøve fra navlestrengen til hvert enkelt barn, det tas en blodprøve fra mor etter fødselen. Alle prøvene tas på det lokale sykehuset og blir deretter sendt til biobanken i Oslo for registrering, behandling og lagring.

PRØVETAKING PÅ SYKEHUS

Ved ultralydundersøkelsen tas det som kalles K1-prøven av **kvinnen** (se instruks i den vedlagte prosedyre 1). Det benyttes 4 vacutainerglass til blodprøvetakingen.

Rør 1: 7 ml EDTA rør med fullblod

Rør 2: 7 ml EDTA rør med fullblod

Rør 3: 7 ml EDTA rør med fullblod

Rør 4: 3 ml fullblod (EDTA)

I tillegg avgir kvinnen en urinprøve i en 200 ml urinkopp. Noen få ml overføres fra urinkoppen til vacutainerør tilsatt klorheksidin.

Rør 5: 8 ml urin på rør med klorheksidin

Ett av de tre 7 ml EDTA-rørene sentrifugeres i vanlig sentrifuge (ikke kjølesentrifuge) på sykehuset, og 3 ml plasma overføres til et 5 ml plastrør uten antikoagulant.

Fra **far** (F – se vedlagte prosedyre 2) tas det to rør.

Rør 1: 7 ml fullblod (EDTA)

Rør 2: 7 ml fullblod (EDTA)

Ett av de to 7 ml EDTA - rørene sentrifugeres i vanlig sentrifuge (ikke kjølesentrifuge) på sykehuset og 3 ml plasma overføres til et 5 ml plastrør uten antikoagulant.

Ved fødsel:

Umiddelbart etter fødselen tas det navlestrengsblod (N - se prosedyre 3) fra **barnet**.

Rør 1: 10 ml EDTA vacutainer-rør med fullblod

Rør 2: TEMPUS RNA-rør med 3 ml fullblod

Rørene fylles så godt som mulig ved bruk av vacutainer.

Etter fødselen tas det 2 prøveglass av **kvinnen** (K2 - se prosedyre 4).

Rør 1: 7 ml fullblod (EDTA)

Rør 2: 7 ml fullblod (EDTA)

Ett 7 ml EDTA-rør sentrifugeres i vanlig sentrifuge (ikke kjølesentrifuge) og 3 ml plasma overføres til et 5 ml plastrør uten antikoagulant.

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. På prøver fra far skal det i tillegg være ført på fars fødselsnummer. En etikett med de samme opplysninger klistres også på en remisse, hvor opplysninger om hvor og når prøven er tatt, fylles ut.

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 sendes som vanlig post, med bud eller som bedriftspakke (over natten), ikke på is eller frosset ned. Prøvene blir behandlet med en gang de kommer til biobanken. Men 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 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 fødselsnummer. Prøven registreres i det spesiallagde programmet ved hjelp av navnet, fødselsnummeret 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 fødselsnummeret blir kryptert/beskyttet. En datafil som inneholder koblingen mellom prøvenummer og person vil ha meget begrenset tilgjengelighet, og kun være tilgjengelig for personer med administrator rettigheter.

Fordeling:

En pipetteringsrobot fordeler fullblod, plasma, urin og DNA til 96-brønners mikrotiterplater og dypbrønnede plater. En plate vil inneholde prøvemateriale fra inntil 95 personer og en eller flere kontroller.

Fullblod: 1860 µl blir overført til 2 brønner på hver sin dypbrønnede plate, 930 µl i hver brønn. Ett av de innkomne prøverørene, 3 ml fullblod (EDTA) nedfrys ubehandlet.

RNA: TEMPUS-RNA røret nedfrys ubehandlet.

Plasma: Totalt 1,8 ml plasma blir fordelt på mikrotiterplater, slik at 300 µl plasma fra hver person lagres på 6 plater. I tillegg lagres ekstra plasma fra kvinnens prøve tatt ved ultralyd, totalt 2,25 ml fordelt på 3 enkeltrør som er satt sammen i en dypbrønnet plate, 750 µl i hvert rør.

Urin: Totalt 5,58 ml urin fordeles på 6 enkeltrør som er satt sammen i dypbrønnede plater, 930 µl i hvert rør.

DNA-ekstraksjon:

Det benyttes et DNA-ekstraksjonskit (Flexigene, Quiagen). De kritiske trinnene i prosedyren, med tanke på forbyttning av prøver og reagenser, blir støttet og kontrollert av et spesiallaget dataprogram. Etter at DNA er fortynnet slik at alle prøver har samme konsentrasjon, 100 ng/µl, blir det fordelt av pipetteringsroboten til plater med 930 µl i hver brønn.

Lagring:

Prøvematerialet fryses ned ved ulike temperaturer. Fullblod ved -80°C eller -20°C, urin ved -80°C, og DNA som er ekstrahert ved -20°C. RNA blir frosset ned ved -20°C over natt, og deretter ved -80°C. Prøver fra hver deltaker blir lagret i ulike fryserne, som er utstyrt med temperaturalarm. Alle fryserne er lagret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt i to separate bygninger.





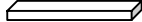
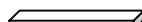








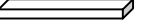
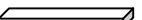
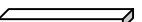
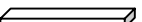
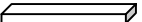
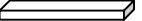
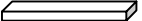



















Gjenfinning:

Fødselsnummeret blir innført i det spesiellagede dataprogrammet, som finner de riktige prøvene og deres lokalisering. Prøvene vil gjennomgå tine-fryse-sykluser hver gang et prøvebrett tas ut. Antall fryse-tine sykluser registreres for hver enkelt prøve.

Sletting av prøver:

Hvis en kvinne ønsker å trekke seg fra hele prosjektet og ber om sletting av data, slettes hennes fødselsnummer. Prøvene vil bli værende i fryserne, men de vil ikke være gjenfinnbare.

Figur 1: Flytskjema for prøvene som tas av mor i 17. uke i svangerskapet

	Håndtering på sykehuset, før forsendelse	I posten + ankomst biobank	Håndtering i biobanken, folkehelseinstituttet	Lagring, folkehelseinstituttet
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 a` 96 brønner
7 ml EDTA-blod 	 → sentrifugering → 5 ml kons. fullblod  ↓ 2 ml plasma 	2) 5 ml  3) 2 ml 	5 ml kons fullblod  → mix → DNA → ekstraksjon 2 ml  → 0.3 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 a 96` brønner  }  }  }  }
3 ml EDTA-blod 	 → ingen håndtering på sykehus, direkte forsendelse til biobanken	→ forsendelse: vanlig post	3 ml  → ingen håndtering →	 } fullblod - 20 °C, individuellt merkede rør med 3 ml
7 ml EDTA- blod 		→	7 ml  → sentrifugering, plasma i individuelle rør 750 µL → 750 µL → 750 µL →	 } plasma - 80 °C, individuellt merkede rør (Matrix plater)  }  }
urin  vacutainer urinbeger	 → 8 ml i rør 	8 ml  forsendelse: vanlig post	8 ml  → 930 µL → 930 µL → 930 µL → 930 µL → 930 µL → 930 µL →	 } urin - 80 °C, individuellt merkede rør (Matrix plater)  }  }  }

Prosedyre 1

Blod- og urinprøve fra mor (K1) ved ultralydundersøkelsen

Prosedyre 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 minst 5 min. ved 1800g (~2800 rpm). Helst innen en halvtime. 3 ml plasma avpipetteres og overføres til det tomme plastrøret.
4. Det gjenværende innhold i EDTA røret ristes.

Prosedyre for urinprøvetaking

Utstyr for hver kvinne: Ett urinbeger, ett 8 ml rør med klorheksidin, det er viktig at studiens eget utstyr benyttes!

Prøvetaking:

1. 8 ml røret merkes med kvinnens navn og fødselsnummer (11 siffer) + K1.
2. 8 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/ forsendeseseske til Nasjonalt Folkehelseinstitutt.
2. En remisse fra hver kvinne som har gitt blod- og urinprøve, skal være merket med sykehusets navn, dato, kvinnens navn og fødselsnummer (11 siffer) + K1.
3. Esken/konvoluttene sendes til Nasjonalt Folkehelseinstitutt samme dag

Prosedyre 2

Blodprøve fra far (F) ved ultralydundersøkelse

Prosedyre for blodprøvetaking

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

Prøvetaking:

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

Forsendelse:

1. Blodprøver fra samme mann legges i forsendeshylser, bindes sammen med strikk og legges i forsendeseske / konvolutt til Nasjonalt folkehelseinstitutt.
2. En remisse fra hver mann som har gitt blodprøve skal være merket med sykehusets navn, dato, kvinnens navn og fødselsnummer (11 siffer), mannens fødselsnummer (11 siffer) + F.
3. Esken/konvoluttene sendes til Nasjonalt folkehelseinstitutt samme dag

Prosedyre 3

Navlestrengsblodprøve (N)

Prosedyre for blodprøvetaking

Utstyr for hvert barn: 1 stk 10 ml EDTA rør, 1 stk Tempus RNA rør med buffer, 2 navnelapper, remisse, 2 stk forsendelseshylser

Metode: Benytt helst vacutainer ved blodprøvetaking. Alternativt kan sprøyte med spiss eller butterfly benyttes. RNA røret fylles opp med 3 ml blod. Røret trenger litt tid på å fylles. Blodprøven ødelegges hvis korken fjernes fra røret.

Prøvetaking:

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. Fyll først EDTA røret, vendes flere ganger. Fyll så RNA røret som ristes kraftig vannrett i ca 10 sekunder. Blodet skal bli svart.
3. Blodprøvene fra samme barn legges i forsendelseshylser og bindes sammen med strikk. En remisse merkes sykehusets navn, dato, mors navn, og fødselsdato (11 siffer) +N.
4. Prøvene legges i konvolutt/forsendelseseske og sendes til Nasjonalt Folkehelseinstitutt samme dag.

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 navlesnoen. (prosedyre april 2005)

Prosedyre 4

Andre blodprøve fra mor (K2) ved føde- barselavdelingen

Prosedyre 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 minst 5 min. ved 1800g (~2800 rpm). Helst innen en halvtime. 3 ml plasma avpipetteres og overføres til det tomme plastrøret.
4. Det gjenværende innhold i EDTA røret ristes.

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 forsendeseseske / konvolutt til Nasjonalt folkehelseinstitutt.
2. En remisse fra hver kvinne som har gitt blodprøve skal være merket med sykehusets navn, dato, kvinnens navn og fødselsnummer (11 siffer) + K2.
3. Esken / konvoluttene sendes til Nasjonalt folkehelseinstitutt samme dag

Vedlegg 3: Retningslinjer for tilgang til data og biologiske prøver i Den norske mor og barn undersøkelsen (MoBa) (Versjon PEMA 12/5-2005)

Formål med retningslinjene

- Å medvirke til høy vitenskapelig kvalitet på forskningen
- Å medvirke til rask publisering av alle viktige resultater fra undersøkelsen
- Å medvirke til høy grad av tilgjengelighet til data for forskning

Hvem kan søke om data?

Alle med interesse for å utnytte forskningsmulighetene kan søke om tilgang til data. Alle datautleveringer vil betraktes som delprosjekter i MoBa. Søkeren må være tilknyttet en institusjon med kompetanse til å gjennomføre forskningsprosjekter, og som kan påta seg ansvaret for forskningen. Uerfarne forskere må ha en faglig veileder tilknyttet en slik institusjon. Hvert delprosjekt skal ha en leder som har det faglige ansvaret. Det skal skrives en kontrakt mellom Folkehelseinstituttet og en annen institusjon for hvert delprosjekt. En kontrakt vil gi bruksrett til en eller flere spesifikke vitenskapelige problemstillinger i en begrenset periode.

Hvordan søkes det om tilgang?

Det søkes om tilgang ved å benytte Folkehelseinstituttets elektroniske saksbehandlingsdatabase. I øyeblikket (april 2005) er den ikke ferdig til bruk, og alle henvendelser om tilgang til data skal sendes til Marit Hasle ved Folkehelseinstituttet (marit.hasle@fhi.no).

Hva kan man få tilgang til?

Man får tilgang til data fra MoBas database. Databasen inneholder opplysninger fra spørreskjemaene som er fylt ut av deltakerne og alle supplerende data som legges til fra analyser i delprosjekter. I tillegg kan man få utlevert biologisk materiale til spesifikke analyser på de betingelser som er nevnt under. Databasen er så omfattende at man må tilpasse utleveringen av data til den aktuelle forespørsel. Data gis bare ut i anonym form. Man har ingen enerett til variablene, men en enerett til å publisere omkring en eller flere presise problemstillinger i en avgrenset tid. Normalt vil dette være tre år, men det kan variere med delprosjektets kompleksitet. Man kan søke om å få bruksretten forlenget.

Søknader om data som allerede foreligger i kvalitetssikret form i MoBas database kan behandles raskt av Folkehelseinstituttet. En søknad om data som ennå ikke foreligger (for eksempel om barns helse ved 6 års alder) vil som hovedregel bare kunne tas til etterretning, og vil først bli behandlet sammen med andre søknader når dataene er tilgjengelige i en kvalitetssikret form. Det vil være unntak fra dette (se neste avsnitt).

Bindinger

Hvis en forsker ønsker å søke om økonomisk støtte fra ett eller flere forskningsfond til gjennomføring av et delprosjekt kan imidlertid Folkehelseinstituttet foreta en vurdering av prosjektet og eventuelt støtte prosjektsøknaden. Det vil da bli en binding knyttet til en eller flere presise problemstillinger inntil man vet om delprosjektet har fått økonomisk støtte. Datainnsamlingen i MoBa finansieres i stor grad fra eksterne forskningsinstitusjoner. Folkehelseinstituttet har allerede inngått kontrakter med enkelte finansieringsinstitusjoner (Norges forskningsråd, National Institutes of Health i USA og EU) om noen større

delprosjekter som gjelder både eksisterende og fremtidig innsamlede data. Disse kontraktene medfører begrensninger på tilgang til data for noen tematiske områder.

Hva skal stå i søknaden?

Dette går detaljert frem av den elektroniske saksbehandlingsdatabasen. Man må spesifisere institusjon, prosjektansvarlig, prosjektleder, faglige medarbeidere, tittel på delprosjektet, formål og en prosjektbeskrivelse. Denne skal være kortfattet og begynne med en bakgrunn og begrunnelse (helst ikke mer enn en side) for valget av problemstilling. Problemstillingen bør kunne formuleres i en setning, eventuelt med egne setninger for underproblemstillinger. Derneft beskrives de data man ønsker å analysere. Det må opplyses om man ønsker å samle inn supplerende data fra deltakerne i studien eller fra andre kilder, og det må klargjøres om biologisk materiale skal analyseres. Det skal foreligge en fremdriftsplan, finansieringsplan og en publiseringsplan.

Hensyn som det legges vekt på ved beslutninger om tildeling av data

Problemstillingen må ligge innenfor det som er formålet med MoBa slik det fremgår av protokollen. For øvrig legges det vekt på følgende hensyn:

- Faglig kvalitet og originalitet
- Faglig miljø rundt søkeren
- Nytteverdi for forebyggende eller kurativt helsearbeid
- Faglige, administrative, praktiske og økonomiske bidrag til planlegging og/eller datainnsamling i MoBa

Hvilke tilleggsbetingelser gjelder for biologisk materiale?

I motsetning til spørreskjemadata, som kan gjenbrukes, er biologisk materiale en begrenset ressurs. I tillegg til kriteriene nevnt over, skal det legges vekt på følgende forhold:

- At prosjektet har en problemstilling som ikke kan besvares ved hjelp av alternative samlinger av biologisk materialer (for eksempel en blodbank) eller mindre studier
- At analyseresultatene skal kunne gjenbrukes for andre vitenskapelige formål
- Mengden materiale som forbrukes
- Dokumentasjon på at laboratoriet som skal motta materialet kan gjennomføre analysene med høy kvalitet

Valget av antallet prøver som skal analyseres skal være begrunnet med en statistisk styrkeberegning. Det er viktig at det er igjen tilstrekkelige mengder biologisk materiale i biobanken når barna i undersøkelsen har nådd voksen alder. Prøvene som leveres ut vil være aidentifiserte, men ha egne laboratorienumre slik at analyseresultater og eventuelle rester av materialet skal kunne tilbakeføres til databasen. Etter at en slik tilbakeføring har funnet sted vil analyseresultatene, sammen med de øvrige variabler som skal benyttes, sendes til forskeren som en anonym fil. Analyseresultatene vil stilles til rådighet for andre forskere 3 år etter at resultatene er sendt til den første forskeren.

Hvem avgjør søknaden?

En saksbehandler ved Folkehelseinstituttet vil ta imot og kontrollere de formelle sidene ved søknaden. Den faglige vurderingen av søknaden foretas av et utvalg oppnevnt av Folkehelseinstituttets direktør. Utvalget består av to representanter fra Nasjonalt folkehelseinstitutt og av en representant fra universitetene og en representant fra de regionale helseforetak. Representantene skal ha høy kompetanse i epidemiologi. I vanskelige spørsmål kan også uavhengige eksperter spørres om råd. Avgjørelsen om tildeling av delprosjekter tas av Folkehelseinstituttet.

Hva hvis flere forskere er interessert i samme problemstilling?

I en slik situasjon vil forskerne bli oppfordret til å samarbeide om problemstillingen, enten ved å samarbeide om analyser og publisering eller ved en finere inndeling av problemområdet. Hvis ikke dette går, vil prosjektet prioritere søknader som i størst mulig grad oppfyller hensynene som er nevnt over. Som ledd i denne samordningen har MoBas ledelse som oppgave å arrangere åpne møter om temaer som er av generell interesse. Disse møtene skal annonseres bredt.

Søkere fra andre land

Søkere med arbeidsplass ved utenlandske forskningsinstitusjoner må ha en norsk samarbeidspartner og dokumentere at delprosjektet kan bidra til vitenskapelig utvikling i forskningsmiljøer i Norge.

Formelle tillatelser

Hvis det skal gjøres analyser av biologisk materiale må det, i samarbeid med Folkehelseinstituttet, sørges for nødvendige tillatelser. Det er et krav i MoBas konsesjon fra Datatilsynet at alt uttak av biologisk materiale skal godkjennes av Datatilsynet etter at saken har vært forelagt den regionale komité for forskningsetikk (REK). Dersom en søker ønsker å samkjøre (koble) MoBas database mot et annet register eller datasett skal det innhentes konsesjon fra Datatilsynet og det skal eventuelt søkes om dispensasjon fra regelen om forvaltningsmessig taushetsplikt fra Sosial- og helsedirektoratet. Hvis det skal hentes inn nye data direkte fra deltakerne, enten dette er spørreskjemadata, intervjudata, data fra kliniske undersøkelser eller det er biologisk materiale, må delprosjektet begrunnes svært godt, og alle utgifter til datainnsamling må dekkes av søker. Det må i så fall innhentes skriftlig, informert samtykke fra deltakerne, og et slikt delprosjekt krever konsesjon fra Datatilsynet og skal behandles av REK. Det er viktig at deltakerne ikke belastes med omfattende nye datainnsamlinger.

Økonomiske betingelser

Alle delprosjekter skal ved overlevering av data betale kr 100 000 til Nasjonalt folkehelseinstitutt. Det vil bli tatt hensyn til tidligere bidrag til finansiering og datainnsamling, slik at denne summen kan forhandles. Ved tilgang til biologisk materiale skal det også betales for biobankens arbeid med å behandle prøvene og prisen vil avhenge av antallet prøver og mengden materiale som skal undersøkes.

Regler for publisering

Resultatene fra delprosjektene skal ikke omtales i media før de har vært publisert i vitenskapelige tidsskrifter eller publisert som trykte abstracts fra kongresser. Alle manuskripter skal sendes til prosjektet (for øyeblikket til marit.hasle@fhi.no) før de innsendes til publisering. MoBa skal være riktig omtalt og resultatpresentasjonen skal være i tråd med den bruksrettighet som er gitt. Folkehelseinstituttet har 14 dagers frist til å kommentere artikkelutkastet. Alle publikasjoner skal inneholde følgende setning: "Datainnsamlingen ble utført som en del av Den norske mor og barn undersøkelsen ved Nasjonalt folkehelseinstitutt (The data collection was conducted as part of the Norwegian Mother and Child Cohort Study at the Norwegian Institute of Public Health)", og skal henviser til en artikkel fra hovedprosjektet som beskriver materiale og metode. Folkehelseinstituttet har ikke faglig ansvar for innholdet i publikasjoner fra eksterne forskere.

Kontrakt og datautlevering

Når søknaden er godkjent oversendes en kontrakt for underskrift. Kontrakten skal inneholde tittel på delprosjektet, navn på person og institusjon som er ansvarlig for delprosjektet, henvisning til problemstillingen det er gitt en bruksrettighet til, og informasjon om rettighetens tidsavgrensning. For biologisk materiale skal det inkluderes en instruksjon om tilbakeføring av analyseresultater. Etter at kontrakten er undertegnet vil det bli utlevert en datafil fra Folkehelseinstituttets utleveringsenhet i Bergen for prosjekter som ikke krever biologisk materiale. For prosjekter som skal benytte biologisk materiale, vil disse først bli utlevert fra biobanken i Oslo. Når laboratorieanalysene er inkludert i databasen i Bergen, vil en datafil bli utlevert derfra.

Vedlegg 4: Samtykkeerklæringer

Samtykke fra mor

Jeg har lest informasjonsbrosjyren om Den norske mor og barn undersøkelsen og er kjent med at opplysningene jeg gir vil bli behandlet strengt fortrolig. Jeg er informert om at undersøkelsen er vurdert av Regional komité 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 levekår
- at jeg gir en blodprøve og en urinprøve i svangerskapet og en blodprøve etter fødselen, og at det tas en blodprøve fra barnets navlesnor etter fødselen
- at blodprøvene/urinprøven fra meg, og blodprøven fra mitt barn lagres i en biobank på Nasjonalt folkehelseinstitutt. Prøvene blir aidentifisert og lagres med et prøvenummer. Blod/urinprøver skal kun benyttes til forskning i forbindelse med årsaker til sykdom, herunder samspill mellom arvelige faktorer og miljøpåvirkninger. Dette vil bli gjort i laboratorier i Norge og i andre land, etter at den aktuelle bruken av blodprøven er vurdert av Regional etisk komité og godkjent av Datatilsynet
- at resultatet fra ultralydundersøkelsen i svangerskapet blir stilt til rådighet for prosjektet
- at blodprøven som blir tatt av barnet til undersøkelse på Føllings sykdom kan stilles til disposisjon for prosjektet
- at det ikke meldes noen resultater tilbake til meg om min eller mitt barns helse, heller ikke resultater fra blodprøvene
- 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). Slike delprosjekter vil separat bli vurdert av Datatilsynet og Regional etisk komité. Deltakelse er frivillig, og er ikke nødvendig for videre deltakelse i hovedprosjektet
- 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 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
- at jeg på et hvilket som helst tidspunkt kan trekke meg fra videre deltakelse ved å skrive eller ringe til Den norske mor og Barn undersøkelsen. I tillegg kan jeg be om at innsamlede opplysninger og blodprøver blir slettet/destruert, uten å oppgi noen grunn.

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, korrekt adresse er:

SAMTYKKE FRA FAR

Jeg har lest informasjonsbrosjyren om Den norske mor og barn undersøkelsen og er kjent med at opplysningene jeg gir vil bli behandlet strengt fortrolig. Jeg er informert om at undersøkelsen er vurdert av Regional komité for medisinsk forskningsetikk og godkjent av Datatilsynet.

Deltakelse i Den norske mor og barn undersøkelsen innebærer følgende:

- at jeg fyller ut spørreskjema om min egen helse, livsstil og arbeidsmiljø
- at jeg gir en blodprøve ved ultralydundersøkelsen
- at blodprøven fra meg lagres i en biobank på Nasjonalt folkehelseinstitutt. Prøven blir avidentifisert og lagres med et prøvenummer. Blodprøven skal kun benyttes til forskning i forbindelse med årsaker til sykdom, herunder samspill mellom arvelige faktorer og miljøpåvirkninger. Dette vil bli gjort i laboratorier i Norge og i andre land, etter at den aktuelle bruken av blodprøven er vurdert av Regional etisk komité og godkjent av Datatilsynet
- at det ikke meldes noen resultater tilbake til meg om min helse, heller ikke resultater av blodprøven
- at opplysninger om meg 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). Slike delprosjekter vil separat bli vurdert av Datatilsynet og Regional etisk komité. Deltakelse er frivillig, og er ikke nødvendig for videre deltakelse i hovedprosjektet
- at det ikke er satt noen tidsbegrensning for hvor lenge opplysningene og blodprøven kan lagres
- at ingen opplysninger eller prøver stilles til rådighet for forskere uten at navn og fødselsnummer er fjernet
- at jeg på et hvilket som helst tidspunkt kan trekke meg fra videre deltakelse ved å skrive eller ringe til Den norske mor og barn undersøkelsen. I tillegg kan jeg be om at innsamlede opplysninger og blodprøve blir slettet/destruert, uten å oppgi noen grunn.

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

Navn: _____

Fødselsnr (11 sifre): _____

Adresse: _____

Partners navn: _____

Fødselsnr (11 sifre): _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Vedlegg 6: Spørreskjemaer

Se egen link.