

PROTOCOL

The Norwegian Influenza Cohort Study - NorFlu

Final version: February 12 2010/ Lill Trogstad / Siri Håberg /Per Magnus

Contents

Summary of protocol	3
Background.....	3
Specific research questions	
Influenza A (H1N1) infection	5
Antiviral medication.....	5
Vaccine against influenza A(H1N1).....	5
Design	6
Sample.....	6
Recruitment.....	6
Data collection.....	7
Data storage.....	8
Variables.....	8
Exposure variables.....	8
Outcome variables.....	9
Project organization.....	9
International collaboration.....	10
Funding.....	10
Ethical considerations.....	10
Researcher's access to data.....	11
Transfer of data.....	11
Project value.....	11
Potential harm.....	11
Conflicts of interest between researchers.....	12
Dissemination of results.....	12

Summary

The discovery of health effects after having had new influenza A (H1N1) infection as well as health effects after being subjected to preventive (vaccination) or therapeutic (anti-viral medication) efforts against the infection has three main parts. The first consists of linkages (RegFlu) between various registries that cover the whole population of Norway of almost 5 million people. The second is the administration of a questionnaire (MoBaFlu) to about 90,000 women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. The third is a pregnancy cohort that is planned to include roughly 4,000 women expected to give birth in four central hospitals in the period March-August 2010. This last project is called the Norwegian Influenza Cohort Study (NorFlu). NorFlu includes pregnant women recruited late in the second trimester of pregnancy who will be followed with their children for many years. Data is collected by questionnaires and registries, and biological specimens are taken after birth from the women and from the umbilical cord. The aims are to estimate associations between infection, vaccination and medication as exposures and various diseases and traits as outcomes. In this protocol we will only briefly mention RegFlu and MoBaFlu, but will give a detailed description of NorFlu.

Background

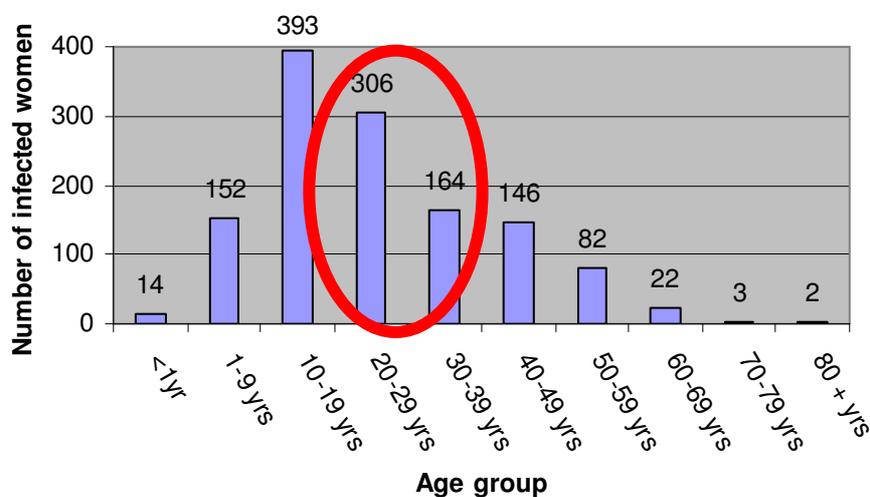
The new influenza A (H1N1) pandemic represents a potential risk to pregnant women and the fetus. Infection during pregnancy with this new virus has been associated with severe symptoms and hospitalization (1). During seasonal influenza outbreaks and previous pandemics, pregnant women have had increased morbidity and mortality (2, 3). A study of Australian and New Zealand intensive care units reported that 9 % of admissions due to Influenza A (H1N1) were otherwise healthy, pregnant women (4). Some influenza viruses have been found to cross the placental barrier (5). It has been speculated that influenza during pregnancy has adverse effects on the fetus and later health in children (6,7). However, results are conflicting (8), and it is reasonable to believe that genes as well as environmental factors might modify effects of infection. Carefully conducted cohort studies that can resolve these issues are lacking (9). An international expert meeting recently convened by the Centers for Disease Control and Prevention concluded there is an urgent need for improved information on the effects of influenza on the fetus and on the effectiveness, pharmacokinetics and safety of anti-influenza drugs during pregnancy (10). More research and better surveillance of the pregnant woman and her child is needed to develop better strategies for protection in later influenza epidemics. We need to know whether fetal health may be influenced by transmission of the influenza virus, by maternal immunological reactions during the infection, or by the maternal illness itself (prolonged fever, respiratory difficulties). Also, more knowledge on the effects of antiviral medication is needed. Vaccinations in pregnancy may also have beneficial effects on child morbidity in the first three years of life, reducing the occurrence of respiratory tract infections. Although influenza vaccines are regarded as safe, many pregnant women are cautious about the possible hazards of immunization, and improved surveillance of pregnant women may be of benefit for reducing unwarranted anxiety. Due to differences between women who are vaccinated and those who refuse vaccination, it is difficult to study the effects of influenza vaccines without detailed information about characteristics and other illnesses in the pregnant women (11).

The proportion of tested persons with confirmed new influenza A (H1N1) in Norway increased steadily in the autumn of 2009. By October 27th 2009, 2584 cases of influenza A (H1N1) had

been confirmed in Norway (www.msis.no), while an estimated 175 000 persons were likely to have or have had the disease. By week 42, 142 patients had been submitted to hospital care, 27 of these (19%) in intensive care units. As of October 28th, 13 persons had died from influenza A (H1N1). Vaccination started at approximately the same time (week 43). The disease severity spanned from very little symptoms to a life threatening condition. The proportion of infected persons that develop severe disease is not known.

Among the confirmed cases in Norway by October 27th, 1284 were women. As illustrated in figure 1, 470 of these (36%) were women between 20 and 40 years. The proportion of pregnant women among these is not known. One woman developed severe disease in pregnancy and died shortly after delivery.

Figure 1. Number of women with confirmed Influenza A (H1N1) in Norway, May 1st- October 27th, 2009. From www.msis.no



The swine flu epidemic in Norway had its peak in weeks 45-46 (November 2009). Perhaps 20-30 % of pregnant women were infected at this time, and it can be estimated that at least 50 % of women were vaccinated during the last three months of 2009. Vaccination was only recommended in the last two trimesters of pregnancy, however.

In many countries it is difficult to collect population based data for pregnant women and their children. Norway has an established system for registration of births and birth outcomes through the Medical Birth Registry of Norway (MBRN). In addition, Norway has several other national registries, such as the surveillance system for infectious diseases (MSIS), the vaccination registry, now including vaccination against the H1N1 pandemic variant (PANVAK/ SYSVAK), the Norwegian Prescription Database (NORPD), the Cause of Death Registry and the Norwegian Patient Registry (NPR).

Infection, use of antiviral medication and vaccination during pregnancy are not random processes. Therefore, associations between these events and adverse outcomes in childhood are likely to be confounded by other conditions, lifestyles, other exposures and socioeconomic factors. Linkage of these registries alone (RegFlu) is important to detect some types of side effects of vaccination and long term effects of infection. However, the validity of the registry

information can be questioned, and the registries do not contain sufficient amount of information on confounders. In addition, a number of outcomes such as language delay and cognitive abilities are non-existent in registries.

By including a questionnaire (MoBaFlu) in a large ongoing cohort study (The Norwegian Mother and Child Cohort Study - MoBa), consisting of 90,000 women, 70,000 men and their 107,000 children aged 1 to 10 years, a large amount of background information is available, and a long-term follow-up will be possible including the outcomes mentioned above. MoBa will contain sufficient confounder information, but will be hampered by imprecise information on actual exposure to the infection.

Faced with these shortcomings, a pregnancy cohort project (NorFlu), based on informed consent, where exposure can be more precisely defined through analysis of biological material and questionnaire responses, and where children can be followed with precise research questions, is needed. The knowledge gained may be of substantial value for an international audience. Information from RegFlu, MoBaFlu and NorFlu will supplement each other.

Of specific interest in this situation is the existing infrastructure for MoBa that is available at the Norwegian Institute of Public Health (NIPH) (www.fhi.no/morogbarn). We propose to use this infrastructure for NorFlu. We set forth the following research questions related to the current influenza pandemic:

Specific research questions

Influenza A (H1N1) infection

- To estimate the risks of pregnancy complications such as premature birth and perinatal morbidity in infected as compared to non-infected women,
- To study long-term health effects in infants and children exposed to maternal influenza in fetal life
- To study differences in severity of influenza disease in mothers and infants according to host factors (genes) and cofactors (other infections, nutritional factors)

Antiviral medication

- To study the effects of antiviral medication on prevalence and severity of maternal influenza, and respiratory disease in infants and children
- To estimate the risks of pregnancy complications and adverse birth outcomes after maternal use of antiviral medication
- To study long-term health effects in children after exposure to antiviral medication in utero

Vaccine against Influenza A (H1N1)

- To estimate the proportion of pregnant women receiving vaccination against Influenza A (H1N1) in pregnancy
- To estimate the occurrence of Influenza A (H1N1) in pregnancy in vaccinated and non-vaccinated women

- To estimate the risks of pregnancy complications and adverse birth outcomes in vaccinated as compared to non-vaccinated women
- To estimate the occurrence of Influenza A (N1H1) in infants born to vaccinated and non-vaccinated women
- To study long-term health effects in infants and children after maternal vaccination against Influenza A (H1N1) in pregnancy
- To study long-term health effects in infants and children after vaccination in childhood against Influenza A (H1N1)

Design

NorFlu is a pregnancy cohort study. Participation will be based on informed consent. The aim is to compare the incidence of disease/adverse outcome in a group of exposed women/children with a group that has not been exposed, while controlling for other factors which can confound the associations. Many of the subprojects will be based on the cohort design of the main project. When additional exposure data are required, or blood samples are being analyzed, the relevant design will be a nested case-control study. This involves identifying a sample of subjects that have developed the disease, and selecting controls that have not developed the disease, and measuring exposures in already collected blood samples for both groups. In addition, sub-cohorts with particular exposures can be followed in more detail, for instance with respect to clinical testing for neuro-psychological abilities.

Sample

The period of invitation to the study will be March 1st 2010 through August 2010. During this period, approximately 9000 pregnant women in Bergen and the Oslo area will be eligible for invitation to the study. If we assume a 50 % response rate, approximately 4500 women will participate. Appendix 1 shows the timelines of influenza exposure in pregnancy and expected time of birth. A sample of this size is sufficient for detecting a doubling of risk of reasonably common outcomes (that occur in at least 1 % of subjects) since the exposures (infection, vaccination and medication) are relatively frequent (Appendix 2).

Recruitment

Pregnant women will be recruited to the study in pregnancy week 27-35. The Regional Committee for Medical and Health Research Ethics has allowed the project access to names and addresses of pregnant women attending antenatal care (the routine ultrasound examination) at Birth Clinics. Electronic or manual lists of pregnant women will be transferred to the Data Collection Unit at the NIPH in Bergen. Eligible women will receive an invitation letter (Appendix 3) to the study prior to birth, starting March 1st 2010.

Participation is based on informed consent. The women and their partners will be informed in writing of the voluntary nature of the project prior to birth (information brochure including the statement of consent in Appendix 4), and of their right to withdraw from the project at any given time. They will also be informed that the main purpose of the project is to study causes of disease, and for this cohort in particular to study the effects of exposure to influenza A (H1N1), vaccine against influenza A(H1N1) (in Norway *Pandemrix*, Glaxo- Smith-Kline) and use of antiviral drugs on pregnancy outcome, maternal and child health and mortality. By reading the

information and signing the consent form, participants also agree to linkage of collected data to the Medical Birth Registry of Norway (MBRN) and other health and exposure registries (see below), and allow access to other blood samples and microbiologic samples taken in pregnancy or after birth from the mother or the child (including the routine screening blood samples for pregnant women, and the screening sample for phenylketonuria in the child (PKU)). For linkage to non-medical registries or to hospital records, specific allowances from the Regional Committee of Medical and Health Research Ethics must be applied for.

They are also informed that a new informed consent must be collected from them if subprojects that include clinical examinations or blood samples are introduced. Assuming that the follow up period becomes extended, an informed consent must be collected from the children when they are 16 years old.

Data collection

The data collection to this study will be almost identical to that of the MoBa study (see www.fhi.no/morogbarn).

Questionnaires

The women will complete 2 questionnaires during pregnancy and at intervals after birth (6, 18, 36 months, 5 and 7 years). The 2 questionnaires (appendix 5) are sent together with the letter of invitation, the information brochure and the statement of consent. In addition to background information on participating women, one of the pregnancy questionnaires will include information on health status and other exposures in pregnancy which may possibly alter the risk or severity of disease after exposure to the influenza virus, the vaccine or the antiviral medication. The other questionnaire will directly concern exposure to Influenza A (H1N1) virus and vaccine (Pandemrix) and antiviral medication.

Linkage to registries

The data set will routinely be linked to the Medical Birth Registry of Norway (MBRN) for information on pregnancy outcome and neonatal conditions. Also, linkage to the Norwegian Patient Registry (NPR), which is administered by the Norwegian Directorate of Health, will be performed on a regular basis. The NPR covers in-patient and out-patient hospital care. The registry covers mental health and somatic care, and includes activity and waiting lists. Data on the patient's age, sex and residence, hospital and department, diagnoses, medical and surgical procedures, dates of admission and discharge as well as date of procedure are included in the registry. Registry data will also provide information on exposures, for instance vaccination against influenza A (H1N1) (SYSVAK) or specific medications (NORPD) that may influence the outcome of interest. Hospital records may also be requested for additional information and verification of diagnoses and treatment.

Blood samples

Blood samples will be collected from the mother after birth as well as from the umbilical cord. The blood sample from the mother consists of 35 ml in 6 vials. Three of these are dedicated to the isolation of cells, one is a Tempus tube for collection of RNA, one is an EDTA tube for plasma and DNA extraction, while the last tube is for collection of serum. From the umbilical cord, one Tempus tube and an EDTA tube is collected. The processing of these samples is explained in Appendix 6.

Linkage to MoBa data

For women who already participate in MoBa, data from NorFlu and MoBa can be analyzed together. This will provide a unique opportunity to compare pregnancies exposed to influenza or vaccine with unexposed pregnancies.

Other blood samples

We will ask the participants' permission to (if needed) make use of blood samples that have been taken from mothers during pregnancy. Samples may have been collected for routine screening purposes or for diagnostic purposes. These samples may then be used for specific purposes in the study, for instance virus detection or antibody measurements in women who report having had influenza-symptoms in early pregnancy (prior to recruitment), or from the child in case of disease after birth.

Data storage

Person identifiable data (tracking system)

Women who agree to participate are registered in a data base containing name, personal identification number, a code number which corresponds to other files, information relating to when questionnaires or blood samples are sent and received, and whether reminders have been sent. No other information is stored in this database. All information about the father and child will be linked to the woman, who is the index person in the project (see Appendix 6).

Questionnaires

Data files that contain information from the questionnaires have code numbers. The code number, which is the same as the one in the person database, will only be used together with the national identification number in the event that links are to be made to other health registries or data is to be extracted for case-control studies. The questionnaire databases will be stored and checked at NIPH in Bergen (see www.fhi.no/morogbarn for details on questionnaires, and Appendix 6).

Research biobank

All blood samples in the NorFlu data collection will be sent to the central facility in Oslo and processed there. The aliquoted plasma samples will be frozen at -85°C and stored in freezers at the biobank (which also houses the MoBa blood samples) at the Norwegian Institute of Public Health. Extracted DNA will be stored at -25°C . A specially constructed data application will be used to locate the blood samples in the biobank (see Appendix 7).

Variables

Health Variables

A health variable is defined as one that describes or defines a health condition, either from the questionnaire, registry or blood sample. Normally these variables become effect variables in a cause-effect model, but they can also be exposure variables for other health variables. Many health variables will be collected from links to other health registries or as part of subprojects. We will in general collect the same variables that have been collected in MoBa, see www.fhi.no/morogbarn. For the extended purpose of NorFlu, the following variables have been added:

Exposure variables

1. Reported exposure (questionnaire)
 - a. Influenza A (H1N1)
 - b. Influenza A (H1N1) vaccine
 - c. Antiviral medication
2. Biological exposure
 - a. Influenza A (H1N1) confirmed by virus detection methods (MSIS)
 - b. Antibodies against Influenza A (H1N1) in non-vaccinated persons (serology) (MSIS)
 - c. Genotypes associated with severe disease outcomes or varying effects of vaccines or medications
3. Registerbased exposures
 - a. Vaccination against Influenza A (H1N1) as reported to SYSVAK
 - i. Immunological response
 - b. Antiviral medication as recorded in NORPD

Outcome variables

The main endpoints to be studied are

1. Influenza A (H1N1) infection (MSIS)
2. Adverse pregnancy outcomes (MBRN)
3. Maternal health outcomes (questionnaires, NPR, MBRN, Cause of Death Registry)
4. Health outcomes in newborn, infants and children (MBRN, NPR, Cause of Death Registry) such as
 - a. Congenital malformations
 - b. Chronic diseases
 - c. Developmental disorders
 - d. Susceptibility to infections or autoimmune diseases in childhood

However, a large number of other specific research questions may also be addressed.

Confounders and effect-modifiers

A number of potential confounders and effect-modifiers may be collected from the questionnaires and from links to other health registries, such as

1. Preexisting diseases
2. Factors related to the pregnancy
3. Factors related to the perinatal period
4. Socioeconomic factors
5. Lifestyle factors
6. Genetic factors

Other variables

The questionnaires also include a number of other variables that are not exposure or health variables. Some of these will be used to correct for potential confounding, while others may be modifiers of effects.

Project organization

This project is a collaboration between NIPH (specifically the Division of Epidemiology, the Division of Mental Health and the Division of Infectious Disease Control), The South-Eastern

Regional Health Authority and The Western Regional Health Authority. The collaboration is regulated by a contract. A steering group with members from all three parties is being set up. A management group at the NIPH runs the data-collection procedures. The project leader is Per Magnus, who is head of the Division of Epidemiology. A group of researchers is being set up with members from NIPH and the Health Authorities to stimulate research. Subprojects must be specified with precise research questions using the same principles as for MoBa (see guidelines for access to data in www.fhi.no/morogbarn). Researchers at the Health Authorities or NIPH will not have to pay for data deliveries.

International collaboration

There is an already established network of international researchers and collaborating groups at NIPH, and this study is of interest for several institutions in the USA. Collaborators will come from several institutions. So far, there is an interest from Rachel Miller at the Columbia University Medical Center in New York who is submitting a pilot proposal to the NIH entitled: "Prenatal influenza vaccination, fetal immunological and epigenetic responses, and clinical efficacy in children" Also, Stephanie London at the Epidemiology branch of the National Institute for Environmental Health Sciences has expressed an interest in collaborating closely in this study. Collaborators within other European countries, and in particular the Nordic countries is also warranted. This study may provide answers to questions important to the world community, and we believe it will be of great interest to international collaborators since most countries lack the infrastructure to set up similar studies.

Funding

Funding is being sought from the Ministry of Health, the Norwegian Research Council as well as from the funding agencies abroad.

Ethical considerations

The project involves collecting sensitive personal information. Much effort has already been, and will continue to be, expended on ensuring that third parties cannot link data from the project to a specific name. We require participants to state name, address and personal identification number for two reasons. Firstly, so we can communicate with participants during data collection and secondly, so we can link data to external data sources, such as hospital records. Data from the questionnaires and blood samples will be stored with a linkable code number. The code number and personal identification number will only be linked when required in the course of data collection, and later when links to other databases are made. All the data made available to researchers (internal and external) will be personal health data from which the name, personal identity number and other characteristics serving to identify a person have been removed, so that the data can no longer be linked to a natural person. In other words, identification will be possible using the code number, but not directly to the person who has provided that information. As a general rule, the results from analyses of blood samples will be transferred back to the central database so that others can utilize them, but this can be evaluated in each individual case. The consent form, the information letter and the information brochure will give details regarding the scope of the study and consequences of participation. Later, newsletters and dedicated web pages will keep participants informed. Children will be informed personally about the study when they are 15 years. They will be asked to give consent to continue in the study when they are 18.

While rights and obligations have not been negotiated, the consent form in many ways resembles a contract, whereby participants agree to donate biological material and information about themselves. In exchange a guarantee is given that the researchers will use the material to study the causes of disease. This involves a fundamental trust on the part of the participants; it will be unethical on the part of the researchers not to utilize the material in the manner intended, or to use it for other purposes. New subprojects, which require active participation (completion of new questionnaires, clinical investigations, evaluation of exposure or new biological samples) beyond what is explicitly stated in the signed consent form, will require new consent. Participants on subprojects must also give permission that data will be channeled into the main project.

Researcher's access to data

Researchers can apply for access to data. Any delivery of data will be considered as a sub-project of NorFlu. For each sub-project, a contract will be written between the Norwegian Institute of Public Health and the researcher. All sub-projects who use NorFlu data need a defined scientific manager or institution responsible for the legal obligations. All sub-projects must also have a principal investigator with scientific responsibility for the project. A contract gives the right to study one or more hypothesis for a defined limited period of time. Identifiable NorFlu data can only be submitted to institutes outside the EU/EEA after signing Safe Harbour agreement or other equivalent documents. Researchers of each sub-project are responsible for acquiring all necessary licenses, such as license from the Regional Committee for Medical Research Ethics (REK).

Transfer of new data into the main database

If a sub-project requires data not foreseen in the main protocol new informed consent should be obtained from the participants. The consent should also include access to transfer new data into the main database.

Transferring of data from sub-projects to the main database will be done in agreement with the research institute and after the completion of the sub-project.

Results from analyses of blood- and urine-samples from the sub-projects will also be transferred to the main database for other projects to utilize them.

Project value

The main purpose of the project is to investigate the effects of influenza, vaccines and antiviral medication on pregnancy outcome and health for mother and child by collecting a broad array of exposures and health outcomes. The present state of knowledge on the effects of the pandemic is limited and we believe that NorFlu will make an important international contribution. More knowledge may lead to effective interventions and preventive measures, reveal mechanisms that influence disease processes and lead to new treatment forms. It is also important to disprove false theories regarding the cause and consequences of disease and investigate factors associated with good health and absence of disease- both in a short term and a long term perspective.

Potential Harm

No interventions will be undertaken in connection with the project, in the sense that conditions resulting in an exposure will not be wittingly modified in order to prevent disease. Participants will not receive the results of blood tests, or other information about themselves, that they are not already aware of. However, they can have full access to all information about themselves if

required. Should new therapeutic interventions become available that may help subjects who are in need of such treatment, special obligations may arise, that will be negotiated with the regional ethics committee before any decisions are made. Participants can be recruited to new sub-projects on the basis of disease information or pregnancy outcomes about which they are already informed (e.g. congenital abnormalities) or based on geographical location, child's date of birth etc.

Conflicts of interest between researchers

The study is a national resource that will be available to all bona fide researchers with a legitimate request for data. If different research groups have similar study aims and wish to use the same data, then flexibility will be encouraged and collaboration sought. The leader group's decision will be final in such matters.

Dissemination of results

Publications will be made according to further guidelines. Norwegian public health risk evaluations and advice will be given according to the existent guidelines.

Approval by The Regional Committee for Medicine and Health Research Ethics (REK)

In November 2009, approval was sought from REK, and was granted 22.12.2009 (Appendix 8).

References

- 1: Jamieson DJ et al, H1N1 2009 Influenza virus infection during pregnancy in the USA, *Lancet* Jul 2009
- 2: Dodds L et al, Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007
- 3: Freeman DW et al, Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959
- 4: The ANZIC Influenza Investigators, Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *NEJM* 2009, Oct 19
- 5: Yawn DH et al, Transplacental transfer of influenza virus. *JAMA* 1971
- 6: Mednick SA et al, Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988
- 7: Eriksen W et al, Register data suggest lower intelligence in men born the year after flu pandemic. *Ann of Neurology* 2009
- 8: Morgan V et al, Influenza epidemics and incidence of schizophrenia, affective disorders and mental retardation in Western Australia: no evidence of a major effect. *Schizophr Res* 1997
- 9: Mangtani P et al, Pandemic H1N1 infection in pregnant women in the USA. *Lancet*. 2009 Aug
- 10: Rasmussen SA, et al Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group., Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am J Public Health*. 2009 Oct

11: Fireman B et al, Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol.* 2009 Sep 1;170(5):650-6. Epub 2009 Jul 22

Appendix 1

NorFlu

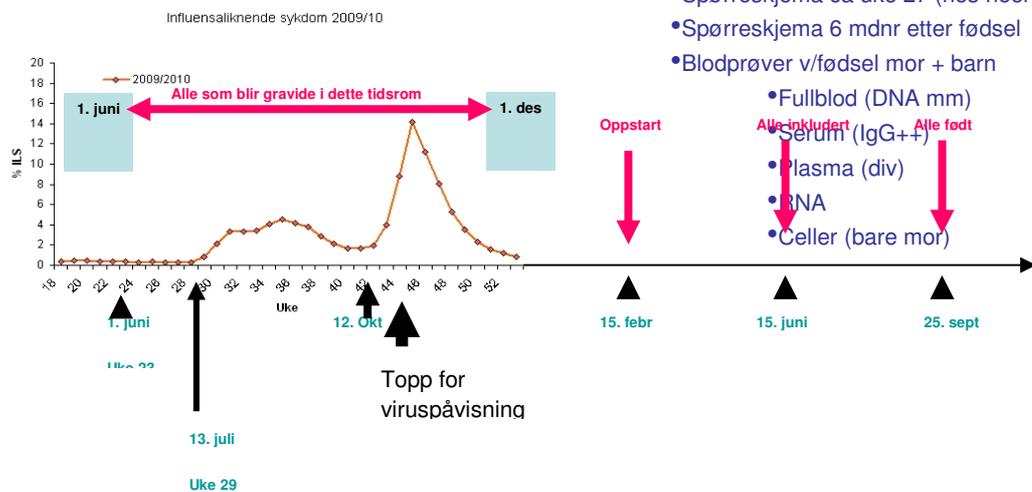
Helse SØ, Helse V, FHI

Inklusjon: Ullevål, Rikshospitalet, Haukeland, Bærum

Alle med SM 1 juni – 1 desember

Fødsler fra 1 mars – 24 september (n=8400)

Med 50% oppslutning – 4000 deltagere



Appendix 2

Power calculations

Calculations are based on a sample size of 4000 included women and their offspring.

We assume that around 50% of pregnant women will be vaccinated against H1N1, and that around 10% of vaccinated women will have had H1N1, and around 30% of unvaccinated pregnant women will have had H1N1. These estimates result in around 20% of all participants to have had H1N1.

Effects of H1N1 influenza on outcomes in women and children

Outcomes could be either pregnancy or birth related or later health outcomes in children. Examples are outcomes with prevalence of 5% or 1%.

Example 1: Effect of influenza exposure during pregnancy on ADHD in children.

The prevalence of ADHD is around 5%. With 4 000 participants we will be able to find an association with a relative risk of $RR \geq 1.60$, 95% CI (1.06 , 2.43) for ADHD if exposed to H1N1 in pregnancy.

Example 2: Effect of influenza exposure during pregnancy on risk of schizophrenia

The prevalence of schizophrenia is about 1 %. With 4000 participants we will be able to detect an association with a RR of 2.77 or above (95 % CI: 1.02 -7.54).

Appendix 3

Letter of invitation

Bergen, 20. oktober 2011

Forespørsel om deltakelse i Den norske influensundersøkelsen (NorFlu).

I siste halvdel av 2009 var verden opptatt av svineinfluensaen. Mange gravide ble syke, og mange fulgte også helsemyndighetenes råd om å la seg vaksinere. Folkehelseinstituttet mener det er en viktig oppgave å øke kunnskapen om virkninger av sykdommen og av vaksineringsen. For å forstå helsekonsekvensene av epidemien bedre spør vi deg som er gravid om å delta i NorFlu. Det er viktig at også kvinner som ikke har vært syke deltar. Dette vil gi oss best mulig sammenligningsgrunnlag.

Vi har fått tillatelse fra den regionale komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk til å innhente navn og adresse på kvinner som har vært til den rutinemessige ultralydundersøkelsen i 17.-19. svangerskapsuke og skal føde på Haukeland universitetssykehus eller ett av tre sykehus i Oslo-området. Hvis du ikke lenger er gravid, er vi lei for at du har fått denne henvendelsen og ber deg se bort fra den.

I den vedlagte brosjyren forklarer vi hva det innebærer å delta i undersøkelsen. Hvis du ønsker å delta ber vi deg om å undertegne og sende inn vedlagte samtykkeerklæring så snart som mulig. Spørreskjemaene fylles ut og sendes i svarkonvolutt. Den røde lappen på spørreskjemaet skal du levere til jordmor på sykehuset når du skal føde. Der vil det bli tatt en blodprøve fra deg og en blodprøve fra den avklipte navlesnoren. Du kan lese mer om studien på vår nettside: <http://www.fhi.no/norflu>.



Per Magnus
Prosjektleder, professor dr.med.
per.magnus@fhi.no

Spørsmål kan rettes til:

Patricia Schreuder
Enhetsleder
tlf 53 20 40 40
xxxxxxx

Jorid Eide
Prosjektrådgiver, jordmor
tlf 21 07 82 07
jorid.eide@fhi.no

Appendix 4

Information Brochure



KONTAKTINFORMASJON

For nærmere opplysninger, se www.fhi.no/norflu. Deltakere vil jevnlig motta nyhetsbrev på e-post. Spørsmål kan rettes til NorFlu på telefon 53 20 40 40 eller på e-post norflu@fhi.no.

KOPI AV SAMTYKKEERKLÆRINGEN



Den norske influensaundersøkelsen (NorFlu) Samtykkeerklæring

Jeg samtykker i at jeg og mitt barn deltar i undersøkelsen slik det er beskrevet i informasjonsbrosjyren.

Jeg er kjent med at opplysningene (personopplysninger, spørreskjema- og blodprøve- og opplysninger fra andre registre) vil bli behandlet strengt fortrolig og at jeg kan trekke meg når som helst fra undersøkelsen.

Navn: _____

Fødselsnummer (11 sifre): _____

Dato: _____

Signatur

Kontaktinformasjon:

Mobiletelefonnr.: _____

E-postadresse (skriv tydelig, gjerne blokkbokstaver):
_____@_____

Ønsker du å være med i undersøkelsen må du sende inn samtykkeerklæringen og skjemaene så raskt som mulig. Når du mottar svarbrevkollaten, sendt til: Folkehelseinstituttet, Den norske influensaundersøkelsen, Kalfarveien 31, 5018 Bergen.



Den norske influensaundersøkelsen (NorFlu)



INFORMASJON OM

Den norske influensaundersøkelsen (NorFlu)

Den Norske influensaundersøkelsen er et forskningsprosjekt om konsekvensene av svineinfluensa i svangerskapet. Vi ønsker nå å spørre gravide kvinner i Bergen og Oslo-området om de vil være deltakere i prosjektet. Vi ønsker å følge helseforhold og sykdomsforekomst hos kvinnene og deres barn i lang tid fremover.

NorFlu gjennomføres av Folkehelseinstituttet i samarbeid med Helse Sør-Øst og Helse Vest. NorFlu er godkjent av den regionale komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.



INFORMASJON OM DEN NORSKE INFLUENSAUNDERSØKELSEN (NORFLU)

BAKGRUNN

I månedene oktober, november og desember i 2009 var det en bølge av svineinfluensa i Norge. Heldigvis ble influensen mindre alvorlig enn fryktet. Men mange unge mennesker og mange gravide kvinner var syke. Svineinfluensa skyldes et nytt virus. Det er viktig å finne ut om dette viruset kan påvirke svangerskapet og fosteret på noen måte.

Hensikten med NorFlu er derfor å finne ut hvordan influensa i svangerskapet virker inn på den gravides helse og barnets utvikling. I utgangspunktet har vi ikke noen holdepunkter for at sykdommen har hatt noen særlig påvirkning. For å få den nødvendige kunnskapen ønsker vi å samle spørreskjemaopplysninger og blodprøver fra flere tusen gravide kvinner.

Det er viktig at både de som har hatt influensa og de som ikke har hatt sykdommen er med i undersøkelsen. Fordi noen har vært smittet med viruset uten å ha hatt noen plager av det, må vi ta blodprøver for å kunne være sikre på at de ikke har hatt infeksjonen. Vi er også interessert i å se på betydningen av å ha blitt vaksinert i svangerskapet, og vi er opptatt av hva det kan ha betydning å bruke medikamenter mot svineinfluensa.

HVORDAN HAR VI FÅTT TILGANG PÅ DITT NAVN OG DIN ADRESSE?

Folkhelseinstituttet har søkt den regionale komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk om å få sende en forespørsel om deltakelse i NorFlu til gravide kvinner. Vi har fått tillatelse til

(fritak fra taushetsplikt) til å innhente lister med navn og adresser for kvinner som skal til den rutinemessige ultralydundersøkelsen i svangerskapet ved noen sentrale sykehus i Bergen og Oslo-området. På grunn av begrensede ressurser har vi ikke hatt anledning til å sende forespørselen til gravide kvinner i andre områder.

Selv om du sender inn samtykkeerklæringen, kan du når som helst, og uten grunn trekke samtykket tilbake ved henvendelse til oss. Se kontaktinformasjon bakerst.

DET ER FRIVILLIG Å DELTA
Det er viktig at du tenker gjennom om du vil delta. Deltakelsen er frivillig. Du har rett til innsyn i alle helseopplysninger som er registrert om deg selv og du har rett til å få korrigert eventuelle feil. Deltakerne som trekker seg fra undersøkelsen, kan kreve å få slettet innsamlende opplysninger og kan bestemme at biologiske prøver ikke skal brukes til videre forskning. Du behøver ikke å oppgi noen grunn for å trekke deg fra undersøkelsen.

HVA INNEBÆRER DET Å DELTA I NORFLU?

For å delta må du undertegne og sende inn den vedlagte samtykkeerklæringen. Samtykkeerklæringen må være undertegnet for vi kan ta blodprøver av deg etter fødselen. Samtykket gjelder deg selv og barnet (eller barna hvis det er flere enn ett) fram til det er 16 år. Det er dag ikke avklart hvor lenge undersøkelsen skal pågå. Når barnet er 16 år skal det gi sitt selvstendige samtykke til en eventuell videre deltakelse.

Spørreskjemaer

Vi ber deg fylle ut de vedlagte spørreskjemaene om influensa, levekår og helse og sende dem tilbake til oss så snart som mulig. Etter fødselen ønsker vi å følge deg og barnet ditt flere år framover. Foreløpig er det planlagt spørreskjema når barnet er 6 måneder, 18 måneder, 3, 5 og 7 år. Din adresse vil jevnlig bli oppdatert ved hjelp av Folkeregistret.

Blodprøver

På fødeavdelingen ber vi om at helsepersonellet kan få ta en blodprøve av deg etter at du har født, og en blodprøve fra navlesnoeren etter at den er skilt fra barnet. Dette innebærer ikke ubehag for barnet. Det kan også bli aktuelt å benytte blod fra andre prøver som blir tatt i svangerskapet og av den såkalte Føllings prøve som rutinemessig blir tatt av barnet noen dager etter fødselen.

Helseregistre

Ditt samtykke innebærer at NorFlu kan innhente opplysninger om deg og barnet ditt fra Medisinsk fødselsregister. Det kan også innhentes opplysninger fra andre registre som Meldesystem for infeksjonssykdommer, Nasjonalt vaksinasjonsregister, Norsk pasientregister, Krefregisteret, Daddarsaksregisteret og Reseptregisteret. Dersom du er deltaker i Den norske mor og barn - undersøkelsen (MoBa) kan det også hentes opplysninger derfra. I hvilken grad det faktisk blir innhentet opplysninger fra disse registerene avhenger av hvilke helseforhold det blir aktuelt å studere.

Dersom det skal innhentes opplysninger fra sykehusjournaler, registre i Statistisk sentralbyrå eller trygde-

registre må prosjektet ha en spesifikk ny godkjenning fra den regionale komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk i hvert enkelt tilfelle.

Delprosjekter

Du kan bli spurt om å være med i delprosjekter som innebærer innsamling av nye opplysninger direkte fra deg selv eller barnet. Slike undersøkelser vil kreve et nytt samtykke og ny godkjenning fra den regionale komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. En eventuell deltakelse i delprosjekter er naturligvis også helt frivillig.

HVA SKJER MED BLODPRØVENE OG OPPLYSNINGENE?

Blodprøvene blir lagret i en biobank ved Folkehelseinstituttet. Når prøvene ankommer biobanken, blir de overført til rør som kun er påført et kodenummer. Videre behandling, inkludert analyse og oppbevaring av analyseresultater vil foregå i aidentifisert form. Per Magnus, som er divisjonsdirektør ved Folkehelseinstituttet, er ansvarlig for lagring og bruk av blodprøvene.

Opplysningene fra spørreskjemaene lagres på tilsvarende vis uten navn eller fødselsnummer. Opplysninger fra spørreskjemaer og eventuelle andre kilder blir analysert av forskere i aidentifisert form. Et kodenummer knytter deltakeren til opplysningene gjennom en koblingsnøkkel. Denne nøkkelen oppbevares adskilt fra resten av materialet, og bare noen få autoriserte prosjektmedarbeider har tilgang til den. Det er ikke satt noen tidsbegrensning for hvor lenge opplysningene og blodprøvene kan lagres.

HVA SKAL HELSE-OPPLYSNINGENE BRUKES TIL?

Blodprøvene og opplysningene vil utelukkende bli benyttet til forskning i samsvar med godkjenning fra den regionale komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Forskningen vil først og fremst knyttes til influensa og gravide, effekter av vaksinasjon og medikamentell behandling, men vil også belyse hvordan anvelige disposisjon, smitteforhold og andre miljøfaktorer kan påvirke fysisk og psykisk helse.

Bare aidentifisert materiale vil bli gjort tilgjengelig for forskerne. Det vil heller ikke være mulig å identifisere deltakerne i NorFlu når resultatene publiseres.

Forskere ved Folkehelseinstituttet vil i samarbeid med andre forskere i Norge og utlandet analysere helseopplysningene og de biologiske prøvene. Det kan også bli aktuelt å sende aidentifiserte opplysninger og blodprøver til disse samarbeidspartnerne. Dette forutsetter i hvert enkelt tilfelle godkjenning fra den regionale komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, og reguleres av helseforskningsloven. NorFlus nettside vil inneholde informasjon om eventuelle prosjekter med samarbeidspartnere i utlandet, se www.fhi.no/norflu

HVA FÅR DU IGJEN FOR Å DELTA?

Deltakerne i NorFlu bidrar til å øke kunnskapen om helseforhold hos mor og barn, med hovedvekt på influensa og vaksinasjon i svangerskapet. Denne kunnskapen vil komme gravide og barn til gode i fremtiden, både i Norge og i andre land.

Deltakerne vil jevnlig motta nyhetsbrev fra studien. I nyhetsbrevet får man en oppdatering om hva som skjer og nye forskningsresultater.

HVORDAN DELTA I NORFLU?

I tillegg til å sende inn samtykkeerklæringen og spørreskjemaer må du ta av den røde lappen på første side av et av spørreskjemaene og feste det på helsekortet ditt. På den måten vil jordmoren på sykehuset du føder få vite at du er med i NorFlu, slik at det blir det tatt blodprøver.

Oppdatert informasjon om studien finnes på nettsiden, www.fhi.no/norflu. Deltakerne kan også ta direkte kontakt ved spørsmål (se kontaktinformasjon).

Appendix 5

Questionnaire



+

Spørreskjema om influensa og vaksiner

+

Skjemaet skal leses av en maskin. Derfor er det viktig å bruke blå eller sort kulepenn og skrive tydelig.

- I de små avkrysningsboksene setter du et kryss for det svaret som du mener passer best, slik:
- Hvis du mener at du har satt kryss i feil boks, kan du rette det ved å fylle boksen helt, slik:
- Tallboksene har to eller flere ruter. Når du skriver et ett-sifret tall, bruker du den høyre ruten. *Eksempel: 5 skrives slik*

	5
--	---

Oppgi dag, måned og år for utfylling av skjemaet

--	--

--	--

--	--	--	--

(skriv årstall med 4 tall, f.eks. 2010)

dag

måned

år

Når har du ultralydtermin:

--	--

--	--

--	--	--	--

dag

måned

år

Hvilken svangerskapsuke er du i nå?

--	--

uke

Om influensasykdom

1. Har du i løpet av de siste 12 månedene hatt svineinfluensa eller annen influensalignende sykdom?

Nei Ja Vet ikke

Hvis 'nei' gå til til **spm. 14**

2. Når var du syk? (oppgi hvilken måned og år for hver gang)

Måned

--	--

År

--	--	--	--

Måned

--	--

År

--	--	--	--

3. Oppsøkte du lege?

Nei Ja

4. Hvis ja,

Nei Ja Vet ikke

Ble det tatt nese- eller halsprøve av deg?

Ble det tatt blodprøve av deg?

5. Bekreftet prøven(e) at du hadde:

Nei Ja Vet ikke

Svineinfluensa

Vanlig influensa

6. Hvor syk følte du deg?

- Nesten ikke syk
- Ganske syk, lå i flere dager
- Veldig syk

+

7. Ble du innlagt på sykehus?

Nei Ja

Hvis ja, hvilket sykehus?

8. Når ble du innlagt på sykehus? (Oppgi dato i måned og år.)

Måned

--	--

 År

--	--	--	--

9. Hvor lenge følte du deg syk?

- 0-2 dager
- 3-5 dager
- Mer enn 5, antall dager:

--	--
- Vet ikke

+

10. Hvis du var syk, hvilke symptomer eller komplikasjoner hadde du?

(Du kan krysse av for flere symptomer)

	+	Nei	Ja	Hvis ja, antall dager med symptomer		
				0-2 dager	3-5 dager	Mer enn 5 dager
1. Hodepine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Tett i nesa/ rennende nese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Vondt i halsen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Hoste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Tung i pusten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Brystmerter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Feber under 39.0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Feber på 39.0 eller høyere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Feber (ikke målt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Feberkramper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Andre kramper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Leddsmerter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Muskelsmerter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Oppkast, diare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ørebetennelse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Lungebetennelse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Annet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Beskriv _____

11. Var du gravid mens du hadde svineinfluensa/ influensa?

 Nei Ja, i svangerskapssuke

+

+

12. Hvis du var gravid da du hadde svineinfluensa/ influensa opplevde du noe av følgende mens du var syk?

	Nei	Ja	Hvis ja, antall dager med symptomer			Hvis ja, oppsøkte du lege eller jordmor	
			0-2	3-5	Mer enn 5	Nei	Ja
Kynnere (falske rier)							
- som før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- mer enn før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- mindre enn før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aktivitet/sparking hos barnet							
- som før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- mer enn før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- mindre enn før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Beskriv _____

+

13. Opplevde du utmattelse etter svineinfluensa/ influensa?

 Nei Ja, antall uker Ja, er fortsatt utmattet Vet ikke

+

14. Har du en eller flere av følgende sykdommer/tilstander?

	Nei	Ja
1. Astma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Diabetes 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Diabetes 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Annen lungesykdom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Alvorlig overvekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Hjerte/kar sykdom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Nyresykdom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Nedsatt immunforsvar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Annen sykdom, beskriv _____

15. Har noen i din husstand hatt svineinfluensa/ influensa de siste 12 månedene?

Nei

Ja Hvis ja, hvem

Ektefelle/partner

Barn

Andre

Hvis ja, var du gravid da?

Nei

Ja, i svangerskapsuke

Vet ikke

16. Hvor bekymret er du for at svineinfluensa/influensa kan være farlig for deg eller barnet i magen?

Svært lite bekymret Svært bekymret

Om bruk av medisiner

17. Har du brukt/bruker du medisiner i svangerskapet?

Nei Ja

18. Hvis ja, oppgi navn på medisin og om den brukes fast eller ved behov.

	Brukes fast	Brukes ved behov
Medisin 1 _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medisin 2 _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medisin 3 _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medisin 4 _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. Har du brukt medisiner mot influensa i løpet av de siste 12 måneder?

Nei Ja

20. Hvis ja, hvilken type medisin brukte du, og var du gravid da du brukte medisinen?

	Antall dager brukt			Var du gravid da du brukte medisinen?		
	1-5	5-10	mer enn 10	Nei	Ja	Svangerskapsuke
Tamiflu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Relenza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Febersenkende medisiner:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Navn på medisin _____						
Antibiotika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Navn på medisin _____						
Annen medisin på resept:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Navn på medisin _____						
Annen medisin uten resept:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Navn på medisin _____						

21. Ble medisinen brukt fordi du var syk, eller for å forebygge sykdom?

Fordi jeg hadde svineinfluensa/ influensa

Forebyggende

22. Opplevde du bivirkninger av medisinen?

Nei Ja Vet ikke

Hvis ja, beskriv hvilke:

Om svineinfluensavaksine og andre vaksiner

23. Er du vaksinert mot svineinfluensa?

Nei Ja Vet ikke

+

Hvis nei, kryss av for hvorfor ikke? (Du kan sette flere kryss.)

Hvis ja, kryss av for hvorfor? (Du kan sette flere kryss.)

Fordi jeg er gravid

Redd for bivirkninger

Ønsker å ha et naturlig immunforsvar

Det var uenighet blant ekspertene om vaksinen

Helsepersonell frarådet vaksine

Ikke tillit til vaksinen

Prinsipielt motstander av vaksiner

Har hatt svineinfluensa

Tror ikke svineinfluensa er så farlig for meg

Annet, beskriv _____

Fordi svineinfluensa kan være en alvorlig sykdom

Fordi jeg ville beskytte barnet i magen

Fordi helsepersonell ga meg råd om å bli vaksinert

Fordi jeg er i en av risikogruppene for svineinfluensa

På grunn av mitt arbeid

Så jeg ikke skulle smitte min familie eller venner med svineinfluensa

Det ble arrangert en vaksinasjonsdag

Annet, beskriv _____

+

24. Hvor enig er du i at du har fått god informasjon om vaksinen mot svineinfluensa?

Helt uenig Helt enig

+

25. Hvor bekymret er du for at vaksinen kan være farlig for deg eller barnet i magen?

Svært lite bekymret Svært bekymret

Hvis du ikke har fått vaksine mot svineinfluensa, gå til spm. 35

26. Hvis du har fått vaksinen mot svineinfluensa, var du gravid da du fikk den?

Nei

Ja, i svangerskapsuke

Vet ikke

+

27. Hvis du var gravid da du fikk vaksinen mot svineinfluensa opplevde du noe av de følgende etter at du ble vaksinert?

+		Nei	Ja	Hvis ja, antall dager med symptomer			Hvis ja, oppsøkte du lege eller jordmor	
				0-2	3-5	Mer enn 5	Nei	Ja
	Kynnere (falske rier)							
	- som før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- mer enn før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- mindre enn før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aktivitet/sparking hos barnet							
	- som før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- mer enn før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- mindre enn før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Annet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Beskriv _____							

28. Hvis du har fått svineinfluensavaksinen, fikk du bivirkninger?

Nei Ja Vet ikke

+

29. Hvis ja, hvor lenge etter vaksinasjonen startet bivirkning(e)?

- Før 30 minutter
 30 minutter -12 timer
 13 – 24 timer
 1 – 3 døgn
 Etter 3 døgn
 Vet ikke

+

30. Hvis du fikk bivirkninger av svineinfluensavaksinen, hva slags bivirkning(er) var det, og hvor lenge varte det?

(Du kan krysse av for flere bivirkninger.)

	Antall dager med bivirkninger		
	0-2 dager	3-5 dager	Mer enn 5 dager
1. Smerter, hevelse i armen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Feber	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Hodepine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Utslett andre steder på kroppen enn rundt stikkstedet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kvalme, oppkast	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Influensafølelse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Allergisk reaksjon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Anafylaktisk reaksjon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Andre bivirkninger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

beskriv _____

31. Opplevde du utmattelse etter vaksinen?

- Nei
 Ja, antall uker
 Ja, er fortsatt utmattet

+

32. Kontaktet du lege på grunn av bivirkningene?

- Nei
 Ja

33. Ble du lagt inn på sykehus på grunn av bivirkningene?

- Nei
 Ja

34. Hvis ja, hvilket sykehus

35. Har du fått vaksine mot vanlig influensa i løpet av de siste 12 månedene?

Nei Ja Vet ikke

+

36. Har du fått andre vaksiner i løpet av de siste 12 månedene?

Nei Ja

37. Hvis ja, hvilke(n) vaksine(r)

38. Er du allergisk mot egg?

- Nei
 Ja, lett allergi
 Ja, alvorlig allergi
 Har hatt allergisk sjokk (anafylaktisk reaksjon)
 Vet ikke

+

39. Har du annen allergi?

Nei Ja

40. Hvis ja, hva slags allergi har du?

- Pollenallergi/hoysnue
 Dyrehårsallergi
 Matvareallergi
 Annet, beskriv _____

41. Har du noen gang hatt allergisk sjokk (anafylaktisk reaksjon)?

Nei Ja Vet ikke

42. Har du i de siste 3 måneder før svangerskapet eller i dette svangerskapet hatt perioder som var preget av følgende:

+			Hvis ja			
	Nei	Ja	I siste 3 måneder før svangerskapet	I dette svangerskapet 0-12	13-24	25+
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

+

+

Kommentarer

Har du husket å fylle ut dato for utfylling av skjema på side 1?

Tusen takk for hjelpen.

+

+

Den norske influensaundersøkelsen



+

Spørreskjema om svangerskap og helse

+

Skjemaet skal leses av en maskin. Derfor er det viktig å bruke blå eller sort kulepenn og skrive tydelig.

- I de små avkrysningsboksene setter du et kryss for det svaret som du mener passer best, slik:
- Hvis du mener at du har satt kryss i feil boks, kan du rette det ved å fylle boksen helt, slik:
- Tallboksene har to eller flere ruter. Når du skriver et ett-sifret tall, bruker du den høyre ruten. Eksempel: 5 skrives slik

Oppgi dag, måned og år for utfylling av skjemaet

dag

måned

år

(skriv årstall med 4 tall, f.eks. 2010)

Om dette svangerskapet

1. Oppgi datoen for første blødningsdag i din siste menstruasjon

dag

måned

år

2. Hvor mye veide du da du ble gravid, og hvor mye veier du nå (i hele kg)?

Da jeg ble gravid: kg Nå: kg

3. Hvor høy er du?

cm

+

4. Hvor høy (ca.) er barnets far?

cm

5. Hvor mye (ca.) veier barnets far (i hele kg)?

kg

6. Hva var blodtrykket ditt ved første svangerskapskontroll? (Se i helsekortet ditt)

/

Eks. 150 / 95

7. Har jordmor eller lege sagt på svangerskapskontroll at du har/har hatt høyt blodtrykk i dette svangerskapet?

- Nei
 Ja

+

8. Hvis ja, hvor høyt var det på det høyeste i dette svangerskapet? (Se i helsekortet ditt)

/

Eks. 150 / 95

9. Har du hatt blødninger fra skjeden i løpet av dette svangerskapet?

- Nei
 Ja

10. Hvis ja, kryss av for når du hadde blødninger og om du oppsøkte lege eller jordmor på grunn av det? (Du kan krysse av for flere perioder.)

Svangerskapsuke	Hadde blødninger	Oppsøkte lege/jordmor	
		Nei	Ja
0-8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9-12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13-20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21-28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29-34	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35+	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Hva var årsaken til at du blødde?

- Vet ikke
 Morkaken for langt nede/placenta previa
 For tidlig løsning av morkaken
 Truende abort/for tidlig fødsel
 Sår på livmorhalsen, slimhinneblødning
 Etter samleie
 Annen årsak

+

12. Har du opplevd perioder med endret aktivitet/sparking hos barnet?

- Nei
 Ja
 Vet ikke

+

13. Hvis ja, kryss av for når du opplevde endret aktivitet/sparking hos barnet og om du oppsøkte lege eller jordmor på grunn av det. (Du kan krysse av for flere perioder.)

Svanger- skapsuke	Mindre aktivitet/ spark enn vanlig	Mer aktivitet/ spark enn vanlig	Oppsøkte lege/jordmor	
			Nei	Ja
23-24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25-26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27-28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29-34	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35+	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Om tidligere svangerskap

14. Har du vært gravid tidligere? (Dette gjelder også svangerskap som endte med abort eller dødfødsel.)

- Nei (Gå til spørsmål 16.)
 Ja

+

15. Hvis ja, kryss av for alle tidligere svangerskap i kronologisk rekkefølge. Ta også med svangerskap som endte med abort eller dødfødsel, eller der svangerskapet var utenfor livmoren. Oppgi årstall for svangerskapsstart, hvor mange kilo du la på deg i løpet av svangerskapet og antall måneder du ammet hvert barn. Kryss også av om du røykte i tidligere svangerskap.

Svanger- skaps- nummer	Årstall for svanger- skaps- start	Levende født barn	Spontan- aborter/ dødfødsler	Frem- kall abort	Svanger- skap utenfor livmoren	Svangerskaps- uke for aborten/ dødfødselen	Antall måneder med amming	Vektløkning i svanger- skapet (i hele kg)	Røykle i svanger- skapet
1	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

Om sykdommer og helseplager

Først spør vi om forbigående sykdommer og helseplager i svangerskapet. Deretter spør vi om mer langvarige /kroniske sykdommer og helseplager.

+

16. Har du hatt noen av de følgende sykdommene/helseplagene i svangerskapet? Hvis ja, kryss av for når i svangerskapet. (Du kan krysse av for flere perioder.)

	Nei	Ja	I svangerskapsuke					
			0-8	9-12	13-20	21-28	29-34	35+
1. Bekkenløsning	<input type="checkbox"/>							
2. Langvarig kvalme med oppkast	<input type="checkbox"/>							
3. Skjedekatar	<input type="checkbox"/>							
4. Blærekatarr/nyrebekkenbetennelse	<input type="checkbox"/>							
5. Førkjølelse	<input type="checkbox"/>							
6. Halsbetennelse	<input type="checkbox"/>							

+			I svangerskapsuke					
	Nei	Ja	0-8	9-12	13-20	21-28	29-34	35+
7. Bihule/ørebetennelse	<input type="checkbox"/>							
8. Influensa	<input type="checkbox"/>							
9. Lungebetennelse	<input type="checkbox"/>							
10. Meningitt/Hjernehinnebetennelse	<input type="checkbox"/>							
11. Feber over 38 grader	<input type="checkbox"/>							
12. Sukker i urinen	<input type="checkbox"/>							
13. Protein/eggehvite i urin	<input type="checkbox"/>							
14. Skade/slag mot maven	<input type="checkbox"/>							
15. Annet	<input type="checkbox"/>							
beskriv: _____								
17. Har du eller har du hatt noen av de følgende kronisk/langvarig sykdommene/helseplagene tidligere og nå i svangerskapet?								
	Nei	Ja, før svangerskapet	Ja, i svangerskapet					
1. Astma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
2. Høysnue, pollenallergi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
3. Dyrehårsallergi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
4. Annen allergi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
5. Atopisk eksem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
6. Elvebelst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
7. Munnsår (herpes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
8. Herpes i underlivet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
9. Diabetes beh med insulin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
10. Diabetes ikke beh med insulin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
11. Medfødt hjertefeil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
12. Annen hjerte-karsykdom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
13. For høyt blodtrykk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
14. For høyt/lavt stoffskifte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
15. Hepatitt/leverbetennelse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
16. Crohns sykdom/Ulcerøs colitt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
17. Cøliaki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
18. Leddgikt/Revmatoid artitt/Bekhterev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
19. Lupus (LE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
20. Betennelse i eggstokker/eggledere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
21. Endometriose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
22. Epilepsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
23. Multipel sklerose (MS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
24. Utmattelsessyndrom /ME	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
25. Kreft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
26. Annen kronisk/langvarig sykdom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
beskriv _____								
18. Har du vært innlagt på sykehus i svangerskapet?								
<input type="checkbox"/> Nei								
<input type="checkbox"/> Ja, Hvilket sykehus? _____								
+								
19. Hvis ja, kryss av for årsaken, og når det var.								
Årsaken			I svangerskapsuke					
	0-8	9-12	13-20	21-28	29-34	35+		
1. Langvarig kvalme/brekninger	<input type="checkbox"/>							
2. Blødning	<input type="checkbox"/>							
3. Truende for tidlig fødsel	<input type="checkbox"/>							
4. Svangerskapsforgiftning	<input type="checkbox"/>							
5. Influensa	<input type="checkbox"/>							
6. Annet beskriv: _____	<input type="checkbox"/>							

Om bruk av medisiner, vitaminer og kost-tilskudd

20. Hvis du har brukt medisiner i løpet av svangerskapet, vennligst oppgi navn på medisinen og når du har brukt det. Ta med alle slags medisiner, både på resept og uten resept, også naturpreparater og alternativ medisin.

+

Navn på medisiner	siste 4 uker før sv.skap	I svangerskapsuke					
		0-8	9-12	13-20	21-28	29-34	35+
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

+

+

21. Kryss av om du har brukt vitaminer eller kost-tilskudd de siste måneder. Oppgi navn på preparatet og når du har brukt det. Ta med alle slags kost-tilskudd, også naturpreparater og alternative medisiner.

Navn på preparat	siste 4 uker før sv.skap	I svangerskapsuke					
		0-8	9-12	13-20	21-28	29-34	35+
<input type="checkbox"/> Tran _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> (Annen) Omega-3 _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Folat (egne tabletter 0,4 mg) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Multivitamin/mineral _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Annet _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Annet _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Om arbeid og livsstil

22. Hvilken utdannelse har du og barnets far? (Sett kun ett kryss for den høyeste utdannelsen dere har fullført. Kryss også av for den utdannelsen dere eventuelt holder på med.)

	Deg		Barnets far	
	Fullført	Holder på med	Fullført	Holder på med
1. 9-årig grunnskole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 1-2-årig videregående	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Videregående yrkesfaglig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 3-årig videregående allmennfaglig, gymnas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Distriktshøyskole, universitet inntil 4 år (<i>bachelorgrad, sykepleier, lærer, ingeniør</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Universitet, høyskole, mer enn 4 år (<i>mastergrad, hovedfag, embetseksamen</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Annen utdannelse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23. Hva var arbeidssituasjonen for deg og barnets far da du ble gravid?

(Sett eventuelt flere kryss.)

	Deg	Barnets far
1. Lønnet arbeid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Student/skole-elev	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. I permisjon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Sykemeldt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Hjemmeværende	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Trygdet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Annet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

+

24. Har du vært helt eller delvis sykemeldt hittil i svangerskapet?

- Nei
 Ja

+

25. Hvis ja, hvor mange dager til sammen?

Sykemeldt 50 – 100 %	<input type="text"/>	Antall dager
Sykemeldt mindre enn 50 %	<input type="text"/>	Antall dager

Spørsmål om nåværende arbeidssituasjon besvares av alle som har inntektsgivende arbeid, selv om de midlertidig er fraværende fra dette pga. sykdom, permisjon eller lignende.

26. Beskriv virksomheten på nåværende arbeidsplass eller tjenestested så nøyaktig som mulig. (Skriv f.eks. sykehusavdeling for barn med kreft, karosseriavdeling på verksted for dieselbiler, gårdsbruk med korn og gris, hjemmearbeid.)

27. Yrke/tittel på dette arbeidsstedet? (Skriv f.eks. avdelingssykepleier, biopprettet, formann, adjunkt, elev, spesialarbeider, renholdsassistent, hjemmeverende.)

Deg	Barnets far

+

28. Hvor mange personer er det i husholdningen?

(Teil med deg selv.)

Antall personer over 18 år	<input type="text"/>
Antall personer 12-18 år	<input type="text"/>
Antall personer 6-11 år	<input type="text"/>
Antall personer under 6 år	<input type="text"/>

29. Hvor mange av barna går i barnehage?

barn

+

30. Hvilken sivilstand har du nå?

- Gift
 Samboer
 Enslig

31. Har du eller barnets far et annet morsmål enn norsk?

- Nei
 Ja, jeg selv, morsmål _____
 Ja, barnets far, morsmål _____

32. Hvor ofte er du så fysisk aktiv (i fritid eller på arbeid) nå for tiden at du blir andpusten eller svett?

	I fritiden	På arbeid
Aldri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mindre enn en gang pr. uke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 gang pr. uke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 ganger pr. uke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-4 ganger pr. uke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

33. Har du noen gang røykt?

- Nei
 Ja

+

34. Røyker du nå (etter at du ble gravid)? Hvis ja, hvor mange sigaretter?

- Nei
 Av og til Sigaretter per uke
 Daglig Sigaretter per dag

35. Bruker du snus nå etter at du ble gravid?

- Nei
 Ja

+

36. Røyker barnets far nå (etter at du ble gravid)? Hvis ja, hvor mange sigaretter?

- Nei
 Av og til Sigaretter per uke
 Daglig Sigaretter per dag

Enheter alkohol

For å sammenligne ulike typer alkohol, spør vi etter det vi kaller alkoholenheter (= 1,5cl ren alkohol). I praksis betyr dette følgende:

1 glass (1/3 liter) øl	= 1 enhet
1 vinglass rød eller hvit vin	= 1 enhet
1 helvinsglass, sherry eller annen helvin	= 1 enhet
1 drammeglass brennevinn eller likør	= 1 enhet
1 flaske rusbrus/cider	= 1 enhet

37. Hvor ofte drakk du alkohol før, og hvor ofte drikker du nå?

	Siste 3 måneder før siste mens	I dette svangerskapet		
		0-12	13-24	25+
Omtrent 6-7 ganger pr. uke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Omtrent 4-5 ganger pr. uke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Omtrent 2-3 ganger pr. uke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Omtrent 1 gang pr. uke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Omtrent 1-3 ganger pr. måned	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sjeldnere enn 1 gang pr. måned	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

38. I perioden rett før du ble gravid og i dette svangerskapet, hvor mange ganger har du drukket 5 eller flere enheter? (Se forklaring om enheter alkohol på forrige side.)

	I dette svangerskapet			
	Siste 3 måneder før siste mens	0-12	13-24	25+
Flere ganger i uken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 gang i uken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1-3 ganger pr. måned	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Under 1 gang pr. måned	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

39. Hvor mange enheter drikker du vanligvis når du nyter alkohol? (Se forklaring om enheter alkohol på forrige side.)

+	I dette svangerskapet			
	Siste 3 måneder før siste mens	0-12	13-24	25+
10 eller flere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7-9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1-2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Færre enn 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Om mat og drikke

40. Hvor ofte har du spist brød/kjeks de 2 siste månedene? (Sett ett kryss per linje.)

	Sjelden/aldri	1-3 ganger per uke	4-6 ganger per uke	1 gang dag	2-3 ganger per dag	4+ ganger per dag
1. Hvitt brød/loff (inkl. baguette, pita, ciabatta o.l.)	<input type="checkbox"/>					
2. Mellomgrovt/grovt brød	<input type="checkbox"/>					
3. Knekkebrød/kjeks	<input type="checkbox"/>					

+

41. Hvor ofte har du brukt følgende på brødet de 2 siste månedene? (Sett ett kryss per linje.)

	Sjelden/aldri	1-2 ganger per uke	3-4 ganger per uke	5-6 ganger per uke	Daglig
1. Smør	<input type="checkbox"/>				
2. Margarin	<input type="checkbox"/>				
3. Gulost	<input type="checkbox"/>				
4. Brunost	<input type="checkbox"/>				
5. Magert kjøttpålegg	<input type="checkbox"/>				
6. Servalat, salami, leverpostei o.l.	<input type="checkbox"/>				
7. Fiskepålegg	<input type="checkbox"/>				
8. Syltetøy, annet søtt pålegg	<input type="checkbox"/>				

+

42. Hvor ofte har du spist disse rettene til middag de 2 siste månedene? (Sett ett kryss per linje.)

	Sjelden/aldri	1-2 ganger per mnd	3-4 ganger per mnd	2-3 ganger per uke	4-7 ganger per uke
1. Pølser, hamburgere, kjøttdeig	<input type="checkbox"/>				
2. Rent kjøtt (biff, kotelett, karbonadedeig o.l.)	<input type="checkbox"/>				
3. Kylling/kalkun	<input type="checkbox"/>				
4. Mager fisk (torsk, sei, hyse o.l.)	<input type="checkbox"/>				
5. Fet fisk (ørret, laks, makrell, sild)	<input type="checkbox"/>				
6. Fiskepinner, fiskeboller o.l.	<input type="checkbox"/>				
7. Vegetarretter	<input type="checkbox"/>				

43. Hvor ofte har du spist grønnsaker og frukt de 2 siste månedene? (Sett ett kryss per linje.)

	Sjelden/aldri	1-2 ganger per uke	3-4 ganger per uke	5-7 ganger per uke	2+ ganger per dag
1. Bladsalat/tomat/agurk/paprika	<input type="checkbox"/>				
2. Løk/hvittløk/purre	<input type="checkbox"/>				
3. Kål, blomkål, brokkoli	<input type="checkbox"/>				
4. Gulrot/kålrot	<input type="checkbox"/>				
5. Erter, bønner	<input type="checkbox"/>				
6. Kokte poteter	<input type="checkbox"/>				
7. Stekte poteter/ pommes frites	<input type="checkbox"/>				
8. Andre grønnsaker	<input type="checkbox"/>				
9. Frisk frukt	<input type="checkbox"/>				
10. Bær	<input type="checkbox"/>				
11. Mandler, cashewnøtter, andre nøtter	<input type="checkbox"/>				

44. Hvor ofte har du brukt smør, margarin eller olje i matlaging/dressinger de 2 siste månedene? (Sett ett kryss per linje)

	Sjelden/ aldri	1-2 ganger per uke	3-4 ganger per uke	5-6 ganger per uke	Daglig
1. Smør	<input type="checkbox"/>				
2. Margarin	<input type="checkbox"/>				
3. Olivenolje	<input type="checkbox"/>				
4. Annen olje	<input type="checkbox"/>				

+

45. Hvor ofte har du drukket følgende de 2 siste månedene? (Sett ett kryss per linje)

	Sjelden/ aldri	1-6 ganger per uke	1 gang per dag	2-3 ganger per dag	4+ ganger per dag
1. Helmelk, kefir, yoghurt	<input type="checkbox"/>				
2. Lett- ekstralett- og skummetmelk	<input type="checkbox"/>				
3. Fruk juice	<input type="checkbox"/>				
4. Brus/leskedrikk/saft med sukker (Cola o.l.)	<input type="checkbox"/>				
5. Brus/leskedrikk/saft kunstig søtet (Pepsi Max o.l.)	<input type="checkbox"/>				
6. Kaffe	<input type="checkbox"/>				
7. Te/urtete	<input type="checkbox"/>				

46. Hvor ofte har du spist følgende de 2 siste månedene? (Sett ett kryss per linje)

	Sjelden/ aldri	1-2 ganger per uke	3-4 ganger per dag	5-6 ganger per dag	Daglig
1. Kaker/boller/søte kjeks	<input type="checkbox"/>				
2. Sjokolade/smågodt	<input type="checkbox"/>				
3. Iskrem/sorbet	<input type="checkbox"/>				
4. Potetchips	<input type="checkbox"/>				

Om hvordan du har det nå

47. Hvor enig er du i disse beskrivelsene av dine tanker om forestående fødsel? (Sett kun ett kryss for hver linje.)

	Svært enig	Enig	Litt enig	Litt uenig	Uenig	Svært uenig
1. Jeg gruer meg veldig til fødselen	<input type="checkbox"/>					
2. Jeg bekymrer meg hele tiden for at barnet ikke skal være friskt og velskapt	<input type="checkbox"/>					
3. Jeg gleder meg til barnet kommer	<input type="checkbox"/>					

+

48. Hvis du har en ektefelle/ samboer/ partner, hvor enige er du i disse beskrivelsene? (Sett ett kryss for hver linje.)

	Svært enig	Enig	Litt enig	Litt uenig	Uenig	Svært uenig
1. Min partner og jeg har problemer i parforholdet	<input type="checkbox"/>					
2. Jeg er svært lykkelig i mitt parforhold	<input type="checkbox"/>					
3. Min partner er generelt forståelsesfull	<input type="checkbox"/>					
4. Jeg er fornøyd med forholdet til min partner	<input type="checkbox"/>					
5. Vi er enige om hvordan barn bør oppdras	<input type="checkbox"/>					

49. Har du i løpet av de siste 2 ukene vært plaget med noe av det følgende? (Sett ett kryss for hver linje.)

	Ikke plaget	Litt plaget	Ganske mye plaget	Veldig mye plaget
1. Stadig redd eller engstelig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Nervøsitet, indre uro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Følelse av håpløshet med hensyn til framtiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Nedtrykt, tungsindig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mye bekymret eller urolig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Følelse av at alt er et slit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Føler deg anspent eller oppjaget	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Plutselig frykt uten grunn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

50. Har du det siste 18 måneder opplevd noe av det følgende? Hvis ja, hvor vondt og vanskelig var dette for deg?
(Kryss av for hver linje.)

+		Nei	Ja	Hvis ja		
				Ikke så ille	Vondt/vanskelig	Veldig vondt/vanskelig
	1. Har du hatt økonomiske problemer	<input type="checkbox"/>				
	2. Ble du skilt, separert eller avbrøt samlivet	<input type="checkbox"/>				
	3. Har du hatt problemer eller konflikter med familie, venner eller på jobb	<input type="checkbox"/>				
	4. Har du vært alvorlig syk eller skadet	<input type="checkbox"/>				
	5. Har du mistet en som sto deg nær	<input type="checkbox"/>				
	6. Annet _____	<input type="checkbox"/>				

+

51. Kryss av om du er enig eller uenig i de følgende påstander (Sett ett kryss for hver linje.)

	Helt uenig	Uenig	Litt uenig	Verken enig eller uenig	Litt enig	Enig	Helt enig
1. På de fleste måter er livet mitt nær idealet mitt	<input type="checkbox"/>						
2. Livsbetingelsene mine er svært gode	<input type="checkbox"/>						
3. Jeg er fornøyd med livet mitt	<input type="checkbox"/>						
4. Så langt har jeg oppnådd det som er viktig for meg i livet	<input type="checkbox"/>						
5. Hadde jeg kunne levd på nytt, ville jeg nesten ikke forandret noe	<input type="checkbox"/>						
6. Jeg trives godt i arbeidet mitt	<input type="checkbox"/>						

+

Kommentarer

Har du husket å fylle ut dato for utfylling av skjema på side 1?

Tusen takk for hjelpen!

+

+

Appendix 6

Tracking system

The Norwegian Mother and Child Cohort Study uses an advanced database (tracking system) to register and follow the progress of participants through the various phases of the study. Oracle 7.3 has been used to create and access the database, and the screen formats have been developed using Oracle Forms 5.0 and Oracle Reports 3.0. The computers, in which the tracking system is installed, are connected to the local network at the Medical Birth Registry. To ensure the security of the database, MBRN's standard password system is used.

The main menu of the tracking system shows the most important tasks in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. The description in this appendix follows these tasks. All the tasks are important, but screen layouts are not shown.

The unit that is followed by the tracking system is the pregnancy, not the woman. This is because a woman can participate in the project during several pregnancies.

Registration of new ultrasound appointments

A list of all women receiving ultrasound appointments is compiled at each hospital. These lists are transferred to the person database at MBRN either manually or in encrypted electronic form. Electronic transfer is direct, while paper lists are keyed in manually. If a woman is already registered in the system, the information will be updated. Data relating to pregnancies being registered for the first time are entered. This information includes name, address, date, and where the ultrasound will be carried out. If a woman is already registered, either for this or a previous pregnancy, notification will automatically appear on the screen and the date for the new ultrasound can be checked. A pregnancy being registered for the first time in the tracking system is given the status **INNREG (Registered)**. The only information about the pregnancy at this stage is the actual registration.

Mailings, reminders and returned forms

The return date for each kind of questionnaire is entered in the tracking system. Consent form reminders (last line, table 1) are only sent to women from whom samples, or one or more completed questionnaires, have been received.

Questionnaires that have been returned are scanned and interpreted by a high capacity Fujitsu scanner and the program Eyes and Hands in Windows NT. This program reads marked and numbered fields and also allows the operator to manually enter data that the program finds difficult to interpret. The questionnaires are scanned and stored as optical images, which are then displayed on the screen as they are read by the program. This allows the operator to add or modify codes when necessary. Each scanned questionnaire is allocated a code consisting of a pregnancy identification number and a number indicating the type of questionnaire. These code numbers are transferred to the person database to keep track of the questionnaires that have been scanned.

Returned consent forms

The consent form is an important item in the tracking system. When returned, the consent date is noted and the pregnancy is given the status DELTAKER (participant). Only pregnancies that

have been allocated this status are considered to be part of the study, and will be followed up with further questionnaire mailings.

Change of status

It is apparent from the description so far, that the status of the pregnancy is decisive in allowing progress through the tracking system. As soon as a pregnancy is registered, it is given the status INNREG (registered). Thereafter, and for as long as it remains in the system, it will always have a status. The different types of status are shown in table 2. When a woman, the Biobank or a hospital contacts the project indicating that the status of a pregnancy should be changed, a special command is used.

Appendix table 1 Overview of events which alter status in the tracking system

Status	Event resulting in change of status
INNREG (registered)	The pregnancy is registered in the tracking system.
INVITERT (invited)	First mailing to the expectant mother with status INNREG is sent out.
DELTAKER (participant)	Consent form returned.
ABORTERT (abortion)	Notification of abortion either from the woman herself or the hospital.
UTMELDT (withdrawn)	Notification of withdrawal from the study.
VIL SLETTES (wants to be deleted)	Notification of withdrawal and that all data is to be deleted.
DØDFØDSEL(s) tillbirth)	Notification that the baby died (after 16th week) from MBR or woman herself.

Deleting a pregnancy

A pregnancy can be deleted if a woman having first agreed to participate and later wishes to withdraw and have all the data concerning her pregnancy deleted. The resulting status is VIL SLETTES (to be deleted), and the Biobank is requested to delete blood- and urine samples. Data already registered from questionnaires can also be deleted from the main data files. However, data that have been made anonymous and already given to researchers cannot be deleted.

On receipt of an acknowledgement from the Biobank that blood- and urine samples have been deleted, the pregnancy is again called up and the date for deletion of the blood sample entered. The status of the pregnancy is then automatically registered as SLETTET (deleted). At this

stage, the only information remaining in the system is that an unidentified pregnancy has been registered.

Data from the Biobank

Once a week, a computer generated encrypted list of newly registered blood samples is sent to the project from the Biobank. Data from this list are entered into the tracking system. This enables consent form reminders to be sent and compilations of pregnancies with complete sets of blood-and urine samples to be made.

Linking data from MBR and DSP

Before questionnaires are sent out, data from the NIPH, MBR and National census data (DSP) are linked to the tracking system. This is to confirm the date of birth and ensure that the questionnaires are only sent to women with live children. In addition, information about multiple births (twins, triplets) enables an appropriate number of questionnaires to be sent.

Appendix 7

Biobank description

Established in 1999, the Biobank at the Norwegian Institute of Public Health has grown to become a state-of-the-art unit for long-term storage and processing of valuable biological samples used in national and international research. The Biobank is responsible for all biological specimens collected through the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa), and the same system will apply to NorFlu.

The Biobank has three main focus areas in regard to the NorFlu study:

1. Sample handling, processing and long-term storing of the collected biological specimens for current and future use.
2. Quality assurance and quality control of the banked biological samples by implement evaluative procedures for determination of sample quality with respect to specific uses.
3. Retrieval of requested biological material to national and international researchers for specific analyses.

The collection of samples had been described in details in MoBa study protocol 1 (ref). In brief, EDTA whole blood samples were collected from both parents during pregnancy, from the child's umbilical cord right after birth, and from the mother post-partum. From all samples, DNA has been extracted and plasma separated. From the child, umbilical cord blood has been collected in TEMPUS blood tubes for RNA extraction and gene expression studies. The RNA collection were initiated in 2005, and are available for approximately 52 000 children included in the cohort. A urine sample is also collected from the mother during pregnancy (prenatal). DNA, RNA, whole blood, plasma and urine are aliquoted and stored at -20°C and -80 °C, respectively. In addition, collection of milk teeth from all children at 6 years of age is performed. The blood samples available in MoBa are thus suitable for genetic analysis, transcript profiling, biomarker analyses and toxicology analyses. A milk tooth is collected from all the children at 6 years of age.

Among present large established prospective birth cohorts, the NorFlu like the MoBa study is unique in several aspects regarding research options. The collection of data and biological specimens in NorFlu starts during pregnancy, and not at birth, as for most other child cohort studies, which give excellent opportunities to study prenatal exposures. NorFlu and MoBa are also the only cohort studies collecting blood samples for RNA extraction and gene expression studies. Whole blood samples in TEMPUS blood RNA tubes will be collected. In addition, whole blood samples, and thus extracted DNA, from the fathers are also available, which gives the opportunity for genetic studies including mother, father and child (triade design). Link to central health registries in Norway is possible due to every citizen in Norway are given a unique identification number at birth. Registry data from The Medical Birth Registry in Norway (MBRN) is included in the MoBa study.

Sample handling and storage of biological material in NorFlu and MoBa.

The sample handling and processing of biological material from the consented participants in the MoBa study are described in detail in the MoBa Study Protocol 1 (www.fhi.no/morogbarn) and

in Rønningen et al. (2006), an identical approach will be used in NorFlu. In brief, the collection of MoBa samples were performed at hospitals where subjects were recruited, and shipped to the MoBa biobank overnight in packing materials provided to the hospitals by NIPH. Most samples were received the day after collection. However, blood samples collected before weekends, where store up to two days at + 4°C prior to transportation to the Biobank. The transport of blood samples from the hospitals to the repository was performed by regular mail at ambient temperature due to seasonal changes in Norway. The specimens may therefore been subject to elevated temperatures for variable intervals before banking in the repository.

All biological specimens collected in the MoBa study were registered into a secure in-house data-management system, on arrival, and barcode labelling used on all samples and storage equipment. The processing and storage of the specimens took place upon arrival at the Biobank. Isolation and storage of DNA, however, were isolated from whole blood samples within a maximum delay of up to 5 days. All aliquoted samples were thus stored within specified time limits to ensure quality. In addition to standard operation protocols in sample handling, barcode labelling ensures the security and traceability of all samples stored in the Biobank.

Aliquoted samples are assigned to freezers with optimal storage temperature for the kind of sample in question. Backup freezers are available in case of freezer failure. Continuous temperature monitoring is in operation, and duplicates of material from the same individual are stored in separate freezers for security purposes. The storage location of freezers is defined by location on plate, plate number, rack number, and freezer number. This information is saved in the Biobanks tracking database.

New data collection in regard to collection of additional biological material from the participants when the children grow up will be considered if scientifically meaningful and due to financial issues.

Rational for sample collection methods

In brief, EDTA tubes are standard for DNA and plasma collections. TEMPUS blood RNA tubes were chosen for RNA collection based on a pilot study with 9 donors where TEMPUS and PAXGene systems where compared for RNA quantity and quality, and costs. Performance was similar for the two systems. RNA integrity was comparables, as judge by 28S and 18S rRNA imaging and real-time PCR measurements of several housekeeping genes. RNA will be available to researchers in near future.

Quality Assurance in the Biobank

The Biobank has well-established routines and back-up facilities to ensure the safe storage and processing of biological samples and is aiming for ISO 9001 certification in 2010. All equipment is regularly maintained for optimal performance.

The following measures have been implemented to reduce the risk of damage to the stored material:

- Sample processing and handling are expedited by using computerised/robotic systems
- All laboratory procedures has been performed by standard operational procedures (SOPs)
- Freezers has back-up generators and alarm systems fro temperature monitoring

- Samples from each individual are split and stored in separate freezer units.

QA/QC on the banked specimens

To safeguard the biological material to be collected collected in the NorFlu study with high standards of quality is of utmost importance. Storage of NorFlu biological specimens banked to be used for current and as yet undetermined hypothesis raises issues concerning the samples integrity. The repository has a quality control program, as well as ongoing QA/QC projects to document the quality of the biological specimens.

DNA was extracted from whole blood samples from both adults (parents) and whole blood obtained from the umbilical cord using commercially available products. The extracted DNA was tested for quality control on a routine basis for e.g. DNA concentration, purity, PCR success rate and fragmentation. DNA samples from each participant was normalized to an approximately concentration of 100 ng/µl using automated processes by robotics before it is stored in aliquots on 96 wells microtitre plates at -20°C. However, the Biobank are currently working on making some of the available DNA from each individual at a concentration of 25 ng/µl. This will result in minimizing delivery of unnecessary DNA to researchers, and thus maximizing the use of the material collected.

Analysis of a selection of biomarkers after freeze-thaw cycles have been conducted at the MoBa Biobank. Results indicated that most of the tested biomarkers remain stable in **plasma** after 30 freeze-thaw cycles (Paltiel et al., 2008). Information about the stability of analytes may inform choices of samples for specific analyses. To avoid unnecessary freeze thaw cycles, the regular MoBa plasma samples will be moved from 96 wells micro titer plates onto single tubes on Matrix plates, equal to the environmental plasma samples. Planning of this process is in progress. The process will involve thawing the samples before transfer to single tubes prior to freezing. This change will result in a marked improvement in quality of the banked plasma samples will be achieved.

Umbilical cord blood from the child has been collected in TEMPUS blood **RNA** tubes (Applied Biosystems) for later RNA extraction and gene expression studies. For quality control the biobank compare the quality and stability between long-term stored umbilical cord blood collected on RNA TEMPUS tubes and long-term stored extracted RNA. These studies are ongoing on a regular basis, and the result will be published in scientific journals. The RNA specimens will be available to research projects in near future.

Retrieval of requested biological specimens to researchers

The interest to use the biological material for research purposes to test specific hypothesis is increasing. As opposed to data from questionnaires which can be reused, biological material is a limited resource. Retrieval of biological material to researchers that apply for access is ongoing, and is done both manual and automated by robotics. In 2009, the Biobank was equipped with two additional robots for withdrawal of biological specimens. Retrieval is accomplished using partially automated equipment for all samples stored in 96 well formats. Samples are transferred to a pipetting robot that automatically retrieves and transfers samples to a delivery plate. Other retrievals are made manually using computerized support. After the request is filled, remaining materials are returned to long-term storage. The entire process is tracked in the tracking database, creating up-to date inventory.

The Biobank was recently awarded governmental funding for an automated -20°C storage freezer system for picking of requested samples. This automated storage and retrieval system will be in place when moving to the new facilities, estimated in 2010. This will increase the speed and capacity of retrieval of requested samples to researcher, as well as quality assurance aspects.

To avoid emptying the biobank of biological specimen from the participants due to future scientific needs, a minimum amount of plasma, DNA, and whole blood should be kept from each participant, both adults and children. In addition, some biological samples (urine and whole blood samples for environmental analyses, RNA) are collected through international cooperation, and therefore special access rules exist. . A price strategy for access to biological material will be established.

New locations for the Biobank and regional cooperation

In 2010, the Biobank will be relocated to new purpose-built premises due to expansion. Further, the Biobank will extend its services to also include processing and storage facilities to other institutes and companies who need these kinds of services. In addition, the Biobank take part in a regional co-operation with similar actors in the Oslo area. A more detailed description of Biobank conducted by The Norwegian Institute of Public Health is available at our website (www.fhi.no/artikler?id=75022).

References

Rønningen KS, Paltiel L, Meltzer HM, Nordhagen R, Lie KK, Hovengen R, Haugen M, Nystad W, Magnus P, Hoppin JA. *The biobank of the Norwegian Mother and Child Cohort Study: a resource for the next 100 years*. Eur J Epidemiol. **2006**;21(8):619-25. Epub 2006 Sep 20.

Paltiel L, Rønningen KS, Meltzer HM, Barker SA, Hoppin JA. *Evaluation of freeze-thaw cycles on stored plasma in the Biobank of The Norwegian Mother and Child Cohort Study*. Cell Preservation Technology **2008**; 6:223-230.

Appendix 8

Description of the questionnaire database -BERGEN

All questionnaires are scanned, and the original data files are stored. A database is constructed for each of the questionnaires and the ultrasound form. The databases can be linked using a serial number.

Quality control

Questionnaires are pre-defined for scanning using software programme “Eyes and Hands”. This definition includes validation rules such as minimum and maximum values, format rules, check boxes and freeform text.

Questionnaires are scanned in chronological order in batches of 20.

Data is quality controlled in two stages:

Verification using the definition of Questionnaires in Eyes and Hands.

All digits and invalid values as well as double checks are controlled at this stage. Predetermined free form text is manually recorded. Verified data is transferred to the metadatabase. The scanned data is randomly checked (two questionnaires per week) against the original questionnaire to ensure that the Eyes and Hands programme is functioning properly. Both raw data and text fields are checked.

Quality control - using MoBa quality control programme

This application was constructed in-house specifically for this task. Validation rules are assigned each variable. These may be dependency on other variables, minimum and maximum values, The rules are run on the data in the metadatabase and all inconsistencies are transferred to the quality control application. All inconsistencies are checked. Data is corrected where applicable.

Coding

All medication is coded using ATC-codes or in some cases in-house codes. Free form text for illness will also be coded using ICD-10. An application is under construction. Other text fields will be available som images.

Appendix 9

Approval from REK

UNIVERSITETET I OSLO
Det medisinske fakultet

Side 1 av 4

Divisjonsdirektør Per Magnus
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Regional komité for medisinsk og helsefaglig
forskningsetikk sør-øst B (REK sør-øst B)
Postboks 1130 Blindern
NO-0318 Oslo

Telefon: 22 85 06 70

Telefaks: 22 85 05 90

E-post: juliannk@medisin.uio.no

Nettadresse: <http://helseforskning.etikkom.no>

Dato: 22.12.09

Deres ref.:

Vår ref.: 2009/2165

2009/2165b Den norske influensastudien (NorFlu)

Prosjektleder: Per Magnus

Forskningsansvarlig: Nasjonalt folkehelseinstitutt ved direktør Geir Stene-Larsen

REK viser til søknad om godkjenning av forskningsprosjektet *Den norske influensastudien (NorFlu)* som ble sendt inn til fristen 09.11.09. Komiteen har vurdert søknaden i sitt møte 9. desember 2009 med hjemmel i helseforskningsloven § 10, jf. forskningsetikkloven § 4.

Saksfremstilling

Hensikten med studien er å skaffe til veie ny kunnskap om følgetilstander hos mor og barn som kan assosieres med influensa samt vaksinasjon og legemiddelbehandling mot influensa under graviditet. Studien er designet etter samme longitudinelle modell som den norske mor-og-barn (MoBa) undersøkelsen, med gjentakende spørreskjema-baserte opplysninger om demografi og helse fra svangerskapet og opp til barnet er 8 år. Blodprøver og urinprøve av mor vil bli tatt ved svangerskapsuke 17, og ved fødselstidspunktet blir det tatt ny blodprøve samt prøve av navlestrengen. Opplysninger skal også hentes fra Medisinsk fødselsregister, Krefregisteret, System for vaksinasjonskontroll, Meldesystem for smittsomme sykdommer, Dødsårsaksregisteret, Norsk pasientregister, Reseptregisteret, MoBa og journaler. Det planlegges også innhenting av biologisk materiale fra eksterne diagnostiske biobanker på sikt. Kobling til ulike registre vil gi kjennskap til de gravide som har fått påvist H1N1-smitte, fått influensavaksine og de som har fått relevante medikamenter (reseptbelagte). Dessuten vil man kunne få kjennskap til de alvorlige sykdomsforløp og komplikasjoner. Vaksinerte og ikke-vaksinerte kvinner som føder mellom 1. januar 2010 og 30. juni 2011 vil bli invitert til å delta. Man regner med at det blir omtrent 75.000, og med en svarprosent på 60, vil det bli om lag 45.000 deltakere.

Forskningsetisk vurdering

Prosjektet vurderes å ha stor samfunnsnytte. Ulempene ved studien synes å være knyttet til mengden av data som skal kobles til et flertall av de sentrale helseregistre og journal, samt mengden av spørreskjemaer, som det vil ta tid å fylle ut, samt mengden av data som sammenkobles. Komiteen forutsetter at sammenstilling og kobling av dataene skjer i henhold til til hovedregelen om behandling av helseopplysninger i helseforskningsloven § 32.

Prosjektet er samtykkebasert, og opplysningene vil bli behandlet i aidentifisert form. En kode knytter deltakerne til opplysningene gjennom et trackingsystem (koblingsnøkkel). Et lite antall autoriserte prosjektmedarbeidere har tilgang til dette systemet, og komiteen anser personvernet som tilfredsstillende ivaretatt.

Det fremkommer av søknaden at studien er vurdert ved Folkehelsas Avdeling for prosjektstøtte som gir sin tilslutning under forutsetning av at man, ikke bruker resultatene fra genetiske analyser som grunnlag for henvendelser til deltakerne eller tilbud om intervensjon. Komiteen legger også denne forutsetningen til grunn i sin vurdering.

Det anføres at en rekke delprosjekter som går under det generelle formålet vil utgå fra kohorten, men som vil ha sine spesifikke problemstillinger. Det antas at REK ønsker delprosjektene inn som egne søknader. REK bekrefter at nye delprosjekter må legges frem til som egne søknader for komiteen.

Forskningsbiobank

Det søkes opprettet ny spesifikk forskningsbiobank: "Den norske influensastudien (NorFlu)". Ansvarshavende for biobanken er divisjonsdirektør Per Magnus. Det vil bli innhentet samtykke for at biologisk materiale vil kunne utleveres til utlandet i følge helseforskningsloven § 29. Det planlegges genetiske undersøkelser av det biologiske materialet for å stadfeste om genetiske forhold kan øke eller redusere risikoen for alvorlige utfall. Det skal ikke benyttes i diagnostisk eller behandlingmessig øyemed.

Det som skal lagres er blod- og urinprøve fra mor i svangerskapet og etter fødsel, blodprøve fra navlestreng etter fødsel og en blodprøve fra far/partner. Videre vil det samles inn blodprover fra kliniske biobanker. Materiale som allerede inngår i MoBa forskningsbiobanken (REK godkjenning S-95113 og biobankregisteret reg.nr. 169) vil også kunne benyttes.

Det er et ønske at NorFlu databasen på sikt kan integreres i eksisterende MoBa databasen. REK blir bedt om å vurdere om det biologiske materialet som innsamles i NorFlu prosjektet bør vurderes som en utvidelse av allerede eksisterende MoBa forskningsbiobanken etter § 25 tredje ledd i helseforskningsloven eller som en egen spesifikk forskningsbiobank etter § 25 annet ledd.

Det gjøres ikke rede for om den MoBa forskningsbiobankens formål er dekkende for NorFlu-prosjektet, og komiteens vurdering er derfor at forskningsbiobanken "Den norske influensastudien (NorFlu)" opprettes som en spesifikk forskningsbiobank etter helseforskningsloven § 25 annet ledd.

Det søkes om tillatelse til å koble til pasientjournal for fremtidig validering av opplysninger som gis i spørreskjemaene. Det opplyses om at slik innhenting ikke vil skje rutinemessig, og vil knyttes til valideringsundersøkelser etter ny godkjenning fra REK. Tillatelse gis derfor ikke til bruk av pasientjournaler i denne omgang. Tilsvarende søkes det om å koble til registre uten helseopplysninger: Statistisk sentralbyrå, herunder sosioøkonomiske bakgrunnsfaktorer som kan være aktuelle for fremtidige delprosjekter; Folkeregisteret for oppdaterte opplysninger om adresser, vitalstatus og emigrasjon og Rikstrygdeverket, herunder FD-trygd. Disse koblingene oppgis også som aktuelle for fremtidige avledede delprosjekter og forutsetter ny søknad til REK.

Informasjonsskriv/samtykkeerklæring

Komiteen har ingen merknader til det fremlagte informasjonsskrivet.

Vedtak

Prosjektet godkjennes under forutsetning av at nye delprosjekter sendes til REK for godkjenning.

Godkjenningen omfatter

1. Tillatelse til å opprette forskningsprosjekt, jf. helseforskningsloven § 10.
2. Tillatelse til å opprette forskningsbiobank jf. helseforskningsloven § 25.
3. Tillatelse til å overføre biologisk materiale til utlandet helseforskningsloven § 29.
4. Tillatelse til å koble opplysninger fra følgende registre/kilder:
 - a. Dødsårsaksregisteret
 - Mors, fars og barns død, årsaker til død jf. protokoll.
 - b. Kreftregisteret
 - Type kreft, tidspunkt for diagnose for mor, far og barn.
 - c. Medisinsk fødselsregister
 - Alle typer svangerskapskomplikasjoner, fødselsutfall og neonatale komplikasjoner, for eksempel premature fødsler, medfødte misdannelser, perinatal død og dødelighet. Ulike helseutfall for mor, jf. protokoll.
 - d. Meldingsregister for smittsomme sykdommer (MSIS)
 - Påvist influensa A H1N1-virus. Andre influensavirus, evt. andre smittsomme sykdommer i gruppe A i MSIS, andre opplysninger fra MSIS (f.eks risikogrupper, demografisk utbredelse av sykdommen).
 - e. Vaksinasjonsregisteret (SYSVAK)
 - Vaksine mot influensa A H1N1. Vaksinasjonsstatus hos deltakerne.
 - f. Norsk pasientregister
 - Sykehusinnleggelses, ulike diagnosevariabler for mor og barn, for eksempel kroniske sykdommer, utviklingsforstyrrelser, jf protokoll.
 - g. Reseptregisteret
 - Reseptpliktige legemidler mot influensa A H1N1 (antiviralia), antidiabetikum, astmamedikamenter, allergimedikamenter, blodtrykksmedisin, immunosupprimerende medikamenter og andre relevante medisiner.
 - h. Helseundersøkelsen Den norske mor og barnundersøkelsen
 - For deltakere som også er med i Den norske mor og barnundersøkelsen (MoBa), vil opplysninger fra MoBa bli koblet med opplysninger fra NorFlu, jf. søknad. Data vil analyseres fra begge kohortene samlet. Siden viruset er nytt med til dels ukjente egenskaper er det ikke mulig på forhånd å spesifisere hvilke variabler som vil være av interesse.

I tillegg til vilkår som fremgår av dette vedtaket, at nye delprosjekter skal meldes til REK, er tillatelsen gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknad og protokollen, og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriftens kap. 2, og Helsedirektoratets veileder for "Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren" (http://www.helsedirektoratet.no/samspill/informasjonssikkerhet/norm_for_informasjonssikkerhet_i_helsesektoren_232354)

Tillatelsen gjelder til 31.12.2020. Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema (se helseforskningsloven § 12) senest et halvt år etter prosjektslutt.

Med vennlig hilsen

Stein Opjordsmoen Ilnes (sign.)
Leder

Julianne Krohn-Hansen
Komitésekretær

Kopi: Nina Hovland v/Biobankregisteret, nina.hovland@fhi.no.