



Prosedyrebok for NoPSC biobank 2016-2019

Hege Dahlen Sollid, Merete Gedde-Dahl, Mette Vesterhus, Liv
Wenche Thorbjørnsen, Mona Bjørnstad, Anne Pharo, Martin
Kummen, Johannes R. Hov, Kirsten Muri Boberg og Tom H.
Karlsen

Oslo universitetssykehus HF Rikshospitalet
Haukeland universitetssykehus

Versjon 04

Juni 2016

Innholdsfortegnelse

Innledning.....	3
Kapittel 1 – Inkludering av pasienter	3
Overordnede rutiner ved forespørsel om samtykke	4
Pasientgrupper som inkluderes i studiene og den praktiske gjennomføringen	4
Materialkategorier som samles inn fra pasienter og friske kontroller	8
Kapittel 2 – NoPSC deltagelse i biobanking andre steder	9
IBSEN20	9
Biobankprosjekt Tarm	9
Kapittel 3 – Kvalitetskontroll av langtidslagret materiale ved NoPSC biobank	10
Kapittel 4 – Registrering av kliniske og biologiske data	10
Kapittel 5 – Prøvetaking av blodprøver	12
Rutiner ved blodprøvetaking	12
Prepareringsprosedyrer og registrering i Medinsight	14
Kapittel 6 – Prøvetaking av urinprøver	18
Kapittel 7 – Prøvetaking av fecesprøver	18
Kapittel 8 – Ultralyd lever og galleveier og shear wave elastografi av lever og milt	19
Kapittel 9 – Prøvetaking ved ERCP undersøkelse	20
Rutiner ved prøvetaking	20
Prøvetaking, preparering og registrering i Medinsight	21
Kapittel 10 – Prøvetaking ved levertransplantasjon, NoPSC personell	22
Rutiner for NoPSC	22
Utstyr til prøvetakingen	22
Prøvetakingsprosedyre	24
Registreringsprosedyre i Medinsight og etterarbeid	25
Kapittel 11 – Vevsbiobanking ved levertransplantasjon – Avd. for patologi	26
Kapittel 12 – Celleisolasjon fra levereksplantater	27
Kapittel 13 – Uttak av biologisk- og klinisk materiale fra NoPSC biobank	30
Kapittel 14 – Forsendelse og mottak av biologisk- og klinisk materiale	30
Kapittel 15 – Føring av forskningsprotokoll	31
Kapittel 16 – Lagring av data underveis og ved avslutning av prosjekt	31
Vedlegg 1: Forespørsel om deltakelse i forskning “Lever- og gallegangssykdommer”	33
Vedlegg 2: Forespørsel om samtykke til forskningsbiobank for mage-tarmsykdommer	38
Vedlegg 3: Anamneseskjema – Prosjekt “Lever- og gallegangssykdommer”	43
Vedlegg 4: Invitasjon til deltakelse i PSC kohort	45
Vedlegg 5: PSC-40 skjema (PBC-40 adaptert for PSC)	45
Vedlegg 6: IPSCSG pruritus skjema	45
Vedlegg 7: Forespørsel om å gi nye blodprøver til forskningsprosjekt	45
Vedlegg 8: Forespørsel om deltakelse i forskning “Tarmsykdommer”	46
Vedlegg 9: Skjemaer ved prøvetaking til Biobankprosjekt Tarm	51
Vedlegg 10: Prøvetaking av biopsier ved Biobankprosjekt Tarm	70
Vedlegg 11: Prøvetaking til NoPSC biobank - Blodprøver	71
Vedlegg 12: Prøvetaking ved NoPSC biobank - blodprøvetaking til DNA ekstraksjon	72
Vedlegg 13: Prøvetaking av urinprøve til prosjekt – brev til deltaker	73
Vedlegg 14: Prøvetaking av avføringsprøver til prosjekt – brev til deltaker	73
Vedlegg 15: Kartleggingsspørsmål ved prøvetaking av avføringsprøver til prosjekt	75
Vedlegg 16: Prøvetaking til NoPSC biobank – Børstecytologi- og galleprøver tatt ved ERCP	76
Vedlegg 17: Prøvetaking til NoPSC biobank – Biopsier- og galleprøver fra eksplantert lever	77
Vedlegg 18: Registreringsskjema for endringer i prosedyrene ved NoPSC biobank	79
Vedlegg 19: Avviksskjema for prøvetaking ved NoPSC biobank	80
Vedlegg 20: Registreringsskjema for uttak fra NoPSC biobank	81
Vedlegg 21: Agreement on Human Biological Material Transfer (MTA)	82
Vedlegg 22: Skjema for føring av forskningsprotokoll ved NoPSC	86

Innledning

Norsk senter for PSC (NoPSC) ble formelt etablert 19. mai 2008 ved Medisinsk klinikk, Rikshospitalet, og er i dag et forskningssenter under Avdeling for transplantasjonsmedisin, Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon, Oslo universitetssykehus (OUS) HF Rikshospitalet. Senteret arbeider tett sammen med Seksjon for fordøyelsessykdommer og Institutt for indremedisinsk forskning ved OUS Rikshospitalet, Institutt for klinisk medisin ved Universitet i Oslo og Seksjon for gastroenterologi, Medisinsk avdeling ved Haukeland universitetssykehus (HUS). NoPSC forsker på den kroniske sykdommen primær skleroserende cholangitt (PSC), og andre leverrelaterte sykdommer.

NoPSC biobank ble etablert høsten 2008 og er en fellesressurs for alle prosjekter som støttes av NoPSC. Biobanken er etablert på en slik måte at lagring og uthenting av data og biologisk materiale er pålitelig og personuavhengig. De første fem årene har NoPSC biobank inkludert og samlet inn biologisk materiale og kliniske data fra et bredt utvalg av pasienter med lever- og gallegangssykdommer, samt ulike kontrollgrupper. I 2013 dreide fokus mot prospektiv oppfølging av en mindre gruppe PSC-pasienter. I den forbindelse ble det etablert en «satelittbiobank» ved Haukeland universitetssykehus (HUS), der inkludering og prøvetaking utføres etter den samme protokollen som i Oslo. I tillegg til den prospektive PSC-kohorten blir det fremdeles inkludert andre PSC-pasienter, samt pasienter som kommer til utredning for eller kontroll etter levertransplantasjon. Fra 2016 vil biobanken også inkludere tilsendte prøver fra pasienter som deltar i Regionalt register for autoimmune leversykdommer. Dette gjelder pasienter med autoimmun hepatitt og primær billiær cholangitt i tillegg til pasienter med PSC.

Prosedyrebok for NoPSC biobank 2016-2019 (v04) er en oppdatering av de tre foregående prosedyrebøkene utgitt i 2009 (v01 fra 19.04.09 og v02 fra 30.09.09) og 2013 (v03 juni 2013). Prosedyreboken gjør rede for rutiner og ansvar knyttet til pasientinkludering og prøvetaking og beskriver hva som skjer med det innsamlede materialet. Det biologiske materialet lagres i rør med unike 2D barkoder (Matrix, Thermo Scientific) og registreres i en elektronisk database- og sporingsløsning (Medinsight) og prøvene identifiseres deretter vha en 2D scanner. Mikrobiotaprøver blir først registrert etter at de er ekstrahert. Til hver enkelt prøvealiquot blir det i Medinsight registrert hvilken prepareringsprotokoll som er benyttet, hvor prøvene er lagret og hva de eventuelt er benyttet til. Prepareringsprotokollene er beskrevet i dette dokument og tjener som NoPSC biobankens «standard operating procedures» (SOP).

Alle NoPSC prosedyrer er i tråd med OUS styrende dokumenter for forskning – eHåndboken

http://ehandbok.ous-hf.no/Modules/Module_136/handbook_view.aspx

Og er utarbeidet med bruk av støtte og ressurser fra Regional Forskningsstøtte

<http://www.oslo->

[universitetssykehus.no/fagfolk/_forskning/_forskningsstotte/_Sider/side.aspx](http://www.oslo-universitetssykehus.no/fagfolk/_forskning/_forskningsstotte/_Sider/side.aspx)

Kapittel 1 – Inkludering av pasienter

I dette kapittelet beskrives gjeldende rutiner for pasientinkludering og materialinnsamling, både til prospektiv PSC-kohort og for andre pasienter. Inkludering og innsamling foregår parallelt ved NoPSC (OUS Rikshospitalet) og satelittbiobanken ved Seksjon for gastroenterologi, Medisinsk avdeling, HUS.

Prosedyrebok ved NoPSC biobank Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 3 av 86

Overordnede rutiner ved forespørsel om samtykke

Samtykkedokumentet som benyttes ved OUS Rikshospitalet heter «Forespørsel om deltakelse i forskning. Lever- og gallegangssykdommer» (vedlegg 1), og ved HUS betegnes det; «Forespørsel om samtykke til forskningsbiobank for mage-tarmsykdommer» (vedlegg 2). Ved OUS Rikshospitalet er det biobankansvarlig bioingeniør ved NoPSC eller leger ved Avdeling for transplantasjonsmedisin som gjennomfører informasjonssamtalen med pasientene. Ved HUS er det prosjektlege som er ansvarlig for samtalen.

- Samtykkedokumentet gis/sendes pasienten for gjennomlesning. Det redegjøres for hensikten med studiene, risiko knyttet til deltakelse og eventuelle gevinster både generelt og for deltaker. Deltakelse har ingen direkte betydning for behandling av pasienten, men forskningen som gjøres ved NoPSC danner grunnlaget for bedre behandlingstilbud for pasienter med lever- og gallegangssykdommer i fremtiden. Frivilligheten understrekes, både i forhold til deltakelse, og i forhold til muligheten til å kunne trekke seg fra studiene til enhver tid uten begrunnelse og be om at gjenværende biologisk materiale i forskningsbiobanken destrueres.
- Pasienten skal gis tid til å lese igjennom før han/hun forespørres om deltakelse i studiene.
- Hvis pasienten svarer ja, signeres samtykkeskjemaet av både pasient og den som informerer.
- Signert samtykke registreres i «Samtykkedatabasen» / annen egnet database slik at det til enhver tid eksisterer en oppdatert oversikt over personer som deltar i studiene. Ved OUS Rikshospitalet ligger Samtykkedatabasen på et sikkert og beskyttet område på OUS-nett. Etter scanning oppbevares originalsamtykket oppbevares i en perm på låst kontor. I løpet av 2016 vil det bli opprettet et nytt samtykkeregister i Medinsight. Når dette er på plass, vil alle samtykker scannes inn eller gå direkte inn ved signering på iPad.
- Ved inkludering av nydiagnostiserte PSC-pasienter-, eller PSC-pasienter som ikke tidligere har vært inkludert, utfylles «Anamneseskjema, Lever- og gallegangssykdommer» (vedlegg 3). Legen som tar imot pasienten på Seksjon for fordøyelsessykdommer (sengepost eller dagenhet) fyller ut dette skjemaet under samtalen med pasienten. Informasjonen benyttes til de kliniske skjemaene i Medinsight.
- Biobankansvarlig bioingeniør har ansvaret for å legge Anamneseskjema i pasientens oppholdsmappe sammen med evt. Samtykkeskjema før konsultasjon, og hente utfylte skjemaer i posthulle på sengeposten senere.

Pasientgrupper som inkluderes i studiene og den praktiske gjennomføringen

PSC-pasienter til den prospektive-kohorten

I 2013 startet arbeidet med å etablere en prospektiv kohort av ikke-transplanterte PSC-pasienter. Hensikten er å undersøke om vi kan finne nye markører for sykdomsaktivitet og sykdomsprogresjon. Dette vil være viktig både for vurdering av prognose hos den enkelte, og for å fremskaffe kunnskap som kan gi utgangspunkt for utvikling av målrettet behandling. Målet var å inkludere ca 50 pasienter ved HUS og tilsvarende antall ved OUS Rikshospitalet. Pr jan 2016 er det inkludert 65 pasienter med PSC diagnose ved HUS, og 28 pasienter ved OUS Rikshospitalet, med intensjon om en gradvis økning i årene fremover.

Prosedyrebok ved NoPSC biobank Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 4 av 86

- Ved etablering av PSC-kohorten ved HUS ble det etter godkjenning i Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Vest-Norge (REK Vest) sendt ut et informasjonsbrev tildeltakerne (Prosedyrebok v03, vedlegg 4). Tilsvarende brev ble sendt til en utvalgt gruppe av allerede inkluderte PSC-pasienter i Oslo-regionen. Signerte svarbrev og evt. nye samtykkeskjemaer ble returnert til hhv. NoPSC eller HUS.
- Etter dette blir nye deltagere rekrutert av legene ved NoPSC og av prosjektlege ved HUS eller andre leger ved, muntlig forespørsel ved polikliniske kontroller eller innleggelser.

Deltakelse i PSC-kohorten har ingen direkte betydning for behandling av pasienten og erstatter ikke vanlig klinisk oppfølging eller vanlige kliniske kontroller hos egen lege eller ved eget sykehus.

Deltakerne kalles inn på årlig basis for MR, ultralyd, innsamling av kliniske parametere og prøvetaking, inkludert innsamling av blod og evt urin og/eller avføring til biobanken (se under). Det settes av ca 1 time pr pasient for innhenting av kliniske data og gjennomføring av prøvetakingen.

- OUS Rikshospitalet: Prosjektansvarlig lege ved NoPSC, Erik Schrumpf eller Kristine Wiencke, i samarbeid med biobankansvarlig bioingeniør, planlegger konsultasjonene i lokalene til Medisinsk poliklinikk. Legen er ansvarlig for gjennomføringen av den årlige kontrollen, og biobankansvarlig bioingeniør som har ansvar for prøvetakingen.
- HUS: Prosjektansvarlig lege, Mette Vesterhus, planelegger konsultasjonene i lokalene til Medisinsk Undersøkelse. Legen er ansvarlig for gjennomføring av kontrollen, studiesykepleier tar prøvene og overbioingeniør Aud Sissel Hjartholm, ved Klinisk Institutt 1, UiB, er biobankansvarlig.

Alle opplysninger om pasienten ved de årlige konsultasjonene ved OUS blir registrert i Medinsight. De tre skjemaene (vedlegg 5, 6 og 7) fra v03 utgår. Ved HUS registreres opplysninger om pasienten ved de årlige konsultasjonene i en egen prosjektdatabase som ligger på et beskyttet område med begrenset tilgang på Helse Vest sin forskningsserver. Opplysningene vedrørende biobankmaterialet scannes og legges inn i Medinsight ved OUS Rikshospitalet

Registrering av opplysninger i databasene fra konsultasjonen gjøres av legen som har konsultasjonen ved NoPSC og av ansvarlig lege ved HUS.

I tillegg til de kliniske dataene samles det inn følgende biologiske materialer:

- Blodprøver i hht. Prosedyrebok for NoPSC biobank v04 (kapittel 5). I tillegg til forskningsblodprøvene tas et sett blodprøver til umiddelbar analyse ved Avd. for medisinsk biokjemi (MBK)(pasienten får med rekvisisjon av legen ved konsultasjonen og tar disse prøvene ved prøvetakingsenheten). Følgende parametre måles: P-Natrium, P-Kalium, P-Kalsium, P-Fosfat, P-Urea, P-Kreatinin, P-Albumin, P-Bilirubin total, P-Karbamid, P-CRP, P-ALP, P-ASAT, P-ALAT, P-LD, P-GT, P-Amylase, P-Magnesium, P-Kolesterol total, P-Kolesterol HDL, P-kolesterol LDL, P-Jern, P-Transferrin, P-Ferritin, P-Løselig transferrinreseptor, P-Immunoglobulin kvantitering, P-IgG4, B-Hemoglobin, B-Leukocytter, B-Trombocytter, B-diff.telling, P-PTH og Fritt kalsium, P-Ammoniakk, P-PT-INR, P-Glukose ikke F, B-HbA_{1c}, P-Fritt tyroksin (FT4), P-TSH, P-Vitamin B₁₂, P-Folsyre, P-Homocystein, P-CEA, P-AFP og P-CA 19-9. I tillegg tas

Prosedyrebok ved NoPSC biobank Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 5 av 86

følgende prøver: P-ANCA og P-ASCA, P-anti-glatt muskulatur (SMA), -mitokondrier (AMA), -M2 og -LKM, P-ANA IF og P-ANA ELISA, P-IgG, P-IgA og P-IgM, samt P-anti-vevstransglutaminase (IgA) og P-anti-deaminert gliadin-peptid (IgG). Det tas også S-25-OH-Vitamin D. For pasienter HUS tas noen analyser i serum, dette spesifiseres i DIPS. For OUS pasienter er alle de nevnte blodprøvene enten analysert i fullblod (B) eller heparin-plasma (P). Mer informasjon finnes på nettsidene til MBK ved OUS:

<http://www.oslo->

[universitetssykehus.no/fagfolk/laboratorietjenester/Sider/laboratoriehandboker.aspx](http://www.oslo-universitetssykehus.no/fagfolk/laboratorietjenester/Sider/laboratoriehandboker.aspx)

- Alle blodprøvesvar gjennomgås av konsulterende lege ved NoPSC/HUS før overføring til Medinsight for å fange opp eventuelle avvik som må vurderes.
- Urinprøver til nedfrysning (kapittel 6): Pasienten får utdelt prøvetakingsutstyr etter at biobank-blodprøver er tatt og avleverer materialet umiddelbart eller har med urinprøve hjemmefra. Biobankansvarlig bioingeniør bringer prøven umiddelbart til biobanken sammen med blodprøvene, og urinprøven settes i kjøleskap i ca 30 min. før fordeling og innfrysning.
- Fecesprøver (kapittel 7): Pasienten får med seg prøvetakingsutstyr hjem, og prøvene sendes til NoPSC via post. I utgangspunktet samles det kun inn en prøve ved oppstart, med åpning for å be om ny prøve ved senere besøk. Ved NoPSC registreres mottatte prøver og lagres i biobanken.
- MRCP, ultralyd av lever og galleveier, samt shear wave elastografi av lever og milt (se kapittel 8).

Andre pasientgrupper ved Seksjon for fordøyelsessykdommer, OUS Rikshospitalet

PSC-pasienter ved sengepost og dagenhet som ikke er med i den prospektive kohorten

Det er i tillegg ønskelig at samtlige PSC-pasienter (dersom de ikke allerede deltar i den prospektive kohorten) forelegges mulighet for deltakelse i studiene når de kommer til utredning/oppfølging. Biobankansvarlig bioingeniør gjennomgår ukentlig listen over neste ukes pasienter, både for sengeposten og dagenheten, og identifiserer aktuelle pasienter. Biobankansvarlig bioingeniør legger Samtykkeskjema (vedlegg 1) og Anamneseskjema (vedlegg 3) i journalen til aktuelle pasienter, slik at lege ved Seksjon for fordøyelsessykdommer kan gjennomføre samtykkesamtale samtidig med mottak av pasienten. Hvis dette ikke skjer og det haster med samtykke for prøvetakning, gjennomføres samtykkesamtale av biobankansvarlig bioingeniør. Det tas ikke full «blodprøvetakingspakke» (se kapittel 5) for disse pasientene, kun blodprøvetakingen til DNA ekstraksjon (med mindre det er mistanke om cholangiocarcinom). Prøvetakingen gjennomføres ved MBK, OUS Rikshospitalet (se kapittel 5 for egen prosedyre). Biobankansvarlig klargjør skjema (vedlegg 12) med merkelapper. På sengeposten legges dette i hylle til MBK, for pasienter på dagenheten legges papirene i egen hylle ved resepsjonen på MBK dagen før prøvetakning. Biobankansvarlig bioingeniør varsles via calling (23872) når prøvene er klare for henting.

Pasienter med eller uten PSC med spørsmål om cholangiocarcinom (CCA)

Av disse pasientene tas de samme blodprøvene til forskning som for kohortpasientene. Prøvene merkes i Medinsight med «CCA?».

PSC-pasienter som har tatt forskningsprøver for mer enn 5 år siden

Det er ønskelig med oppfølging i form av nye biobankprøver av pasienter med PSC som tidligere er inkludert i NoPSC biobank for 5 år siden eller mer. Dette gir grunnlag for å følge sykdomsutviklingen hos pasienten, og gjelder både for transplanterte (med tanke på residiv

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04	Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin	Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen
	Dato: 06.06.16	Side 6 av 86

av PSC) og ikke-transplanterte pasienter. Disse prøvene merkes i Medinsight med «5 års intervall», og det tas samme blodprøvepakke som for kohort pasienter. Tilsvarende gjelder for PSC-pasienter som kommer inn til TX vurdering, disse merkes i Medinsight med «TX vurdering». Pasienten hentes ut i ukelistene av biobankansvarlig bioingeniør.

Pasienter som meldes ventelisten for på Levertransplantasjons

Alle pasienter som meldes på ventelisten for levertransplantasjons uavhengig av diagnose, vil bli forespurt om deltakelse i studiene, med mindre de allerede er inkludert. PSC-pasienter som er levertransplanterte, men ikke tidligere inkludert, vil også bli forespurt når de kommer til kontroll ved dagenheten, evt. sengeposten. Biobankansvarlig bioingeniør gjennomgår ukentlig pasientlistene for inntaksrapport og legger samtykkeskjema i de respektive journalene. Legene, som tar imot pasientene ved avdelingen, informerer pasientene og innhenter samtykke om pasienten velger å delta. Det signerte samtykket legges i hylle av merket Liv Wenche Thorbjørnsen i resepsjonen ved sengeposten. Deretter blir samtykket skannet inn i samtykkedatabasen (erstattes av Medinsight i 2016).

Rutinemessig fylles følgende skjema ut ved påmelding til ventelisten for levertransplantasjons (står i perm merket «LEVERTX – påmelding»):

- Meldeskjema til Immunologisk institutt (IMMI)
 - Sendes til IMMI med bud
- Leverregisterets dataregistrering Form A – grønt ark
 - Legges i hyllen merket «Levertransplantasjon» til Tom Hemming Karlsen
- Samtykkeskjema for registrering i Norsk levertransplantasjonsregister
 - Legges i posthyllen til Biobankansvarlig bioingeniør ved NoPSC
- For ikke tidligere inkluderte pasienter: «Forespørsel om deltakelse i forskning, Lever- og gallegangssykdommer» Norsk senter for PSC – blått ark
 - Gjelder for alle pasienter som meldes på ventelisten og for PSC-pasienter som kommer til kontroll etter levertransplantasjon: Biobankansvarlig bioingeniør legger blått samtykkeskjema i pasientens oppholdspasm. Ved sengeposten og dagenheten informerer legen (evt. Biobankansvarlig bioingeniør) pasienten og forespør om samtykke. Pasienten beholder så informasjonsdelen av dokumentet, og det signerte skjemaet legges i posthyllen til biobankansvarlig bioingeniør ved NoPSC.

Leder ved NoPSC og biobankansvarlig bioingeniør mottar oppdatert transplantasjonsventeliste fra sekretær ved IMMI hver fredag/mandag. Biobankansvarlig bioingeniør markerer hvilke pasienter som har samtykket og distribuerer listen til de ansvarlige for prøvetaking ved levertransplantasjon. Når pasient innkalles for levertransplantasjon kontaktes leder ved NoPSC av transplantasjonskoordinator. Det kontrolleres hvorvidt samtykke foreligger og om levereksplantatet er av interesse for prøvetaking. NoPSC biobank ønsker å samle biologisk materiale fra:

- Pasienter med autoimmun leversykdom (eks. PSC, primær biliær cirrhose, autoimmun hepatitt)
- Pasienter der gallegangene og/eller deler av leveren kan benyttes som normalmateriale (eks. lokalisert cancer uten grunnsykdom)
- Pasienter med kjent smitte / fare for smitte tas det ikke prøver fra

Ansvar for prøvetakingen fordeles så etter en rotasjonsliste, for tiden bestående av de vitenskapelige ansatte ved NoPSC med medisinsk utdanning. Ansvarlig person kontakter operasjonsstuen for tidsplanlegging slik at prøvetaking kan utføres umiddelbart etter eksplantasjon. For utdypende informasjon om prøvetakingsprosedyren ved transplantasjon, se kapittel 10.

Pasienter ved Gastroenterologisk undersøkelsesenhets (Gastrolab)

Endoskopisk retrograd cholangio pancreaticografi (ERCP)-undersøkelse utføres rutinemessig ved Gastrolab. Biobankansvarlig bioingeniør ved NoPSC følger kontinuerlig med på pasientlistene for å fange opp aktuelle pasienter. Vi har anledning til å ta galle- og børstecytologiprøve fra pasienter som har samtykket, også gjentatte prøvetakinger hvis det er indikasjon for dette. Det vurderes om intervall fra forrige prøvetagning gjør at det er ønskelig med oppfølgingsprøver, evt også kontrollere CA19-9 verdien i blodprøve. Det er også mulig å spørre legen ved ERCP lab om ekstra prøver dersom det var lite volum ved forrige undersøkelse. Se kapittel 9 for utdypende prøvetakingsprosedyre.

Friske personer til kontrollmaterialet

Personer som har samtykket til deltakelse i Forskningsbiobanken ved Immunologisk institutt (IMMI), OUS Rikshospitalet ble i 2009/2010 forespurt om ny prøvetaking ved NoPSC biobank (vedlegg 7, Prosedyrebok v03). Alle svar ble registrert i en database som administreres av prof. Benedicte A. Lie ved Avd. for medisinsk genetikk, OUS Ullevål. De som svarte positivt utgjør vårt kontrollmateriale og består av litt over 100 personer. Prøvetaking ble gjennomført jmfør kapittel 3 i Prosedyrebok for biobank ved NoPSC, v 02 (30.09.09). Deltakerne fylte også ut et spørreskjema om røykevaner. De som sto på faste medisiner, med unntak av p-piller, ble som hovedregel ikke inkludert (kommentar ble lagt inn i Medinsight). Det vil kunne være aktuelt å kalle inn flere friske kontroller for ny blodprøve. Prøvetakingen vil da følge denne prosedyreboken (kapittel 5).

Materialkategorier som samles inn fra pasienter og friske kontroller

PSC-kohort

- Blodprøver (kapittel 5), urinprøver (kapittel 6) og fecesprøver (kapittel 7)
- Radiologiske undersøkelser (kapittel 8)
- Klinisk informasjon

PSC-pasienter som ikke er registrert hos oss tidligere

- Blodprøver til DNA ekstraksjon (se kapittel 5) og urinprøver (kapittel 6)

Pasienter med eller uten PSC med spørsmål om cholangiocarcinom (CCA)

- Blodprøver (kapittel 5)

PSC-pasienter som har tatt forskningsprøver for mer enn 5 år siden (5 års intervall)

- Blodprøver (kapittel 5)

PSC-pasienter som vurderes for levertransplantasjon

- Blodprøver (kapittel 5)

Pasienter som gjennomgår levertransplantasjon (flere ulike diagnoser)

- Galle, lever- og gallegangsbiopsier fra eksplantert lever (kapittel 10)

PSC og cholangiocarcinom pasienter som gjennomgår ERCP-undersøkelse

- Børstecytologiprøve og galle (kapittel 9)

Frisk kontrollpopulasjon

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 8 av 86

- Blodprøver (kapittel 5)

Kapittel 2 – NoPSC deltagelse i biobanking andre steder

IBSEN20

Prosjektleder: Bjørn Moum, Ahus.

Prosjektet er en prospektiv oppfølging av pasienter som har hatt Inflammatorisk tarmsykdom i 20 år, IBSen20. Studien er en forlengelse av IBSen-studien, som startet i 1990, med formål å kartlegge prognose og prognostiske markører for kompliserende sykdom, risiko for malignitet, genetisk kartlegging og mortalitet hos pasienter med ulcerøs colitt og Crohns sykdom. 20 års studien omfatter oppfølging med klinisk og epidemiologisk kartlegging, radiologiske, serologiske og endoskopiske (med biopsier) biomarkørundersøkelser med tanke på intestinal dysplasi og kreftutvikling. Det er videre et delmål i studien å kartlegge revmatologisk sykdom, annen ekstraintestinal sykdom, livskvalitet, helseøkonomiske aspekter og uførhet, samt medikamentforbruk og komorbiditet.

Mottak av prøver ved NoPSC biobank

Ved NoPSC biobank mottok, registrerte og lagret vi PAXgene- og BDP 100 blodprøverørene fra innsamlingen (se prosedyrebok v03). Prøvene er registrert i Medinsight og IBSen 20Idnr er fylt inn i eget felt i det kliniske skjemaet. Innsamlingen av materiale (fra ca 400 pasienter) til denne studien er avsluttet. Pr 2016 har NoPSC også overtatt ansvaret for de andre blodprøvene fra denne studien, som tidligere lå under Gastrolab, OUS Rikshospitalet.

Biobankprosjekt Tarm

Prosjektleder: Knut Lundin, Gastro undersøkelseslab.

«Biobankprosjekt Tarm» er et samarbeidsprosjekt mellom Seksjon for fordøyelsessykdommer, herunder Gastrolab, sengepost og dagenhet, Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin og Norsk senter for PSC (NoPSC), alle tilhørende Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon, OUS Rikshospitalet. Prosjektet tar høyde for å samle inn biologisk materiale og kliniske opplysninger fra pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom) og variabel immunsvekkelse med hypogammaglobulinemi, CVID (common variable immunodeficiency). Det er også ønskelig å etablere et kontrollmateriale bestående av pasienter som henvises til gastro- og/eller koloskopiundersøkelse, men som viser seg å ikke ha makro- eller mikroskopiske forandringer i gastrointestinaltraktus.

Til innhentning av biopsimateriale og kliniske opplysninger benyttes en modifisert versjon av IBSen II protokollen (vedlegg 9, del A-D). Samtykkedokumentet som ble benyttet heter «Forespørsel om deltagelse i forskning - Tarmsykdommer» (Prosedyre bok v03, vedlegg 8). NoPSC biobank har ansvar for blodprøver fra denne studien, mens Gastrolab har ansvar for biopsiene som ble tatt (som beskrevet i Prosedyrebok v03, vedlegg 10). Innsamlingen av materialet til denne studien er avsluttet (for rutiner og prosedyrer se Prosedyrebok v03), men det kan være aktuelt å inkludere pasienter under tilsvarende protokoll senere.

Kontroll av preanalytiske feilkilder

Prosedyre bok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 9 av 86

Under denne innsamlingen fremkom det et ønske om å undersøke hvorvidt prøvetakingstidspunkt ville kunne påvirke resultatene. Derfor ønsket man å etablere et panel bestående av 10 personer hvor det skulle tas 3 sett med blodprøver, hhv før og etter tømning av tarm og etter endoskopi. Dette ble ikke gjennomført, men kan bli aktuelt senere.

Kapittel 3 – Kvalitetskontroll av langtidslagret materiale ved NoPSC biobank

Som en del av kvalitetssikringen ved NoPSC biobank startet vi fra 2013 en holdbarhetsstudie for å fremtidig kunne dokumentere kvaliteten av våre langtidslagrede blodprøver. Studien vil inngå som del av spesialistgodkjenningen til biobankansvarlig bioingeniør. Det planlegges innsamling av blodprøver fra 30 pasienter og 30 friske personer. Inkluderingen av pasienter ble gjort i forkant av den første årlige innkallingen av PSC-kohorten i 2013. Kohorten av friske personer vil rekrutteres blant ansatte ved OUS og innhentes samlet i 2016.

Det blir tappet 2 serum-, 2 EDTA og 3 BDP 100-rør fra hver pasient, preparert og lagret etter SOP (kapittel 5). Dette volumet er beregnet til å være tilstrekkelig for gjentatte målinger i en 30 års periode. Det ble gjennomført en baselinemåling av utvalgte analytter ved prøvetakingstidspunktet ved MBK, OUS Rikshospitalet (akkreditert laboratorium). Deretter blir de samme analyttene målt etter 3–12–30 måneder, etterfulgt av måling hver 2. år de første 10 årene. Deretter utføres analyse hvert 3 år. Følgende analytter måles: Natrium, Kalium (kun i serum), ASAT, Albumin, IgG, Total bilirubin, Kolesterol, Fe og CRP. Det samles ikke inn CTAD rør som først planlagt pga usikkerhet om metode for analysering av cytokiner.

Siden prosjektet strekker seg over mange år (planlagt tidsramme er 25 år) vil det kunne forekomme utskiftning av metoder og instrumenter ved analyselaboratoriet. Eventuelle utskiftninger vil derfor bli dokumentert i løpet av studien slik at man kan ta høyde for dette. Ved store endringer er det et alternativ å gjennomføre en ny innsamling av materiale som kan analyseres parallelt med det første materialet.

Analyseresultatene vil lagres i egnet database, og resultatene vil bli analysert ved hjelp av ulike statistiske metoder. Målet er å dokumentere stabiliteten av prøvene, samt påvise eventuelle avvik pga langtidslagringen.

For detaljert informasjon, se eget prosjektdokument.

Kapittel 4 – Registrering av kliniske og biologiske data

Ved OUS Rikshospitalet benyttes Medinsight til registrering av klinisk informasjon, samt all relevant informasjon knyttet til de biologiske prøvene som samles inn. Medinsight er opprinnelig en klinisk database utviklet ved Institutt for medisinsk informatikk (IMI) ved Radiumhospitalet. I 2009 ble det, i et samarbeid mellom NoPSC og IMI, utviklet en biobank/sporingsmodul til databasen. Personer som samtykker til deltakelse i studiene blir hentet inn v.h.a. personnummer, og ved inkludering i databasen gis personen et unikt løpenummer (NoPSC1, NoPSC2 osv).

Ved HUS legges den kliniske informasjonen inn i en egen prosjektdatabase på beskyttet område på Helse Vest sin forskningsserver, mens prøvetakingsskjemaene oppbevares i låsbart skap, inntil vi får på plass en web-løsning (under arbeid i 2016). Det fordelte biologiske materialet scannes inn i Excelfiler som sendes via e-post til biobankansvarlig ved NoPSC OUS som er ansvarlig for registrering av dette i HUS-mappen i Medinsight.

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 10 av 86

I den kliniske delen av Medinsight fylles følgende ut for Oslo kohorten:

- Klinisk skjema: relevant klinisk informasjon, basert på Anamneseskjema (vedlegg 3). Biobankansvarlig bioingeniør er ansvarlig for dette.
- ERCP skjema: detaljert informasjon vedrørende ERCP undersøkelse fylles ut for aktuelle pasienter (eget skjema i Medinsight for dette). Prof. Lars Aabakken ved gastrolab er ansvarlig for dette.
- Kumulative data: Blodprøveresultater, fra MBK, for kohortpasientene registreres manuelt av prosjektlegen som har konsultasjonen.

Det biologiske materialet som samles inn prepareres etter prosedyrer beskrevet i kapittel 5, 6, 7, 9 og 10. Det innsamlede materialet lagres på rør med unike 2D barkoder (Matrix), og disse scannes inn i biobank/sporingsmodulen. I denne modulen registreres deretter følgende informasjon til hvert enkelt rør (biobankansvarlig bioingeniør er ansvarlig):

- Materialkategori
- Prøvetakingsdato
- Prøvetakingstidspunkt (klokkeslett)
- Prepareringsdato
- Primærfiksering
 - Beskriver innholdet i røret som prøven er tatt på (f. eks: galle overføres til tomt nunc rør, mens EDTA-plasma tas på rør med K₂EDTA)
- Preparering
 - Hvilken protokoll (SOP) prøven har blitt preparert etter (med versjonsnummer)
 - Ved endring i SOP oppdateres versjonsnummeret og endringen registreres vha skjemaet «Skjema for registrering av endringer i biobankprosedyren» (se vedlegg 18). Ved senere uttak kan dette tas hensyn til, hvis relevant.
- Navn på prøvetaker
- Navn på materialpreparant
- Volum (µL) (hvis relevant)
- Restvolum
 - Oppdateres automatisk ved uttak av prøvemateriale
- Antall ganger prøven har vært tint
 - Oppdateres automatisk ved uttak av prøvemateriale
- Konsentrasjon (hvis relevant)
- Konsentrasjonsenhet (hvis relevant)
- Kvalitetsparametre (hvis relevant)
- Om pasienten var fastende ved prøvetaking (hvis relevant)
- Det registreres om det er kontrastvæske til stede i prøvemateriale tatt ved ERCP undersøkelse og i standard kommentarfeltet registreres det om prøvene er med i PSC-prospektiv kohort, 5 års intervall, TX vurdering eller annet. For rørene som er tilsatt proteaseinhibitor anmerkes i kommentarfeltet tiden fra prøven ble tatt til proteaseinhibitor ble tilsatt.
- For prøver tatt ved levertransplantasjon registreres tiden fra uttak til prøven er tatt
- Detaljert posisjonsinformasjon kobles til prøvene (fryser, rack, skuff, plass, boksnummer og posisjon i boks)

- Alt materiale fordeles på to ulike fryserer slik at kun halvparten av materialet affiseres ved fryserproblemer. Temperaturen i fryserne logges en gang pr time, og fryserne er koblet til sykehusets SD anlegg. Ved HUS er det kun én fryser (HEPAR).
- Eventuelle kommentarer og avvik
 - Avvik registreres på eget avviksskjema som oppbevares i perm (vedlegg 19), i tillegg noteres avviket i kommentarfeltet til prøvene det gjelder.
- Alle uttak registreres i egen logg for hvert rør i Tittelfeltet. (Se kapittel 13 for uttak.)

Kapittel 5 – Prøvetaking av blodprøver

Rutiner ved blodprøvetaking

Generelle retningslinjer

Alle prøvetakinger utføres så likt det lar seg gjøre, da pre-analytiske variasjoner kan påvirke nedstrøms analyser. Retningslinjene er som følger:

- Så få prøvetakere som mulig
- Så langt det lar seg gjøre ønsker man at pasienten skal være fastende
- Ønskelig å ikke stresse vedkommende under prøvetaking
- Pasienten sitter/ligger under prøvetaking
- Prøvetakingsrørene tas alltid i samme rekkefølge
- Prøvetakingsrørene vendes forsiktig 6-8 ganger
- Alle avvik registreres på eget skjema (vedlegg 19)

Som hovedregel ønsker vi å tilstrebe kun én venepunksjon pr pasient. Der det ikke lar seg gjøre tappes resten av rørene, inkludert et nytt kasteglass, ved en ny venepunksjon. Ved prøvetakinger der man også tar med glass på vegne av MBK følges egen prosedyre:

- Prøvetakingsrørene fra MBK skal ikke forstyrre den standardiserte rekkefølgen av vår prøvetakingsserie, evt. rør tas derfor i etterkant.
- Unntaket er citratrør til koagulasjonsanalyser. Dette tas før vår serie da koagulasjonsparametrene vil kunne påvirkes etter hvert som blod tappes i rørene. Det tas så et nytt kasteglass etter citratrøret før vår serie av blodprøverør tas.

Følgende utstyr benyttes ved prøvetaking

- Staseslange
- Holder
- Vacuette sikkerhetsVPS 21G, 19cm (nål)
 - Dette er en steril engangskanyle med slange som letter prøvetakingen, også kalt «butterfly»
 - Må benyttes da den forhindrer tilbakeslag av væske fra CTAD- og PAXgen-rørene
 - Pga slangen må det tappes 1-2 ml blod i et tomt rør (såkalt kasteglass) slik at systemet fylles med blod før første prøvetakingsrør i serien tappes
- Bomullsdotter
- Medisinsk tape

- Prøvetakingsrør (NB: Sjekk alltid holdbarheten på ekstrarør som står i kurven)
- Stativ
- Rekvisisjon (vedlegg 11)
- Navnelapper med pasientens ID

Prøvetakingsrør og rekkefølge – NoPSC biobank 2016-2019

Blodprøvetakingspakke (Biobankpakke2, for Biobankpakke 1 se prosedyrebok versjon 1 og 2)

	Antall rør x ml blod
1. «Kasteglass» – rør uten tilsetning (kat. No. 368492)	1 x 1,0 ml
2. Serum (kat. No. 367953) (BD Vacutainer® SST II Plus Advancer)	1 x 8,5 ml
3. EDTA plasma til proteinstudier (kat. No. 367525) (BD Vacutainer® Plus Plastic K ₂ EDTA)	1 x 10 ml
4. EDTA blod til DNA ekstraksjon (kat. No. 367525) (BD Vacutainer® Plus Plastic K ₂ EDTA)	1 x 10 ml
5. BD P100 rør til proteinstudier ¹ (kat. No. 366448) (BD Vacutainer®)	1 x 8,5 ml
6. CTAD rør til cytokinstudier ² (kat. No. 367599) (BD Vacutainer®)	2 x 4,5 ml
7. «Kasteglass» – rør uten tilsetning ³ (kat. No. 368492)	1 x 2 ml
8. PAXgene TM rør til RNA ekstraksjon ⁴ (kat. No. 762165) (PreAnalytiX, Qiagen/BD)	1 x 2,5 ml
Totalt blodvolum pr pasient	51,5 ml

¹ BD P100-røret har en mekanisk separator som sørger for enkel separering av plasma. Røret er spraytørket med K₂EDTA antikoagulant og merkebeskyttede proteinstabilisatorer. NB! Noen av rørene har en produksjonsfeil; hvis filteret blir skjøves nedover må nytt rør tas.

² CTAD rør: lysømfintlig, må oppbevares mørkt.

³ For kasteglass nr 2 (punkt 7) er det viktig å fylle røret, da man må fjerne evt. rester i prøvetakingssystemet (ventilen) fra tilsetningsvesken i CTAD røret

⁴ PAXgeneTM-røret inneholder en tilsetning som stabiliserer *in vivo* gentranskripsjonsprofil ved å redusere *in vitro* RNA degradering og minimerer/ begrenser geninduksjonen. Røret må holdes vertikalt ved oppbevaring og prøvetaking, da tilsetningen kan være helseskadelig for pasienten. Det må alltid benyttes butterfly-nål ved prøvetakingen.

For PSC-pasienter som ikke deltar i den prospektive kohorten tas det ikke full blodprøvepakke, men kun EDTA blod til DNA ekstraksjon. Prøvetakingen foregår da ved MBK og det tas følgende:

	Antall rør x ml blod
1. EDTA blod til DNA ekstraksjon (BD Vacutainer® Plus Plastic K ₂ EDTA)	4 x 6 ml
Totalt blodvolum pr pasient	24 ml

Prepareringsprosedyrer og registrering i Medinsight

For prøvetaking gjennomført ved OUS Rikshospitalet registreres pasient og prøvetakings data i Medinsight databasen og pasienten gis et studienummer, med mindre dette allerede er gjort i forbindelse med registrering av samtykke og kliniske data. Det printes deretter ut etiketter med studienummeret samt prøvetakingsdato. Disse klistres over pasientens ID-lapp på de rør som skal oppbevares i fryser for senere preparering (EDTA-blod til DNA ekstraksjon og PAXgene rør til RNA ekstraksjon). De restende blodprøvene behandles så etter de protokoller som beskrives her. For en helt detaljert prosedyre henvises til arbeidsdokument i biobanken (RUTINER VED PRØVETAKING OG PRØVEPREPARERING). Rekvisisjonen plasseres i perm i låsbart skap. Deltagende pasienter ved HUS gis studienummer når de blir registrert i Medinsight databasen ved OUS. Informasjon om pasientidentitet og studienummer foregår på telefon mellom prosjektansvarlig lege på HUS (Mette Vesterhus) og biobankansvarlig bioingeniør ved NoPSC.

EDTA plasma proteomikkprotokoll, v02 (BD Vacutainer® Plus Plastic K₂EDTA, 10 ml rør)

Endring fra v01 (06.02.12): 1: Ved sentrifugering trinn 2 (15 000 x g) innstilles sentrifugen på 4 °C, og temperaturen vil gradvis synke. 2: Fordelt EDTA plasma plasseres på tørris for begynnende nedkjøling før registrering og plassering i fryser.

- Innen 30 minutter etter prøvetaking sentrifugeres prøven i 15 minutter ved 1500 x g i en utsvingssentrifuge for å pelettere blodplater.
- Plasma overføres så til nødvendig antall 1,5 ml eppendorfrør. For å unngå kontaminering av plasma med intakte celler, må man være meget forsiktig å ikke komme nær buffycoatlaget som er mellom de røde blodcellene og plasma. Stopp oppsamlingen av plasma ca 0,5 cm fra buffycoatlaget.
- Avpipetert plasma sentrifugeres umiddelbart ved 4 °C (innen 15 minutter fra første sentrifugering er ferdig) i 15 minutter ved 15 000 x g i en fastrotorsentrifuge (dette fjerner rester av cellemateriale). Pipetter deretter av 90 % av plasmaet. Man lar 10 % være igjen for å være sikker på å ikke få med noe fra cellepeletten.
- Plasma avpipetteres og fordeles på ca 15 Matrixrør, 250 µL pr rør. Matrixrørene plasseres på tørris under fordelingen.
- Rørene scannes og registreres i Medinsight
 - Materialkategori: Plasma
 - Primærfiksering: EDTA
 - Preparering: Plasma proteomikkprotokoll, v02
- Rørene plasseres i respektive bokser og fryses ved -80 °C, halvparten i fryser 1 og halvparten i fryser 2 (ved HUS er det kun én fryser)

BD P100 proteomikkprotokoll, v02 (BD Vacutainer®)

Endring fra v01 (15.02.12): 1. BD P100 rør plasseres i lystett eske ved ankomst biobank. Dette for å hindre evt. degradering pga lys (både sollys og lysstoffrør). 2. Fordelt BD P100 plasma plasseres på tørris for begynnende nedkjøling før registrering og plassering i fryser.

- Plasser prøvene i en lystett eske umiddelbart etter ankomst NoPSC biobank / lab
- Sentrifuger i 30 minutter ved 1600 x g i en utsvingssentrifuge
- Plasma avpipetteres og fordeles på ca 12 Matrixrør, 250 µL pr rør. Matrixrørene plasseres på tørris under fordelingen.
- Rørene scannes og registreres i Medinsight:
 - Materialkategori: Plasma
 - Primærfiksering: BD P100
 - Preparering: BD P100 proteomikkprotokoll, v02
- Rørene plasseres i respektive bokser og fryses ved - 80 °C innen 1-2 h etter prøvetaking (vi gjennomfører nedfrysning så raskt som overhode mulig), halvparten i fryser 1 og halvparten i fryser 2 (ved HUS er det kun én fryser).

Serumprotokoll, v02 (BD Vacutainer® SST II Plus Advance, 10/8,5 ml rør)

Endring fra v01 (15.02.12): 1: Serumrør plasseres i lystett eske ved ankomst biobank. Dette for å hindre evt. degradering pga lys (både sollys og lysstoffrør). Kjent påvirkning på f.eks. bilirubin. 2: Fordelt serum plasseres på tørris for begynnende nedkjøling før registrering og plassering i fryser

- Plasser prøvene i en lystett eske umiddelbart etter ankomst NoPSC biobank / lab
- Koaguler prøvene i minimum 30 minutter i romtemperatur
- Sentrifuger i 10 minutter ved 1800 x g i utsvingssentrifuge (sentrifugeres innen 1,5 time etter prøvetaking)
- Serum avpipetteres og fordeles på ca 15 Matrixrør, 250 µL pr rør. Matrixrørene plasseres på tørris under fordelingen.
- Rørene scannes og registreres i Medinsight
 - Materialkategori: Serum
 - Primærfiksering: Ingen tilsetning, SST rør
 - Preparering: Serumprotokoll, v02
- Rørene plasseres i respektive bokser og fryses ved -80 °C, halvparten i fryser 1 og halvparten i fryser 2 (ved HUS er det kun én fryser)

CTAD cytokinprotokoll, v01 (BD Vacutainer® CTAD, bufret citrat, 5/4,5 ml rør)

- Rørene oppbevares mørkt etter ankomst NoPSC biobank / lab
- Sentrifugeres i 20 min ved 2000 x g i en utsvingssentrifuge
- Plasma avpipetteres og fordeles på ca 18 Matrixrør, 250 µL pr rør
- Rørene scannes og registreres i Medinsight
 - Materialkategori: Plasma
 - Primærfiksering: CTAD
 - Preparering: CTAD cytokinprotokoll, v01

Prosedyrebok ved NoPSC biobank Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 15 av 86

- Rørene plasseres i respektive bokser og fryses ved -80 °C, halvparten i fryser 1 og halvparten i fryser 2 (ved HUS er det kun én fryser)

PAXgene™ rør til RNA ekstraksjon, v02 (PreAnalytiX, Qiagen/BD)

- Røret står 2-4 timer i romtemperatur før nedfrysning. Dette er vår rutine. Alternativt kan rørene fryses med en gang, men da må rørene stå i romtemperatur 2 timer etter tining, og avviket må registreres.
 - NB: Inkubering over natt i romtemperatur kan gi økt utbytte (dette trinnet kan også gjennomføres ved tining til ekstraksjon)
- Blodprøverøret merkes med studienummer og fryses som det er i to trinn:
 1. 24 timer ved -20 °C (ved helg står prøvene 3 døgn før flytting)
 2. Deretter ved -80 °C (plasserer i boks etter prøvetakingsmåned og år)

Det ekstraheres RNA fra PAXgene rørene vha prepareringsprosedyren PAXgene™ blood RNA kit, v02 (PAXgene™ blood miRNA Kit til RNA ekstraksjon, PreAnalytix, Qiagen/BD). Endring fra v01: Byttet til nyere kit fra leverandør som i tillegg ekstraherer ut mikro-RNA. Prøvene ble tidligere tint i kjøleskap over natt, nå tines de på benk i romtemperatur over natt. For detaljert prosedyre, se arbeidsdokumentet i biobanken (Detaljert prøveprepareringsprosedyre_Ekstraksjon av RNA vha PAXgene™ Blood miRNA Kit).

Ferdig ekstrahert RNA konsentrasjonsmåles vha NanoDrop (Thermo) og kvaliteten kontrolleres vha 2100 Bioanalyzer (Agilent). Deretter alikvoteres og registreres prøven i Medinsight:

- RNA alikvoteres til 4 stk Matrixrør, 15-20 µl pr rør
 - Det avpipetteres x µl RNA til cDNA syntese (volumet avhenger av konsentrasjonen til prøven, se under).
- Rørene scannes og registreres i Medinsight
 - Materialkategori: RNA
 - Primærfiksering: PAXgene blood RNA
 - Preparering: PAXgene™ blood RNA kit, v02
 - Konsentrasjon: XX ng/µL
 - 260/280-, 260/230- og RIN-verdiene registreres
- Prøvene fryses deretter ved – 80 °C

cDNA syntese, v01

cDNA syntetiseres vha prosedyre gitt av leverandør (gjøres ikke rutinemessig), til nå har SuperScript III First-Strand Synthesis System for RT-PCR, Invitrogen, og QuantiTect Reverse Transcription Kit, Qiagen vært benyttet.

- 20 µl cDNA overføres til et Matrixrør, scannes og registreres i Medinsight
 - Materialkategori: cDNA
 - Primærfiksering: PAXgene blood RNA
 - Preparering: cDNA protokoll, v01
 - Konsentrasjon: XX ng/µL
- Prøvene fryses deretter ved – 80 °C

EDTA fullblod til IMMIs In-house metode for DNA ekstraksjon (utsaltning), v01 (BD Vacutainer® Plus Plastic K2EDTA, 10 ml rør)

- Blodprøverørerne merkes med studienummer og fryses som de er ved - 80 °C. Plasseres i bokser etter prøvetakingsmåned og år.

Det ekstraheres DNA fra rørene vha protokollen «IMMIs in-house metode for DNA-ekstraksjon (utsaltningsmetode), v01». For utfyllende prosedyre; se arbeidsdokumentet i biobanken (Detaljert prøveprepareringsprosedyre_Ekstraksjon av DNA vha IMMIs in-house metode (utsaltning)).

Ferdig ekstrahert DNA konsentrasjonsmåles vha NanoDrop (Thermo), kvaliteten kontrolleres vha gel-elektroforese, aliquoteres og registreres deretter i Medinsight:

- DNA aliquoteres til 4-5 stk Matrixrør, ca 70 µl pr rør
- Rørene scannes og registreres i Medinsight
 - Materialkategori: DNA
 - Primærfiksering: EDTA
 - Preparering: IMMIs In-house metode for DNA-ekstraksjon, v01
 - Konsentrasjon: xxx ng/µL
 - 260/280- og 260/230-verdiene registreres
- Prøvene fryses deretter ved - 20 °C

EDTA fullblod til IMMIs In-house metode for DNA ekstraksjon (utsaltning), v01 (BD Vacutainer® Plus Plastic K2EDTA, 2 stk 10 ml rør eller 4 stk 6 ml rør) tatt ved MBK

Det benyttes egen rekvisisjon (vedlegg 12). Prøvetaker ved MBK caller på NoPSC når prøvetaking er gjennomført, og personale ved NoPSC bringer prøvene til NoPSC biobank.

- Registrer pasienten i Medinsight.
- Finn fram to stk 15 ml Sarstedt rør og merk disse
- Kontroller at pasient-ID stemmer overens (rekvisisjon og blodprøverør)
- Skriv id nummer direkte på røret og klistre over etikett med gjennomiktig plastvindu (BRADY LASERTABMARKERS, LAT 56-361)
- Vend blodprøverørerne 6-8 ganger, overfør deretter blodet til Sarstedtrørene, 2 blodprøverør pr Sarstedtrør.
- Rørene plasseres i - 80 °C fryser nr 3 i hvit pappeske merket med: EDTA blod til DNA ekstraksjon, Nye PSC-Pasienter, f.o.m. måned-år.
- Rekvisisjonen plasseres i egen perm i låsbart skap.
- Biobankansvarlig bioingeniør ved NoPSC biobank er ansvarlig for å registrere prøvetakingen i Samtykkedatabasen og i Medinsight (Kommentar/avvik standard), på sikkert/beskyttet område på OUS-nett.

Det ekstraheres DNA fra rørene som beskrevet over av biobankansvarlig bioingeniør ved etterspørsel.

Tempus™ rør til RNA ekstraksjon, v01 (Applied Biosystems)

- Dette røret ble benyttet ved blodprøvetaking av friske personer til kontrollmaterialet, i tillegg til et PAXgene-rør frem til 2009. Ved all senere

prøvetaking utgår Tempusrøret. Alle innsamlede rør fra friske personer er overlevert gruppen til Benedicte Lie på Ullevål.

- Rørene ble merket med studienr og fryst ved -20 °C
- Det ekstraheres RNA fra Tempus rør vha protokoll fra Applied Biosystems som er etablert hos Immungenetikkggruppa v/ Prof. Benedicte A. Lie ved Avd. for medisinsk genetik, OUS Ullevål.

Kapittel 6 – Prøvetaking av urinprøver

Informasjonsskriv og utstyr til prøvetaking gis pasienten i forbindelse med kontroll/innleggelse (vi sender ikke utstyr hjem lenger). De fleste kohort pasienter tar med en urinprøve i et dertil egnet glass hjemme fra, hvis ikke blir urinprøve innsamlet ved konsultasjonen. For andre pasienter legger biobanksansvarlig bioingeniør «Prøvetakingsskjema for urin» i hylle på avdelingen og avtaler med sykepleier. Prøven og skjema hentes i kjøleskap på avdelingen av biobanksansvarlig bioingeniør.

Urinprotokoll, v02

Endring fra v01 (01.01.13): Urinprøver fryses nå ved - 80 °C. Første innsamling av urin ble gjort etter protokollen til Dr. Tim Lankisch, Department of Gastroenterology Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Germany. Etter litteratursøk har vi kommet fram til at optimal lagringstemperatur er -80 °C.

- Morgenurin (hvis mulig) samles i et urinprøveglass uten tilsetning og det bringes til NoPSC biobank / HUS samme dag.
 - Utføres prøvetakingen ved sengepost samles morgenurinen i et prøveglass og plasseres i kjøleskap av sykepleier ved posten.
- Prøven oppbevares i kjøleskap/på is hvis fordeling ikke kan skje umiddelbart, men fordeling skal skje på prøvetakingsdatoen.

Prøvehåndtering (på is) og registrering:

- Ved mottak kontrolleres det at IDnr på rør og prøvetakingsrekvisisjon stemmer overens
- Urinprøven fordeles på ca 8 stk 1.0 ml Matrixrør, alikvoter á 945 µL
- Prøvene scannes og registreres i Medinsight:
 - Materialkategori: Urin
 - Primærfiksering: tomt rør
 - Preparering: Urinprotokoll, v02
 - Bemerk i kommentar i Medinsight hvor lenge prøven ble oppbevart i kjøleskap før foredeling og nedfrysing.
- Fryses deretter ved – 80 °C

Prøverekvisisjonen oppbevares i låsbart skap i biobanken. Ved OUS Rikshospitalet registrerer biobanksansvarlig bioingeniør prøvetakingen i Samtykkedatabasen (dette kan endres med den nye samtykkedatabasen i Medinsight).

Kapittel 7 – Prøvetaking av fecesprøver

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 18 av 86

Kohort pasientene får med prøvetakingsutstyr hjem første gang og senere dersom aktuelt. Etter gjennomført prøvetaking sendes prøvene via post til NoPSC biobank ved OUS Rikshospitalet.

Fecesprotokoll (PSP® Spin Stool DNA sampling tube (Invitek) og tomt prøvetakingsrør), v01

Pasienten gjennomfører prøvetaking i hht protokoll (vedlegg 14) og fyller ut kartleggingsskjema (vedlegg 15)

Prøvehåndtering og registrering:

- Ved mottak kontrolleres det at IDnr på rør og prøvetakingsrekvisisjon stemmer overens. Det noteres også prøvetakings- og nedfrysingsdato, og evt. kommentarer.
- Fecesprøvene fryses ved - 80 °C

DNA fra fecesprøven ekstraheres vha PSP Spin Stool DNA Plus Kit (Nordic Biolabs). Ferdig ekstrahert DNA fordeles på Matrixrør og scannes inn i Medinsight:

- DNA fra hver av fecesprøvene fordeles på 4 stk Matrixrør, aliquoter á 30 µL
- Prøvene scannes og registres i riktig prosjekt i Medinsight:
 - Materialkategori: Bakterielt DNA
 - Primærfiksering: PSP rør / tomt rør
 - Preparering: Fecesprotokoll, v01
- Fryses deretter ved – 80 °C

Kapittel 8 – Ultralyd lever og galleveier og shear wave elastografi av lever og milt

Ultralydundersøkelse med leverstivhetsmåling (shear wave elastografi) utføres i forbindelse med den årlige kontrollen av pasientene i de prospektive PSC-kohortene. Ultralyd er viktig i oppfølgingen av pasienter med PSC med tanke på bedømming av progresjon av gallegangspatologi (strikturer og dilatasjoner), utvikling av fibrose, cirrhose og ascites, bedømming av portal hypertensjon, overvåking med tanke på maligne lesjoner i lever og polypper i galleblæren. Shear wave elastografi måler hastigheten av ultralydbølgers passasje gjennom vevet som et uttrykk for elastisiteten i vevet, og korrelerer med histologisk fibrosegrad. Ved OUS Rikshospitalet benyttes Siemens Acuson S3000 for elastografimålinger (acoustic radiation force impulse – ARFI), mens ved HUS benyttes Philips iU22 for elastografimålinger med en tilsvarende metode. Ved OUS Rikshospitalet utføres denne prosedyren av leger ved Avd. for radiologi og nukleærmedisin, ved HUS utføres den av prosjektlegen.

Standard ultralyd av lever, milt og galleveier (- utarbeidet av Mette Vesterhus)

- Grå-skala, B-mode ultralyd: Det utføres en grundig rutineundersøkelse av lever, galleveier og milt med 3,5-5 MHz probe. Funn og målinger noteres i eget skjema.
 - Man bedømmer om det foreligger cirrose eller ikke.
 - Eventuell hypertrofi av venstre leverlapp eller forekomst av acites vurderes.
 - Eventuelle lesjoner måles og beskrives.
 - Galleblærens lengde måles.
 - Eventuelle galleblærepolypper noteres, størrelse og antall.
- Dopplerundersøkelse:

- Måle hastighetsprofilen i vv hepaticar, bedømme om det er normal trifasisk flow eller avflatet profil.
- Måle flowhastighet i vena porta hepatis, angi om blodstrømmen i vena porta er reversert.
- Milt: Måle miltens lengde og bredde.

Shear-wave elastografi av lever og milt

- Det tas 10 gyldige målinger ved midt-respiratorisk pustestopp i høyre leverlapp fra høyre flanke intercostalt. Målingene skal tas mellom 2-4 cm fra leverkapselen. Målinger < 1 cm fra leverkapselen vil kunne gi høye verdier. Unngå store kar eller galleganger. Resultatene oppgis i shear wave velocity (m/s). Notér antall mislykkede målinger. Ved mindre enn 60 % suksessrate (dvs <10 valide målinger etter 15 målinger totalt), forkastes undersøkelsen. Det er viktig at proben utøver minimalt trykk mot pasienten, da trykk fra proben vil kunne gi falskt forhøyede verdier.
- Det tas 10 gyldige målinger i venstre leverlapp, subcostalt, minst 1 cm fra leverkapselen.
- Det tas 10 gyldige målinger i milten, intercostalt venstre side ved midtaxillærlinjen.

Verdien av målinger i venstre leverlapp er usikker, men vi tar det med inntil videre. For PSC-pasientene er det viktigste er at måling av elastografi i høyre leverlapp blir gjennomført på samme måte og at vi får avgjort om pasienten har cirrose, ascites eller tegn på portal leverhypertensjon. I tillegg er det en fordel med målinger av miltstørrelse og elastografi av milt, da det stadig er nye studier som forsøker å lage algoritmer for å bedømme risiko for varicer og variceblødning på bakgrunn av elastografi av milt med eller uten hensyn til miltens størrelse, trombocytter eller leverstivhet.

Kapittel 9 – Prøvetaking ved ERCP undersøkelse

Rutiner ved prøvetaking

Biobankansvarlig bioingeniør ved NoPSC plukker ut de aktuelle pasientene fra inntakslisten og avtaler med personalet på Lab 12, Røntgen, når utstyr for prøvetaking leveres. Ansvarlig ved NoPSC utfører så følgende:

- Det kontrolleres at samtykke foreligger
- Rekvisisjon printes ut (vedlegg 16) (finnes under NoPSC biobank på K:) og klistres på navnelapp, heng på 3 ekstra navnelapper til merking av prøver
- Flytende nitrogen tappes på en termos (rom E1.U011)
- Isbiter fylles i en isoporeske (ismaskin står inne på fryserrommet i NoPSC biobank).
- Termos, isoporeske og rekvisisjon bringes til ERCP-lab (Lab 12, Avd. for radiologi og nukleærmedisin)
- 1,0 ml Matrixrør (til børstecytologiprøven) og 1,8 ml Nuncrør (til galle) oppbevares på ERCP-lab'en og settes fram av sykepleier
- Prøvene tas av endoskopør (se under)
- Biobankansvarlig ved NoPSC varsles når prøvene er tatt og henter disse ved ERCP lab
- Ved mottak av prøvene kontrolleres pasientens ID og at prøvetaker har signert på skjema. I tillegg kontrolleres påført klokkeslett for uttak av børste og galle, og om det er brukt kontrastvæske under undersøkelsen eller ikke.

- Evt avvik noteres (f.eks. om galle har stått i romtemperatur)
- Prøvene bringes så til NoPSC biobank for registrering i Medinsight og lagring

Prøvetaking, preparering og registrering i Medinsight

Børstecytologiprøve, v01

- Det tas 2 børstecytologiprøver som legges i hvert sitt rør.
 - Børste nr. 1: Til Avd. for patologi (NoPSC er ikke involvert i denne prosedyren)
 - Børste nr 2: Til NoPSC biobank
- Børsteprøven plasseres i et tomt 1,0 ml Matrixrør og legges i termos med flytende nitrogen, som merkes med pasientens navnelapp.
- Prøven hentes av biobankansvarlig bioingeniør til NoPSC biobank
- Prøven scannes og registreres i Medinsight:
 - Materialkategori: Børstecytologiprøve
 - Primærfiksering: Tomt rør
 - Preparering: Ingen, v01
- Fryses deretter ved -80 °C i egen boks for børster i fryser nr 1.
- Overskudd av nitrogen lar man fordampe i termosen

Galleprøve med og uten proteaseinhibitor (v01 (uten) /v02 (med) /v03 (like deler med og uten)).

Prosedyreendring: F.o.m. 12.04.11 tilsatte vi proteaseinhibitor til all galle for å unngå degradering av proteiner. F.o.m. 26.06.2015 tilsettes proteaseinhibitor til halve volumet av mottatt galle, for å matche prøvene som ble samlet i perioden 2008-2011 uten proteaseinhibitor. (Hovedmengden av ERCP galle i biobanken består av rør uten proteaseinhibitor.)

Ved prøvetaking av galle, overføres hele volumet med galle til et 1,8 ml Nuncrør av sykepleier ved Lab.12 som så plasserer det direkte på is.

o Glasset med galle merkes med pasientens navnelapp, i tillegg til isoporesken.

o Prøven hentes av biobankansvarlig til NoPSC biobank (sammen med børsteprøven). Sjekk at rekvisisjonen er komplett, klokkeslett for uttak av prøve, kontrast/eller ikke, signatur for identitetsjekk og navn på endoskopør.

Oppbevares på is inntil preparering.

Ta ut 1 Nuncrør med proteaseinhibitor, fra -20 °C fryser, slik at innholdet tiner (på is) mens man fordeler volumet som ikke skal tilsettes proteaseinhibitor. Prefordelt 10 µl proteaseinhibitor (DMSO), står ferdig fordelt i Nuncrør i -20 °C fryser, nedre dør, nederste hylle, venstre skuff, merket boks. Biobankansvarlig har ansvar for å bestille, og fordele reagenset så det til enhver tid er tilstrekkelig antall rør tilgjengelig, (brukes også ved lever-Tx).

Halve volumet galle fordeles uten proteaseinhibitor, 100 µl pr. 0,5 ml Matrixrør, og registreres i Medinsight. Man arbeider på tørris ved alikvotering (vil stort sett finne en

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 21 av 86

isoporeske med tørris i fryser nr 3). Hvis det ikke er mer tørris igjen finner man dette på et rom vis-à-vis NoPSC biobank, D4. rom 1032.

- Materialkategori: Galle
- Primærfiksering: Galle-ERCP
- Preparering: Galle-ERCP protokoll (v01)

Resten av volumet, overføres til Nuncrør med proteaseinhibitor. Røret har et merke som viser volum ca 1 ml, som er tilpasset ca 10 ul proteaseinhibitor. Hvis volumet er ca 500 ul, tilsettes 5 ul til Nuncrøret med gjenværende galle. Tilpass mengde proteaseinhibitor etter gallevolumet.

Bland godt med pipette, fordel så galle med proteaseinhibitor på 0,5 ml Matrixrør, alikvoter á 100 µl.

Rørene scannes og registreres i Medinsight

- Materialkategori: Galle
- Primærfiksering: Galle-ERCP
- Preparering: Galle-ERCP proteaseinhibitor-protokoll, v01

Bemerk i kommentarfeltet hvor lenge gallen har stått før tilsetning av proteaseinhibitor.

Lagring av galleprøver:

- Rørene fordeles på respektive lagringsbokser merket ERCP-galle som står i nederste «arbeidsrack» i hylle 1 i fryser nr 3. Hold lagringsboksene på tørris hele tiden. Pasientprøvene splittes i A- og B-serien av bokser, halvparten av prøvene i hver boks, (rør med og uten proteaseinhibitor havner i hver sin lagringsboks).
- Prøvene fryses ved -80 °C

Prøverekvisisjonen settes i perm i låsbart skap i NoPSC biobank. Biobankansvarlig registrerer prøvetakingen i Samtykkedatabasen.

Kapittel 10 – Prøvetaking ved levertransplantasjon, NoPSC personell

Rutiner for NoPSC

Det skal ikke gjøres biobanking av lever med kjent virushepatitt, dysplasi eller tumor. Se også egen prosedyre fra Avd. for patologi vedrørende biobanking ved levertransplantasjon.

Utstyr til prøvetakingen

To utstyrspakker er klagjort for dette formålet:

Kirurgisk brikke (denne befinner seg på operasjonsstuen)

- Skalpell (holder) (engangsskalpell finnes også på «rent lager» på operasjon)
- Sonde
- Saks
- Pinsett

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 22 av 86

- Peang

I tillegg fås følgende på operasjonsstuen ved henvendelse til ansvarlig operasjonssykepleier:

- Trillebord
- Bordtrekk til trillebordet
- Underlag til å legge ekstirpert lever på
- Skalpellblad
- Hansker
- Ekstra stor bøtte (den største de har)
- Steril pose
- Is (ismaskin på rom tvers ovenfor operasjonssal 4)
- Sort kar til å ha lever i under prøvetaking

Kurv med rør og reagenser (alt står klart i 3 kurver og de inneholder følgende):

- 27 stk Matrix 2D-barkodede rør (forhåndsmerket med nummer)
 - 18 stk 0,5 ml rør for frysing av biopsier på 2-metylbutan (nr 1-18)
 - 4 stk 0,5 reserve rør for frysing av biopsier på 2-metylbutan
 - 4 stk 1,0 ml rør for formalinfiksering av biopsier (nr 23-26), med 750 µL 4 % (evt. 10 %) bufret Formalin pr rør
 - 1 ekstra 1,0 ml reserverør med 750 µL 4 % (evt. 10%) bufret formalin
- 3 Nuncrør (til galle uten proteaseinhibitor)
- Pakke med 2 engangspipetter (plast) for samling av galle fra galleblæren
- 1 stk engangspinsett i plast
- 1 stk Sylinderbiopsi-nål NB! Biopsienes størrelse vil variere i lengden
- 2 stk termosier til flytende nitrogen
- Skjema for registrering av prøvetaking og prøveidentifisering (vedlegg 17)
- Utskrift av prosedyren
- Ny, ren penn
- Klokke

NB! Prøvetakings- og prøveidentifiseringsskjema vil kunne bli kontaminert underveis i prosedyren. Side 1 bør holdes i plastlomme. Side 2 og 3 (beskrivelse av innhold i rør) kastes når alt er registrert i Medinsight.

Følgende står IKKE i kurven og må hentes før man går på operasjonsstuen:

- Tørris overføres til egen isoporeske.
- 2-metylbutan (isopentan, Merck) står i -80 fryser, ca 50 ml pr glass. Denne settes på tørris.
- En isoporeske fylles med is, isoporesken merkes «galle».
- Nuncrør med tilsatt 10 µL proteaseinhibitor (P8340 Sigma) står i -20 fryser. Ta med 3 stk rør, plasseres på is.
- Flytende nitrogen tappes på 2 nitrogen-termosier (rom E1.U001).

- Den ene termoset settes i kurven, den andre lar man stå i biobanken (trenger denne ved registrering av prøvene)

Prøvetakingsprosedyre

Generelle rutiner ved prøvetaking til NoPSC biobank ved levertransplantasjon

- Preparering foregår enten på innledningsrom eller skyllerommet utenfor operasjonssalen.
- Den uttatte lever håndteres umiddelbart for fiksering av vevsprøvene. All prøvetaking skal utføres på en slik måte at ingen løse vevsbiter oppstår.
- Vev som skal prepareres med 2-metylbutan (NB:Ekstremt brannfarlig. Unngå innånding. Må ikke helles i vask):
 - Biopsien dyppes 2-3 sekunder i iskald 2-metylbutan vha en pinsett
 - Overfør prøven til 0,5 ml Matrixrør
 - Skru korken godt igjen og slipp røret i nitrogentermosen
- Vev som skal prepareres med formalin:
 - Vevet plasseres i rør med formalin (1,0 ml Matrixrør)
 - Oppbevares ved romtemperatur
- Galle oppbevares på is

Prosedyre

1. Start klokken i det leveren tas ut! Tiden fra leveren er ute til de respektive prøvene er på plass i Matrixrørene noteres på prøvetakingsskjemaet
2. Det tas umiddelbart 4 stk. nålebiopsier fra overflaten av hver leverlapp for preparering med 2-metylbutan.
3. Det tas inntil 4 stk. nålebiopsier fra dypet/hilusnære områder av hver leverlapp (2-metylbutan).
4. Galleblæren identifiseres og det lages et lite hull for pipettering av galle. Det samles opptil 3 x 1 ml med galle fra galleblæren i NUNC-rør med proteaseinhibitor, tilsvarende tas 3 x 1 ml uten proteaseinhibitor. Man benytter sterile plastpipetter og overfører gallen til Nuncrør som plasseres på is. Husk å vende røret 5 -10 ganger slik at proteaseinhibitor blir jevnt fordelt!
5. Det tas totalt 4 stk. nålebiopsier fra hver leverlapp som prepareres med formalin (2 fra overflaten, 2 fra dypet/hilusnært).
6. Avslutning:
 - 6.1. Hvis prosedyre for celleisolering skal gjennomføres legges leveren i steril pose og plasseres i den største tilgjengelige preparatbøtten oppå et islag. Etterpå fylles det godt rundt og oppå med is. Personell fra Norsk senter for PSC (NoPSC) sørger for at eksplanterte leverer som skal biobankes blir bragt til Avdeling for patologi. NoPSC har ID-kort med tilgang til Avdeling for patologi. Leverer kan bringes til biobanking kun når påfølgende dag er en hverdag, dvs. ordinært søndag-torsdag. . Bøtten skal være merket med ID-klistrelapp og det skal medfølge en remisse utfylt av/på vegne av kirurgen (pre-op diagnose, relevante per-op funn), samt 2 ekstra navnelapper (klistrelapper, alt legges i plastlomme). Leveren fraktes av prøvetaker til på Avdeling for patologi og settes på gulvet innerst på kjølerommet (Rom nr: A2.M034). På morgenen må prøvetaker eller annet personell ved NoPSC kontakte en av patologiassistentene, som er på jobb

Prosedyrebok ved NoPSC biobank Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 24 av 86

fra kl. 08.00 (calling: 26350), evt. annen avtalt kontaktperson. Man avtaler da tidspunkt for henting av det uttatte vevsmaterialet til biobanken.

- 6.2. Hvis «gammel» prosedyre legges noen skivesnitt i leveren (ca 1,5 cm mellomrom) og leveren legges i bøtte til operasjonssykepleier (formalin etc. og levering på patologen vil ordnes av personalet på operasjon)
- 6.3. Man kaster så skarpt utstyr (biopsi nål, mandreng etc.) i gul boks.

Flasken med brukt 2-metylbutan settes til avdampning i avtrekkskap i biobanken. Hell ut overskuddet av 2-metylbutan i brun avfallsflaske og sett den lille til avdampning.

Registreringsprosedyre i Medinsight og etterarbeid

Prøvene registreres så i Medinsight. Vær nøye med rutinene i biobanken, unngå å kontaminere pipetter, tastatur, pc-mus etc. Husk å vaske alle overflater med 70 % desinfeksjonssprit ved endt prosedyre. Beskriv biopsiene så godt det lar seg gjøre, tenk over hvilken informasjon som er nyttig på et senere tidspunkt. Praktisk tips for vevsbiopsiene: Benytt to termosier med nitrogen. For å holde oversikten over hvilke rør som er scannet (viktig å arbeide raskt slik at prøvene ikke tiner) slippes scannede rør ned i den andre termosen.

Vevsbiopsier tatt på 2-metylbutan, v01

- Materialkategori: Eksplantat biopsi
- Primærfiksering: Snap freeze (2-metylbutan)
- Preparering: Ingen, v01
- Beskriv biopsien i kommentarfeltet, husk også å skrive inn når biopsien er tatt (tiden fra lever ble tatt ut til prøven ble tatt)
- Lagres i gassfasen av flytende nitrogen (i nitrogentanken i rom E1.U001)
 - Se oversikt på utsiden av nitrogentanken for å finne ut hvor det er ledig plass til prøvene. Alle prøver skal stå i gassfasen, følg derfor anvisningene på tanken for plassering av prøver. Biobankansvarlig har ansvaret for å plassere nye bokser her. Sett kryss i bokseoversikten på tanken for bokser som blir fulle, men husk også å gi beskjed når ny boks startes. Overskudd av nitrogen lar man bare være i termosen og denne settes til fordampning i avtrekkskap.

Galle fra levertransplantasjon med og uten proteaseinhibitor, v01

Hent en isoporeske og fyll denne med is. Sett så Matrixboksen med Matrixrør på is. Galle fordeles på 0,5 ml Matrixrør, alikvoter á 250 µL.

- Galleprøver uten proteaseinhibitor:
 - Materialkategori: Galle
 - Primærfiksering: Galle-lever-tx uten proteaseinhibitor, v01
 - Preparering: Galle-lever-tx protokoll, v01
- Galleprøver med proteaseinhibitor:
 - Materialkategori: Galle
 - Primærfiksering: Galle-lever-tx med proteaseinhibitor
 - Preparering: Galle-lever-tx proteaseinhibitor-protokoll, v01
- Prøvene fryses ved -80 °C

Prosedyrebok ved NoPSC biobank Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 25 av 86

Prøverekvisisjonen (side 1 i plastlomme) settes i gul perm som står i låsbart skap. Biobankansvarlig registrerer prøvetakingen i Samtykkedatabasen. Alle involverte får mail om at prøver fra levertransplantasjon er tatt. Det opplyses også om det er aktuelt med celleisolering (ny prosedyre) eller ikke (gammel prosedyre).

Vevsbiopsier tatt på formalin, v01

- Materialkategori: Eksplantat biopsi
- Primærfiksering: Formalin
- Preparering: Ingen, v01
- Beskriv biopsien i kommentarfeltet, husk også å skrive inn hvor lang tid etter leveren var ute prøven ble tatt

Prøver tatt på formalin plasseres i egen Matrixboks som står ved romtemperatur i avtrekkskap i biobanken. Videre gjøres følgende av biobankansvarlig bioingeniør: Matrixrørene vaskes med Virkon og sprit og scannes. Deretter klistres det på merkelapper med barkode (egne etiketter som printes i biobanken) . Etter minimum 24 timer og innen 1 uke etter prøvetaking bringes de til avdeling for patologi for fremføring, og barkodenummeret skrives over på den lille parafinkassetten. Obs: benytt kun spesialtuss fra patologen. Dagen etter gjennomføres innstøping i parafin av biobankansvarlig bioingeniør. Når prøven kommer tilbake fra avd. for patologi registreres følgende i Medinsight:

- Prøven søkes opp vha barkoden
- Huk av for «ja» i cellen «Parafinblokk»
- Fyll inn dato i feltet «Parafin innstøpingsdato»
- Prøven lagres så i eget skap inne på fryserommet (rommet holder ca. 21 °C).

Rydding: Sett kurv og resten av utstyret inn i avtrekkskapet. Isoporesker med blodspøl kastes i «Spesialavfallsbeholder». I etterkant av gjennomført prosedyre klargjøres tx-kitet etter følgende prosedyre: «Klargjøring av tx-kit etter endt prosedyre». Ansvarer ligger hos biobankansvarlig bioingeniør ved NoPSC biobank.

Kapittel 11 – Vevsbiobanking ved levertransplantasjon – Avd. for patologi

Prosedyren er identisk med respektive deler av intern prosedyre ved Avd. for patologi. Prosedyren følger avslutning ihht. punkt 6.1 i kapittel 10.

1. Personell ved NoPSC kontakter patologiassistentene (calling/mobil) morgenen etter at eksplantatet er bragt til Patologisk avdeling. Det avtales tidspunkt for henting av uttatt vevsmaterialet til biobanken.

2. Patologiassistent finner frem nødvendig utstyr for uttak av ferskt vev:
- a. Sterilt klede
 - b. Sterile hansker
 - c. Stor kniv med engangsblad
 - d. Stor pinsett
 - e. Plastbeholder med RPMI medium (levert av NoPSC).

3. Leveren inspiseres utvendig av patolog. Det skjæres parallelle sagittale fikseringssnitt gjennom kapselen, og snittflatene inspiseres av patolog, spesielt med henblikk på om det kan foreligge malignitet eller andre spesielle forhold som gjør den uegnet til vevsuttak.

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 26 av 86

4. Dersom leveren vurderes som egnet, tar patolog ut 100 g levervev (evt. noe mer, inntil 150 g) fra en sagittal skive gjennom segment VI og VII (høyre leverlapp). Dersom størrelsen på høyre leverlapp ikke tillater dette, fordeles uttaket mellom høyre og venstre lapp slik at inntil halvparten tas fra segment III (venstre lapp). Vevet som er tatt ut veies og legges i plastbeholder med RPMI medium (leveres av NoPSC).

5. Den gjenværende leveren legges på formalin for fiksering før videre beskjæring.

6. Mengden uttatt vev dokumenteres ved Avd. for Patologi i DocuLive Patologi.

Uttatt materiale hentes av NoPSC etter avtale med patologiassistenten.

Kapittel 12 – Celleisolasjon fra levereksplantater

Etter levertransplantasjon vil det kunne tas ekstra vevsprøve til isolering av plasmaceller/cholangiocyter fra eksplantetet (se kapittel 10), såkalt «ny prosedyre». Levermateriale til celleisolasjon tas av patologer ved avdeling for patologi (se kapittel 11).

Tidligere ble det benyttet en protokoll fra Prof. Mario Strazzabosco, Department of Internal Medicine, Section of Digestive Diseases, Yale University, USA, til å isolere cholangiocyter (se Prosedyrebok v 03). Fra medio 2015 ble en ny prosedyre tatt i bruk av Dr Evaggelia Liaskou, Universitetet i Birmingham. Denne metoden er i 2016 under innarbeiding ved NoPSC og vil derfor trolig justeres ettersom vi får mer erfaring med den.

Celleisolering

Isolering av leverinfiltrerende plasmaceller (LIMC's) og Humane epitelceller fra gallgangene (Human Biliary Epithelial cells (hBEC), cholangiocyter).

Celleisoleringen utføres i sterilbenk under sterile prosedyrer.

Skal hBEC isoleres, trenger man collagencoatet brønner eller flaske. Start evt. med å coate plater eller flasker.

Collagencoat av brønner/flasker:

1. Collagen fortynnes 1:100 i PBS og tilsettes alternativt:
 - a. 12brønners plate: 0,5ml/brønn
 - b. 6 brønners plate: 1ml / brønn
 - c. 25cm² flaske: 10ml
 - d. 75cm² flaske: 20ml
2. La stå i 5 min. før collagenet avpippeteres. La brønner/flasker stå i sterilbenken uten lokk / kork til de er helt tørre.
3. Flasker og brønner kan oppbevares sterilt over tid

Celleisolering: (Sterilt)

1. Hold PBS kald under hele prosessen.
2. Skyll leverbiten med PBS for å bli kvitt blod
3. Vei leveren
4. Kutt levervevet i små biter i en petriskål

5. Vask med PBS for å bli kvitt blod. Gjenta noen ganger til blodet er vasket bort.
6. Overfør til Gentle MAC's C-tubes for homogenisering.
7. RPMI + 3% FCS + 1mg/ml collagenase II tilsettes
8. Homogeniser på Gentle MAC dissociator:
 - a. Program h_tumor_01
 - b. Inkuber prøvene v/ 37°C under kontinuerlig rotasjon i 30min
 - c. Homogeniser på nytt: Program h_tumor_02
 - d. Inkuber prøvene v/ 37°C under kontinuerlig rotasjon i 30min
 - e. Homogeniser på nytt: Program h_tumor_03
9. Resuspender i PBS og filtrer gjennom et 63µm fine mesh filter
 - a. Skyll med PBS og bruk sprøytetempel for å få cellene gjennom filtret
10. Filtrer deretter løsningen gjennom et 20µm fine mesh filter på samme måte som over.
11. Overfør homogenatet til flere 50ml rør som fylles ca. halvfulle. Fyll opp med PBS for fortynning.
12. Sentrifuger 2000rpm x 5min, RT
13. Fjern supernatanten, resuspender pellet. Slå sammen 2 og 2 rør, og fyll opp med PBS.
14. Sentrifuger 2000rpm x 5min, RT
15. Gjenta pkt. 12 og 13 til det er 2 rør igjen.
16. Resuspender i PBS.
17. Kjør en tetthetsgradient m/ Lympholyte (1:1). Her skal det være i romtemperatur
18. Sentrifuger 800g x 20min, uten brems, i romtemperatur
19. Høst ut cellesjiktet
20. Fyll opp m/ kald PBS og sentrifuger 2000rpm x 5min, i romtemperatur
21. Gjenta vasken 1x
22. Resuspender cellene i RPMI + 10% FCS og tell.

23. Dyrkning av plasmaceller:

- a. Frys celler for senere flow evt. RNA/DNA
- b. Så ut 2x10(6) celler/brønn, 1ml pr. brønn i en 24-br. plate.
- c. Tilsett IL-6, 10ng/ml
- d. Det vil etter hvert dannes et feeder-lag av celler bestående av bl.a. fibroblaster. Plasmacellene vokser i suspensjon
- e. Dag 7, tilsett 250µl medium m/ IL6 (10ng/ml).
- f. Dag 14, Høst mediet m/ plasmacellene
 - i. Sentrifuger.
 - ii. Cellefri supernatant fryses for senere bestemmelse av IgG, IgM og IgA
 - iii. Plasmacellene fryses for senere Flowanalyse og evt. RNA/DNA analyser

24. Isolering av hBEC: Hvis det er godt med celler kan man fortsette med isolering av hBEC.

- a. Overfør cellene til et 15ml rør. Fyll opp m/ PBS
- b. Sentrifuger v/ 2000rpm x 5min, romtemperatur
- c. Resuspender cellene til totalt 450µl i PBS.
- d. Tilsett HEA 125 antistoff, 50µl a 50µg/ml
- e. Inkuber ved 37°C i 45min. Bland underveis
- f. Vask cellene m/ PBS og sentrifuger v/ 2000rpm x 5min, romtemperatur
- g. Resuspender cellene til 490µl m/ iskald PBS.

- h. Tilsett 10µl anti-mus IgG kuler.
- i. Inkuber på is eller ved 4° i 30min. Svak rotasjon. Bland underveis
- j. Resuspender til ~6ml m/ PBS.
- k. Sett røret på magnet 5 min og hell så av supernatanten mens røret fremdeles står på magneten
- l. Gjenta 1-2x for renere rosettpopulasjon
- m. Resuspender rosettene i 1ml BEC-medium.
- n. Sjekk antall rosetter i mikroskop og så ut i passende collagencoatet brønn/flaske avhengig av antall isolerte rosetter.
- o. Skift medium hver 2. dag.

Utstyr:

1. GentleMacs C-tubes (130-093-237) Milteny
2. Mesh-duk, 63µm, NYL9087 / PA-25-63 NYTAL, John Staniar & Co, Ltd. Manchester
3. Mesh-duk: 20µm, NYL9096 / 03-20/14 NITEX, John Staniar & Co, Ltd. Manchester

Reagenser:

1. Collagen solution Type I: Rat tail collagen. SIGMA: C3867-1VL
2. Collagenase type II, Biochrome GmbH, Germany, Millipore. CLS-11 390U/mg 1000mg. Cat.no: C2-22
3. Lympholyte (Cedarlane, cell separation media, Cat.no# CL5020 - 500ml)
4. IL6, Kat.no: 206-IL, RnD Systems
5. HEA-125, (human epithelial antigen) Progen Biotechnik, Germany. Kat.no: 61004
6. Dynabeads: Goat anti-Mouse IgG Kat.no: 11033, Invitrogen
7. hBEC-medium: Kilde: Evaggelia Liaskou, se under:

hBEC medium -For a final volume of 200ml

Into a clean glass bottle, put 90ml Hams F12 and 90ml DMEM (Dulbecco's Eagle Medium)

Then add:

	Final concentration	Stock solution concentration	Volume for 200 ml of BEC medium
<i>Heat- Inactivated Human Serum</i>			20 ml
<i>Penicillin/Streptomycin</i>	2 mM	0.2M	2 ml
<i>EGF</i>	10 µg/L	100 µg/ml	20 µl
<i>Insulin</i>	124 IU/L	100 IU/ml	248 µl
<i>Hydrocortisone</i>	20 µg/L	2 µg/ml	2 ml
<i>Cholera Toxin</i>	10 µg/L	1 µg/ml	2 ml
<i>Tri-iodo-thyronine</i>	0.2 nM	20nM	2 ml
<i>HGF</i>	10 µg/L	100 µg/ml	20 µl

Kapittel 13 – Uttak av biologisk- og klinisk materiale fra NoPSC biobank

NoPSC biobank er en fellesressurs for alle prosjekter som støttes av NoPSC og andre relevante prosjekter knyttet til NoPSC målsettinger. Forespørsel om uthentig av materiale skjer via søknadsskjema (vedlegg 20) som sendes til ledergruppen ved NoPSC. Ledergruppen vurderer kvaliteten på prosjektet samt nytteverdien med hensyn til PSC forskningen generelt. Biobanken er en generell forskningsbiobank basert på bredt, frivillig samtykke og alle nye prosjekter må derfor i tillegg søke tillatelse fra Regional Etisk Komité (REK) før oppstart, og godkjent REK nummer må oppgis ved alle uttak og registreres sammen med uttaket i Medinsight. Ved positivt svar sendes skjemaet til biobankansvarlig bioingeniør for planlegging og gjennomføring av uttaket, samt til administrativt ansvarlig for kontroll av MTA/ andre juridiske avtaler (se kapittel 13).

Uttak kan gjennomføres ved at man har en forhåndsutvalgt liste over aktuelle prøver / alikvoter (lagret på 2D barkodemerke Matrixrør) fra en gruppe pasienter eller kontroller, eller man kan gjennomføre søk og filtreringer basert på utvalgte kriterier blant alle registrerte parametre i Medinsight. Man kan også be om et tilfeldig utvalgt innenfor en materialkategori. Man kan gjøre et fullstendig uttak av enkeltrør, eller et deluttak (for eksempel 100 µl serum fra 200 ulike pasientprøver). Uavhengig av fremgangsmåte ender man opp med en liste med barkoder som identifiserer de utvalgte prøvene.

Ved uttak kontrolleres det for at man har plukket de bestilte rørene ved at 2D barkodene scannes inn og sammenlignes med bestillingslisten. Ved korrekt gjennomført uttak oppdateres posisjonsinformasjonen (fra detaljert informasjon om plassering i fryser til at røret er «ute»). Ingen rør med tilhørende informasjon slettes fra databasen, men det legges til informasjon om hvilket prosjekt det er uthentet til. Ved deluttak oppdateres volumet automatisk og det registreres at prøven er tint 1 gang. Ved deluttak posisjoneres rørene med restvolumet på nytt i sporingsløsningen. For detaljert prosedyre for uttak i Medinsight, se dokumentet «Uttak av materiale fra NoPSC biobank».

Kapittel 14 – Forsendelse og mottak av biologisk- og klinisk materiale

I de fleste forskningsprosjekter er det behov for samarbeid med ulike institusjoner og industrielle samarbeidspartnere, både nasjonale og internasjonale. Ved forsendelse av materialet til samarbeidspartnere sendes kun aidentifiserte opplysninger og prøver tildelt kodennummer som kun kan spores tilbake til pasienten av prosjektlederen ved NoPSC. Ved mottak og forsendelse av både biologisk- og klinisk materiale signeres juridisk bindende avtaler av begge parter i henhold til enhver tid gjeldende internt regelverk ved OUS. Hovedhensikten er å sikre at materialet benyttes utelukkende til avtalt prosjekt og dermed i tråd med avgitt pasientsamtykke. Materialet skal aldri videreformidles til tredjepart uten at det inngås ny avtale. For tiden gjelder følgende:

- Ved forsendelse av biologisk materiale til samarbeidspartner benyttes en Data and Material Sharing Agreement (vedlegg 21). Se også hjemmesiden til Avdeling for forskningsadministrasjon og biobank ved OUS.
- Ved forsendelse av datamateriale til samarbeidspartner signeres en samarbeidsavtale, såkalt Collaborating Agreement. Denne begrenser hva mottaker kan gjøre med datamaterialet.
- Ved avtale om f.eks. lagring av data skal også Data and Material Sharing Agreement signeres. Se hjemmesiden til Kompetansesenter for personvern og informasjonssikkerhet ved OUS.

- Ved mottak av materiale eller data fra andre institusjoner benytter man deres dokumenter.
- Ved samarbeidsprosjekter som strekker seg over lengre tid bør en Research Agreement signeres.

Kapittel 15 – Føring av forskningsprotokoll

Alle eksperimenter og prosedyrer ved NoPSC laboratoriet må dokumenteres adekvat på papir eller data slik at alle eksperimentelle detaljer kan gjøres rede for. Dette gjelder både bioingeniører, PhD studenter, post doc'er og andre ved laboratoriet. Brukes papirversjon skal sidene i lab protokollen skal være nummererte og prosedyrene skrives enten inn for hånd eller det limes inn en utskrift fra Word, Excel etc. Protokollen tilhører NoPSC og følgende skal noteres (eksempel i vedlegg 22, engelsk versjon)

- Tittel på forsøket
- Dato
- Hensikt med forsøket
- Materialene som blir benyttet, inkludert prøveoppsett
- Reagenser inkl lot nr (kun ved endring i lot nr)
- Selve prosedyren / protokollen
- Hvilke instrumenter som ble benyttet
- Resultater (inkludert referanse til rådata hvis det foreligger elektronisk, samt alle beregninger)
- Konklusjon, diskusjon og evt. avvik fra protokollen.

Protokoller man benytter jevnlig er det nok å vise til, men et minimum av informasjon skal skrives ned daglig, på papir eller data:

- Dato
- Prøveoppsett
- Resultater
- Konklusjon
- Evt. Avvik

Kapittel 16 – Lagring av data underveis og ved avslutning av prosjekt

Alle sensitive pasientdata lagres kun i Medinsight eller på dedikert område på K:\Sensitivt\Forskning01 området på OUS-nett. Det er opprettet en egen mappe på K:\Sensitivt\Forskning01 området for hvert REK godkjent prosjekt. Mappen er navngitt med saksnummeret til personvernombudet, REK nummeret samt en arbeidstittel (for eksempel: 2012-5856_REK 2012-286_FUNKSJONELL, se tabell under). Hver forskningsgruppe har sin egen undermappe hvor prosjektrelaterte dokumenter samt alle forskningsrelaterte data samles. Hensikt, i tillegg til sikkerheten, er å ha backup og dokumentasjon samlet på ett sted for hvert enkelt prosjekt. Hvilke prosjektmedarbeidere som har tilgang til de ulike mappene på K-disken, tilsvarer innmeldte prosjektmedarbeidere til REK. Alle prosjektmedarbeidere er ansvarlig for å følge denne prosedyren.

Prosedyrebok ved NoPSC biobank Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 31 av 86

Større datasett lagres ved tjenester for sensitive data (TSD) ved Universitetet i Oslo. Det er opprettet to mapper, tilhørende REK nr 2015-744 (Genetikk) og 2012-286 (Funksjonell).

MAPPENAVN	PROSJEKT	PROSJEKTLEDER
2015-9013_REK-s-08329_BIOBANK	Generell biobank lever- og gallegangssykdommer	Kirsten Muri Boberg
2015-6215_REK 2015-736_CHOLANGIOCARCINOM	Tidlig diagnostikk ved utvikling av cholangiocarcinom	Kirsten Muri Boberg
2015-6439_REK 2015-744_GENETIKK	Genetiske studier ved primær skleroserende cholangitt (PSC) og small-duct PSC	Kirsten Muri Boberg
2015-8227_REK 2015-734_REJEKSJON	Studier av mekanismer for allograft reaksjon (avstøtning) ved solid organtransplantasjon	Tom Hemming Karlsen
2012-5856_REK 2012-286_FUNKSJONELL	Funksjonell karakterisering av sykdomsgener ved primær skleroserende cholangitt	Tom Hemming Karlsen
2012-1636_REK 2011-2572_ANTISTOFF	Antistoffdannelse ved primær skleroserende cholangitt	Tom Hemming Karlsen
2012-7141_REK 2011-202_KREFT ETTER TX	Kreftutvikling etter levertransplantasjon	Kirsten Muri Boberg
2015-17535_REK 2015-2140_TARMFLORA	Tarmfloraens betydning ved Primær Skleroserende Cholangitt	Johannes E. R. Hov

Bioinformatiske analyser skal loggføres på lik linje med forsøk på laboratoriet, og ansvaret ligger hos den som utfører analysen, evt. prosjektleder. Det er derfor ønskelig at det ved analyse av datasett noteres følgende:

- Tittel på prosjekt/analysen
- Dato/tidsperiode
- Hensikt med prosjektet/analysene
- Datasett som benyttes
- Programmer som benyttes (inkludert versjon av referansegenger etc.)
- Steg-for-steg beskrivelse av (hoved)trinnene som ble utført (inkl parametre)
- Resultater (endelige resultatdatasett og plot etc.)
- Konklusjon/diskusjon

Ved avslutning av et prosjekt, eller en stilling, skal prosjektleder eller den som slutter sørge for at alle data og dokumenter er korrekt lagret i de ulike mappene på K: og evt. ved TSD. I tillegg skal ikke sensitive data lagres enten ved tilgangsregulert NoPSC fellesmappe på K:\Sensitivt\Klinikk01\2015-9013_NOPSC, eller på en ekstern harddisk. Personen er ansvarlig for å skrive et innholdsdokument, som beskriver dataene og lagringsstrukturen (hvor mapper ligger og hva disse inneholder). Hensikten med dette er at man i etterkant skal kunne gjøre søk i innholdsdokumentet, for raskt å finne ut hvor relevant informasjon eller data er lagret.

Vedlegg 1: Forespørsel om deltakelse i forskning “Lever- og gallegangssykdommer”

Forespørsel om deltakelse i forskning “Lever- og gallegangssykdommer”

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i forskning for å øke kunnskapen om lever- og gallegangssykdommer. Leger og forskere ved Rikshospitalet arbeider hele tiden for å forbedre forståelsen av årsaken til lever- og gallegangssykdommer og for å forbedre diagnostikk og behandling av slike tilstander. Resultatene av forskningen kan gi oss verdifull kunnskap og forståelse av mekanismer som kan ha betydning for framtidig oppfølging og behandling av pasientene.

Hva innebærer deltakelse i studiene?

I forbindelse med utredning og behandling av din sykdom kan det bli nødvendig å ta prøver av blod, urin og andre kroppsvæsker og i enkelte tilfeller også vevsprøver for å stille diagnosen og bestemme riktig behandling. Vi spør deg om du vil gi tillatelse til:

- at deler av prøvene som blir til overs kan oppbevares til senere bruk i forskning på lever- og gallegangssykdommer
- at blod- og/eller vevsprøver som allerede finnes ved Rikshospitalets laboratorier, tatt i forbindelse med tidligere undersøkelser og behandling eller forskningsprosjekt, også kan benyttes i forskningen
- å ta ekstra blodprøver til studier av arvestoff (gener) og andre komponenter av mulig betydning for utvikling av lever- og gallegangssykdom
- å ta ekstra celleprøver og galle fra gallegangene dersom vi uansett må undersøke disse, ekstra vevsprøve i tilfelle du opereres og ekstra prøver fra tykktarmen dersom vi allikevel undersøker den

Mulige fordeler og ulemper

Resultatene av forskningen vil ikke ha direkte betydning for din behandling på det nåværende tidspunkt, men de vil danne grunnlag for bedre behandlingstilbud for pasienter med lever- og gallegangssykdommer i framtiden. Blodprøven kan som oftest tas samtidig med andre planlagte prøver. Dersom dette ikke passer, må den tas separat.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Kodenummer.

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i denne informasjonen. Prøvene blir merket med et kodenummer og vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. Listen som knytter ditt navn til kodenummeret vil bli oppbevart separat. Det er kun autorisert personell knyttet til forskningsprosjektene som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studiene når disse publiseres.

Biobank.

Prøvene vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Rikshospitalet. Biobanken er tilrådd av Regional etisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk og godkjent av Helsedirektoratet.

Opplysninger fra pasientjournal og kopling til andre registre.

Opplysningene dine kan ikke inngå i noen form for forskning før det enkelte prosjekt er tilrådd av Personvernombudet for forskning ved Rikshospitalet HF, samt godkjent av Regional etisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. En effektiv utnyttelse av prøvene i forskningsøyemed vil kunne medføre behov for å sammenstille forskningsdata knyttet til prøvene med opplysninger fra din pasientjournal ved Rikshospitalet (herunder også Nordisk levertransplantasjonsregister) eller annet sykehus du behandles ved, eventuelt også med journal ved andre helseinstitusjoner eller hos fastlege. Det kan også være aktuelt å koble forskningsdata med andre registre (eksempelvis Kreftregisteret, Dødsårsaksregisteret, Medisinsk fødselsregister eller Folkeregisteret). Slik kobling vil bare skje etter forutgående godkjenning fra Datatilsynet og Regional etisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Alle data lagres i henhold til prosedyrer som er godkjent av Personvernombudet ved Rikshospitalet HF.

Utlevering av materiale og opplysninger til andre. Forskning skjer gjerne ved samarbeid mellom ulike institusjoner og foregår ofte over landegrensene. Det kan derfor bli aktuelt å sende aidentifiserte opplysninger og prøver (tildelt kodennummer som kun kan spores tilbake til din person av den norske prosjektlederen) til samarbeidspartnere ved andre institusjoner og industrielle samarbeidspartnere både i Norge og i utlandet. Dette kan være land med lover som ikke tilfredsstiller europeisk personvernlovgivning.

Frivillig deltakelse.

Det er frivillig å delta i studiene. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studiene, kan du kontakte overlege, dr. med. Kirsten Muri Boberg, professor, dr. med. Erik Schruppf, eller lege, PhD Tom Hemming Karlsen, Medisinsk avd., Rikshospitalet, tlf. 23 07 06 60 el. 23 07 00 00.

Ytterligere informasjon om studiene finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studiene innebærer.

Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B –

Personvern, biobank, økonomi og forsikring.

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B

Kapittel A – utdypende forklaring av hva deltakelse i forskning innebærer

Hvem blir forespurt om å delta i forskning på “Lever- og gallegangssykdommer”?

Pasienter som er henvist til Rikshospitalet eller andre sykehus i Norge til utredning og/eller behandling for lever- og/eller gallegangssykdom og deres nære slektninger kan bli forespurt om å gi sitt samtykke til deltakelse i studiene.

Bakgrunnsinformasjon om studiene

Årsaken til mange lever- og gallegangssykdommer er ukjent. Gener er av betydning for utviklingen av flere av disse sykdommene, men sannsynligvis spiller også andre faktorer en

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 34 av 86

viktig rolle. Vi ønsker å kartlegge videre hvilke gener som kan bidra til utvikling og forløp av lever- og gallegangssykdom og hvordan gener kan samspille med immunsystemet eller andre faktorer. Økt forståelse av sykdomsmekanismene kan gi grunnlag for bedre oppfølging og behandling av pasienter med slike sykdommer.

Noen pasienter med lever- og gallegangssykdom har også tarmbetennelse. For å få bedre forståelse av hvorfor enkelte utvikler både lever/gallegangs- og tarmsykdom, vil vi kartlegge forandringer i tarmen hos pasienter som har samtidig tarmbetennelse. Noen ganske få pasienter med lever- og gallegangssykdom utvikler komplikasjoner i form av forstadier til kreft eller kreft i lever, galleveier eller tarm. Vi vil arbeide med å utvikle metoder for å kunne påvise tidlige stadier av kreft, slik at behandling kan iverksettes så tidlig som mulig.

Prøver fra blod, vevsvæsker og vev

Blodprøver kan som regel tas i forbindelse med at det skal tas prøver som ledd i utredning eller behandling. Dersom dette ikke passer, ber vi om å få ta ekstra prøver på vanlig måte. Andre vevsvæsker og vevsprøver vil bare tas i forbindelse med prosedyrer som er planlagt i forbindelse med utredning eller behandling (for eksempel gallegangsundersøkelse v/ERCP og tarmundersøkelse v/kolonoskopi).

Mulige fordeler

Resultatene av forskningen vil ikke ha direkte betydning for din behandling på det nåværende tidspunkt, men de vil danne grunnlag for bedre behandlingstilbud for pasienter med lever- og gallegangssykdommer i framtiden. Dette kan også komme deg til nytte.

Mulige ubehag/ulemp

Bortsett fra at det kan bli aktuelt å ta en ekstra blodprøve, mener vi at deltakelse i studiene ikke vil medføre ekstra ubehag eller ulemper for deg.

Ny informasjon som kan påvirke studiene

Dersom ny informasjon blir tilgjengelig som kan påvirke din villighet til å delta i studiene, vil du bli orientert så raskt som mulig.

Kapittel B – Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg vil gjelde forhold som vi mener kan være av betydning for utvikling og forløp av lever- og gallegangssykdom. Dette vil også inkludere opplysninger om eventuell tarmsykdom eller andre tilstander som av og til ses samtidig med lever- og gallegangssykdommer. Vi vil registrere symptomer, blodprøvesvar, funn ved andre typer undersøkelser (for eksempel røntgenundersøkelser) og behandling som er gitt. Vi vil primært benytte opplysninger fra din journal ved Rikshospitalet. Av og til vil det være nødvendig å innhente supplerende opplysninger av tilsvarende type fra journal hos fastlege eller annen helseinstitusjon.

I enkelte prosjekter kan det bli aktuelt å koble forskningsdata til andre registre. Slik kobling vil bare skje etter forutgående godkjenning av Datatilsynet og Regional etisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Opplysninger fra aktuelle registre omfatter: eventuell kreftforekomst (Kreftregisteret), dødsårsak (Dødsårsaksregisteret), medisinske forhold rundt fødsel (Medisinsk fødselsregister) og bosted (Folkeregisteret). Alle data lagres i henhold til prosedyrer som er godkjent av Personvernombudet.

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 35 av 86

Rikshospitalet HF ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

Biobank

Prøver fra blod, andre vevsvæsker og vev og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Rikshospitalet. Hvis du sier ja til å delta i studiene, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken.

Overlege, dr. med. Kirsten Muri Boberg er ansvarshavende for forskningsbiobanken.

Biobanken og helseopplysningene planlegges å lagres i første omgang til 2028. Det kan bli aktuelt å søke om forlenget oppbevaring, og vi ber derfor om å kunne komme tilbake for å be om slik forlengelse. Når forskningsprosjektet avsluttes, vil materiale og opplysninger bli destruert og slettet etter interne retningslinjer.

Utlevering av materiale og opplysninger til andre

Hvis du sier ja til å delta i studiene, gir du også ditt samtykke til at prøver og aidentifiserte opplysninger utleveres til forskningsgrupper vi samarbeider med. Vi samarbeider i størst utstrekning med forskningsgrupper innen EU, men samarbeidet kan også gjelde land med lover som ikke tilfredsstiller europeisk personvernlovgivning. Foreløpig har vi etablert samarbeid med forskningsgrupper ved Huddinge sjukhus (Sverige), John Radcliffe Hospital (England), University of Cambridge (England), Christian-Albrechts Universität (Tyskland), Academic Medical Center (Nederland) og Medical University of Graz (Østerrike).

Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver

Hvis du sier ja til å delta i studiene, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studiene, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger. Opplysninger som allerede er publisert kan imidlertid ikke slettes fra eventuelle publikasjoner.

Økonomi

Prosjektet og biobanken er finansiert gjennom forskningsmidler som er gitt av Canica AS (v/Stein Erik Hagen) og som forvaltes av Universitetet i Oslo. Prosjektet er ikke ment å gi økonomisk avkastning. Prosjektansvarlig og andre som arbeider med prosjektet har ingen form for økonomisk vinning knyttet til prosjektet.

Forsikring

Du har vanlige pasientrettigheter som ledd i din kontakt med helseinstitusjonen og eventuell søknad til Norsk pasientskadeerstatning kan sendes på vanlig måte. Det er ingen spesiell forsikring knyttet til prosjektene.

Informasjon om utfallet av studiene

Deltakerne har rett til å få informasjon om resultatene av studiene som utføres. I hovedsak vil resultatene bli tilgjengelige som publikasjoner i internasjonale vitenskapelige tidsskrift.

Samtykke til deltakelse i studiene

Navnelapp:

Jeg er villig til å delta i studiene "Lever- og gallegangssykdommer".

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Stedfortredende samtykke når berettiget, enten i tillegg til personen selv eller istedenfor

(Signert av nærstående, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studiene

(Signert, medlem av prosjektledelsen, dato)

Vedlegg 2: Forespørsel om samtykke til forskningsbiobank for mage-tarmsykdommer

Forespørsel om samtykke til forskningsbiobank for mage-tarmsykdommer

Bakgrunn og hensikt

Forskning på helseopplysninger relatert til pasienters diagnose, behandling og prognose er avgjørende for å sikre befolkningen en høy kvalitet på helsetjenestetilbudet. Ved Helse Bergen HF/Haukeland Universitetssykehus arbeider vi kontinuerlig med å oppnå ny kunnskap innen gastroenterologiske sykdomstilstander (særlig mage/tarm, lever/galleveier og bukspyttkjertelen). For å kunne utføre denne forskningen er vi avhengig av pasientenes samtykke.

Samtykkets omfang og dine rettigheter

I forbindelse med utredning og behandling av din sykdom kan det bli nødvendig å ta prøver av blod, urin og andre kroppsvæsker og i enkelte tilfeller også vevsprøver for å stille diagnosen og bestemme riktig behandling. Vi spør deg om du vil gi tillatelse til:

- at deler av prøvene som blir til overs kan oppbevares til senere bruk i forskning på mage-tarmsykdommer
- at blod- og/eller vevsprøver som allerede finnes ved laboratorier ved Haukeland Universitetssykehus, tatt i forbindelse med tidligere undersøkelser og behandling eller forskningsprosjekt, også kan benyttes i forskningen
- å ta ekstra blodprøver til studier av arvestoff (gener) og andre komponenter av mulig betydning for utvikling av mage-tarmsykdommer
- å ta ekstra celleprøver og galle fra gallegangene dersom vi uansett må undersøke disse, ekstra vevsprøve i tilfelle du opereres og ekstra prøver fra magesekken/tarmen dersom vi allikevel undersøker den
- å ta bilder av indre organer og oppbevare dem til bruk i forskningsøyemed

Ved å signere samtykkeerklæringen aksepterer du at opplysninger og eventuelt prøvemateriale kan benyttes til forskning innen mage-tarmsykdommer. I tillegg kan du bli spurt om å besvare spørreskjemaer og delta på oppfølgingstiltak for å samle inn ytterligere opplysninger eller prøver. En effektiv utnyttelse av prøvene i forskningsøyemed vil kunne medføre behov for å sammenstille forskningsdata knyttet til prøvene med opplysninger fra din pasientjournal ved Haukeland Universitetssykehus eller annet sykehus du behandles ved, eventuelt også med journal ved andre helseinstitusjoner eller hos fastlege.

Det kan i enkelte forskningsprosjekter være aktuelt å benytte relevante opplysninger fra landsomfattende helseregistre. Eksempler på slike registre er Kreftregisteret, Fødselsregisteret, Dødsårsaksregisteret, Vaksinerregisteret, Nasjonalt Pasientregister og Statistisk Sentralbyrås familie- og sosialregister.

Eventuelle prøver og informasjonen som registreres om deg vil bli behandlet konfidensielt og bli brukt til forskning innen mage-tarmsykdommer. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til forskningsprosjektene som har adgang til navnelisten og som kan finne

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 38 av 86

tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i forskningsresultatene når disse publiseres.

Du har krav på nødvendig informasjon i forkant om de studiene du inkluderes i. Slik informasjon vil omfatte:

- Hensikten med studien
- Biologisk materiale og evt. tester som er nødvendig
- Hvilke opplysninger som skal hentes fra din journal i og utenfor sykehuset
- Om det er behov for å koble data mot landsdekkende helseregistre og hvilke
- Når det biologiske materialet og opplysningene i prosjektet blir slettet
- Evt. utlevering av biologisk materiale til andre norske eller internasjonale forskningsmiljøer
- Dine rettigheter

Du vil bli tilskrevet om studier som det kan være aktuelt å inkludere deg i.

- Dersom du godtar deltakelse i et prosjekt, trenger du ikke gjøre noe når du mottar denne informasjonen
- Dersom du ikke vil delta i den aktuelle studien, kan du reservere deg fra deltakelse ved å henvende deg til sykehuset og den som er oppgitt som kontaktperson for studien

Personvern og etikk. Prøvene vil bli lagret i en forskningsbiobank. Biobanken er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Alle data lagres i henhold til prosedyrer som er godkjent av Personvernombudet ved Haukeland Universitetssykehus. Prøvene og opplysningene dine kan ikke inngå i noen form for forskning før det enkelte prosjekt er godkjent av Personvernombudet for forskning ved Haukeland Universitetssykehus, samt godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.

Mulige fordeler og ulemper

Resultatene av forskningen vil ikke ha direkte betydning for din behandling på det nåværende tidspunkt, men de vil danne grunnlag for bedre behandlingstilbud for pasienter med mage-tarm sykdommer i framtiden. Blodprøven kan som oftest tas samtidig med andre planlagte prøver. Dersom dette ikke passer, må den tas separat.

Utlevering av materiale og opplysninger til andre. Forskning skjer gjerne ved samarbeid mellom ulike institusjoner og foregår ofte over landegrensene. Det kan derfor bli aktuelt å sende aidentifiserte opplysninger og prøver (tildelt kodenummer som kun kan spores tilbake til din person av den norske prosjektlederen) til samarbeidspartnere ved andre institusjoner og industrielle samarbeidspartnere både i Norge og i utlandet. Dette kan være land med lover som ikke tilfredsstiller europeisk personvernlovgivning. Utlevering av opplysninger og prøver til samarbeidende forskere vil bli lagt frem for Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk i aktuell projektsøknad.

Ytterligere informasjon

Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta. Du kan også til enhver tid få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigeret eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker tilbake samtykket, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser, er brukt i vitenskapelige publikasjoner, eller er innsamlet i forbindelse med legemiddelutprøving. Dette vil ikke få konsekvenser for din

Prosedyrebok ved NoPSC biobank Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 39 av 86

videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side.

Dersom du har spørsmål til studiene, kan du kontakte lege og prosjektleder Mette Vesterhus, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, telefon 55 97 58 35 eller 55 97 5000.

Kapittel A- utdypende forklaring av hva deltakelse i forskning innebærer

Hvem blir forespurt om å delta i forskning innen mage-tarmsykdommer?

Pasienter som er henvist til Haukeland Universitetssykehus eller andre sykehus i Norge til utredning og/eller behandling for mage-, tarm-, lever-, galleveis- og/eller bukspyttkjertelsykdommer og deres nære slektninger kan bli forespurt om å gi sitt samtykke til deltakelse i studiene.

Bakgrunnsinformasjon om studiene

Årsaken til mange mage-tarmsykdommer er ukjent. Gener er av betydning for utviklingen av flere av disse sykdommene, men sannsynligvis spiller også andre faktorer en viktig rolle. Vi ønsker å kartlegge videre hvilke faktorer som bidrar til utvikling og forløp av mage-tarmsykdommer. Økt forståelse av sykdomsmekanismene kan gi grunnlag for bedre oppfølging og behandling av pasienter med slike sykdommer. Vi ønsker å kartlegge hvordan vi kan påvise faktorer som er av betydning for sykdomsutvikling, enten gjennom laboratorieteknikker eller andre metoder (for eksempel ultralyd). Noen ganske få pasienter med mage-tarmsykdommer utvikler komplikasjoner i form av forstadier til kreft eller kreft i lever, galleveier eller tarm. Vi vil arbeide med å utvikle metoder for å kunne påvise tidlige stadier av kreft, slik at behandling kan iverksettes så tidlig som mulig.

Prøver fra blod, vevsvæsker og vev

Blodprøver kan som regel tas i forbindelse med at det skal tas prøver som ledd i utredning eller behandling. Dersom dette ikke passer, ber vi om å få ta ekstra prøver på vanlig måte. Andre vevsvæsker og vevsprøver vil bare tas i forbindelse med prosedyrer som er planlagt i forbindelse med utredning eller behandling (for eksempel gallegangsundersøkelse v/ERCP og tarmundersøkelse v/kolonoskopi).

Mulige fordeler

Resultatene av forskningen vil ikke ha direkte betydning for din behandling på det nåværende tidspunkt, men de vil danne grunnlag for bedre behandlingstilbud for pasienter med mage-tarmsykdommer i framtiden. Dette kan også komme deg til nytte.

Mulige ubehag/ulempes

Bortsett fra at det kan bli aktuelt å ta en ekstra blodprøve, mener vi at deltakelse i studiene ikke vil medføre ekstra ubehag eller ulemper for deg.

Ny informasjon som kan påvirke studiene

Dersom ny informasjon blir tilgjengelig som kan påvirke din villighet til å delta i studiene, vil du bli orientert så raskt som mulig.

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg vil gjelde forhold som vi mener kan være av betydning for utvikling og forløp av mage-tarmsykdommer. Dette vil også inkludere opplysninger om eventuelle tilstander som av og til ses samtidig med mage-tarmsykdommer (for eksempel leddgikt). Vi vil registrere symptomer, blodprøvesvar, funn ved andre typer undersøkelser (for eksempel røntgenundersøkelser) og behandling som er gitt. Vi vil primært benytte opplysninger fra din journal ved Haukeland Universitetssykehus. Av og til vil det være nødvendig å innhente supplerende opplysninger av tilsvarende type fra journal hos fastlege eller annen helseinstitusjon.

I enkelte prosjekter kan det bli aktuelt å koble forskningsdata til andre registre. Slik kobling vil bare skje etter forutgående godkjenning av Datatilsynet og Regional etisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Opplysninger fra aktuelle registre omfatter: eventuell kreftforekomst (Kreftregisteret), dødsårsak (Dødsårsaksregisteret), medisinske forhold rundt fødsel (Medisinsk fødselsregister) og bosted (Folkeregisteret). Alle data lagres i henhold til prosedyrer som er godkjent av Personvernombudet.

Helse Bergen HF ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

Biobank

Prøver fra blod, andre vevsvæsker og vev og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Haukeland Universitetssykehus. Hvis du sier ja til å delta i studiene, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Professor Trygve Hausken er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Biobanken og helseopplysningene planlegges å lagres i første omgang til 2032. Det kan bli aktuelt å søke om forlenget oppbevaring, og vi ber derfor om å kunne komme tilbake for å be om slik forlengelse. Når forskningsprosjektet avsluttes, vil materiale og opplysninger bli destruert og slettet etter interne retningslinjer.

Utlevering av materiale og opplysninger til andre

Hvis du sier ja til å delta i studiene, gir du også ditt samtykke til at prøver og aidentifiserte opplysninger utleveres til forskningsgrupper vi samarbeider med. Vi samarbeider i størst utstrekning med forskningsgrupper innen EU, men samarbeidet kan også gjelde land med lover som ikke tilfredsstiller europeisk personvernlovgivning.

Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver

Hvis du sier ja til å delta i studiene, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studiene, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger. Opplysninger som allerede er publisert kan imidlertid ikke slettes fra eventuelle publikasjoner.

Økonomi

Prosjektet og biobanken er finansiert gjennom forskningsmidler fra ulike kilder (bl.a. Universitetet i Bergen, Norges Forskningsråd, Universitetet i Oslo, Helse Vest og Helse Sør-Øst). Prosjektet er ikke ment å gi økonomisk avkastning. Prosjektansvarlig og andre som arbeider med prosjektet har ingen form for økonomisk vinning knyttet til prosjektet.

Forsikring

Du har vanlige pasientrettigheter som ledd i din kontakt med helseinstitusjonen og eventuell søknad til Norsk pasientskadeerstatning kan sendes på vanlig måte. Det er ingen spesiell forsikring knyttet til prosjektene.

Informasjon om utfallet av studiene

Deltakerene har rett til å få informasjon om resultatene av studiene som utføres. I hovedsak vil resultatene bli tilgjengelige som publikasjoner i internasjonale vitenskapelige tidsskrift.

Skjema for samtykke til forskning		
Voksne over 16 år		
Forskningsområde Gastroenterologi		Prosjektnummer
Prosjektleders navn Trygve Hausken	Klinikk/avdeling Medisinsk avdeling	
All forskningsdeltakelse er frivillig. Dersom du ønsker å delta, undertegner du denne samtykkeerklæringen. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere når som helst og uten å oppgi noen grunn, trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål om forskningen, kan du kontakte prosjektleder.		
Jeg er villig til at prøver og opplysninger om meg brukes i forskning på mage-tarmsykdommer		
Navn med blokkbokstaver		Fødselsnummer (11 siffer)
Dato	Underskrift	
Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om forskning på mage-tarmsykdommer		
Dato	Underskrift	Brukerkode (4-tegnskode)
Eventuelle kommentarer:		

Vedlegg 3: Anamneseskjema – Prosjekt “Lever- og gallegangssykdommer”

Prosjekt “Lever- og gallegangssykdommer”

Registrering av parametre til databasen. Vi ønsker her å få med supplerende opplysninger i tillegg til ordinær journal. Sett kryss ved aktuelt svar.

Fylt ut av (navn): _____

Dato: _____

1. Pasient ID (navnelapp)

2. Hoveddiagnose

(endelig ikke endelig, kan bli revurdert)

PSC (primær skleroserende cholangitt)

PBC (primær biliær cirrhose)

AIH (autoimmun hepatitt)

Small-duct PSC (diagnostiske kriterier: 1) Normal ERCP, 2) Hvis ikke IBD, leverbiopsi “typisk” for PSC, 3) Hvis IBD, tilstrekkelig at leverbiopsi er “forenlig” med PSC)

Indeterminate (kronisk “autoimmun” leversykdom som ikke er sikkert klassifisert)

Malign/mistenkt malign sykdom, uten PSC

Annen leversykdom

3. Røyking – (regelmessig bruk) på diagnosetidspunktet

Ja – nåværende

Nei – eksrøyker

Nei – aldri røyker

3. Alkoholenheter per dag – på diagnosetidspunktet

0-1.0

>1.0-3.0

>3.0

Det er nyttig å spørre pasienten om antall enheter for eksempel siste 4 uker og dividere på antall dager.

4. Autoimmun sykdom hos pasienten (velg mer enn én om relevant)

(endelig Ikke endelig, kan bli revurdert)

Diabetes mellitus type I Nefritt

Thyroideasykdom Vitiligo

Cøliaki Systemisk lupus

erytematosus

Revmatoid artritt Vaskulitt

Sarcoidose Fibroserende alveolitt

Psoriasis Sacroileitt

5. Familiær forekomst av leversykdom (PSC, PBC, AIH) el. IBD (Crohn, UC)

(endelig ikke endelig, kan bli revurdert)

Slektskap	Type leversykdom/IBD
Mor	
Far	
Søster	
Bror	
Datter	
Sønn	
Andre (spesifiser)	

6. Dato første patologiske blodprøve forenlig med leversykdommen

(endelig ikke endelig, kan bli revurdert)

Måned	År
-------	----

7. Dato første symptom leversykdom

(endelig ikke endelig, kan bli revurdert)

Måned	År
-------	----

8. Første ERCP som var diagnostisk for PSC ble utført:

(endelig ikke endelig, kan bli revurdert)

Sykehus:		Måned	År
----------	--	-------	----

9. Dato første symptom tarmsykdom

(endelig ikke endelig, kan bli revurdert)

Måned	År
-------	----

10. Første colonoskopi som ga diagnose IBD ble utført:

(endelig ikke endelig, kan bli revurdert)

Sykehus:		Måned	År
----------	--	-------	----

11. Evt. kolektomi ble utført:

(endelig ikke endelig, kan bli revurdert)

Sykehus:		Måned	År
----------	--	-------	----

Vedlegg 4: Invitasjon til deltakelse i PSC kohort

Utgår, er ikke i bruk lenger. Ligger i Prosedyrebok versjon 03.

Vedlegg 5: PSC-40 skjema (PBC-40 adaptert for PSC)

Utgår, er ikke i bruk lenger. Ligger i Prosedyrebok versjon 03.

Vedlegg 6: IPSCSG pruritus skjema

Utgår, er ikke i bruk lenger. Ligger i Prosedyrebok versjon 03.

Vedlegg 7: Forespørsel om å gi nye blodprøver til forskningsprosjekt

Utgår, er ikke i bruk lenger. Ligger i Prosedyrebok versjon 03.

Vedlegg 8: Forespørsel om deltakelse i forskning "Tarmsykdommer"

Forespørsel om deltakelse i forskning "Tarmsykdommer"

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i forskning for å øke kunnskapen om tarmsykdommer. Leger og forskere ved Rikshospitalet arbeider hele tiden for å forbedre forståelsen av årsaken til tarmsykdommer og for å forbedre diagnostikk og behandling av slike tilstander. Resultatene av forskningen kan gi oss verdifull kunnskap og forståelse av mekanismer som kan ha betydning for framtidig oppfølging og behandling av pasientene.

Hva innebærer deltakelse i studiene?

I forbindelse med utredning og behandling av din sykdom kan det bli nødvendig å ta prøver av blod, urin og andre kroppsvæsker og også vevsprøver for å stille diagnosen og bestemme riktig behandling. Vi spør deg om du vil gi tillatelse til:

- at deler av prøvene som blir til overs kan oppbevares til senere bruk i forskning på tarmsykdommer
- at blod- og/eller vevsprøver som allerede finnes ved Rikshospitalets laboratorier, tatt i forbindelse med tidligere undersøkelser og behandling eller forskningsprosjekt, også kan benyttes i forskningen
- å ta ekstra blodprøver til studier av ulike komponenter av mulig betydning for utvikling av tarmsykdommer
- å ta ekstra avføringsprøve for undersøkelse av om bakteriesammensetningen er av betydning for utvikling av tarmsykdommer
- å ta ekstra vevsprøver fra tarmen og magesekken dersom vi uansett må undersøke denne

Mulige fordeler og ulemper

Resultatene av forskningen vil ikke ha direkte betydning for din behandling på det nåværende tidspunkt, men de vil danne grunnlag for bedre behandlingstilbud for pasienter med tarmsykdommer i framtiden. Blodprøven og avføringsprøven kan som oftest tas samtidig med andre planlagte prøver. Dersom dette ikke passer, må de tas separat.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Kodenummer. Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i denne informasjonen. Prøvene blir merket med et kodenummer og vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenneriske opplysninger. Listen som knytter ditt navn til kodenummeret vil bli oppbevart separat. Det er kun autorisert personell knyttet til forskningsprosjektene som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg.

Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studiene når disse publiseres.

Biobank. Prøvene vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Rikshospitalet. Biobanken er tilrådd av Regional etisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk og godkjent av Helsedirektoratet.

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 46 av 86

Opplysninger fra pasientjournal og kobling til andre registre. Opplysningene dine kan ikke inngå i noen form for forskning før det enkelte prosjekt er tilrådd av Personvernombudet for forskning ved Rikshospitalet HF, samt godkjent av Regional etisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. En effektiv utnyttelse av prøvene i forskningsøyemed vil kunne medføre behov for å sammenstille forskningsdata knyttet til prøvene med opplysninger fra din pasientjournal ved Rikshospitalet eller annet sykehus du behandles ved, eventuelt også med journal ved andre helseinstitusjoner eller hos fastlege. Det kan også være aktuelt å koble forskningsdata med andre registre (eksempelvis Kreftregisteret, Dødsårsaksregisteret, Medisinsk fødselsregister eller Folkeregisteret). Slik kobling vil bare skje etter forutgående godkjenning fra Datatilsynet og Regional etisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Alle data lagres i henhold til prosedyrer som er godkjent av Personvernombudet ved Rikshospitalet HF.

Utlevering av materiale og opplysninger til andre. Forskning skjer gjerne ved samarbeid mellom ulike institusjoner og foregår ofte over landegrensene. Det kan derfor bli aktuelt å sende aidentifiserte opplysninger og prøver (tildelt kodennummer som kun kan spores tilbake til din person av den norske prosjektlederen) til samarbeidspartnere ved andre institusjoner og industrielle samarbeidspartnere både i Norge og i utlandet. Dette kan være land med lover som ikke tilfredsstiller europeisk personvernlovgivning.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studiene. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studiene, kan du kontakte overlege, dr. med. Knut Lundin, professor Pål Aukrust eller lege, PhD Tom Hemming Karlsen, Medisinsk avd., Rikshospitalet, tlf. 23 07 00 00.

Ytterligere informasjon om studiene finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studiene innebærer.

Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, biobank, økonomi og forsikring.

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.

Kapittel A- utdypende forklaring av hva deltakelse i forskning innebærer

Hvem blir forespurt om å delta i forskning på “Tarmforskning”?

Pasienter som er henvist til Rikshospitalet eller andre sykehus i Norge til utredning og/eller behandling for tarmsykdommer og deres nære slektninger kan bli forespurt om å gi sitt samtykke til deltakelse i studiene.

Bakgrunnsinformasjon om studiene

Årsaken til mange tarmsykdommer er ukjent. Gener er av betydning for utviklingen av flere av disse sykdommene, men sannsynligvis spiller også andre faktorer en viktig rolle. Vi ønsker å kartlegge videre hvilke gener som kan bidra til utvikling og forløp av tarmsykdommer og hvordan gener kan samspille med immunsystemet, tarmfloraen eller andre faktorer. Økt forståelse av sykdomsmekanismene kan gi grunnlag for bedre oppfølging og behandling av pasienter med slike sykdommer.

For å få bedre forståelse av hvorfor pasienter med ulike sykdomstilstander utvikler betennelse i tarmen vil vi kartlegge forandringer i tarmen og bakteriefloraen hos pasienter som har samtidig tarmbetennelse. Noen ganske få pasienter med tarmsykdom utvikler komplikasjoner i form av forstadier til kreft eller kreft. Vi vil arbeide med å utvikle metoder for å kunne påvise tidlige stadier av kreft, slik at behandling kan iverksettes så tidlig som mulig.

Prøver fra blod, vevsvæsker og vev

Blodprøver og evt. avføringsprøve kan som regel tas i forbindelse med at det skal tas prøver som ledd i utredning eller behandling. Dersom dette ikke passer, ber vi om å få ta ekstra prøver på vanlig måte. Andre vevsvæsker og vevsprøver vil bare tas i forbindelse med prosedyrer som er planlagt i forbindelse med utredning eller behandling (for eksempel tarmundersøkelse v/kolonoskopi og/eller gastroskopi).

Mulige fordeler

Resultatene av forskningen vil ikke ha direkte betydning for din behandling på det nåværende tidspunkt, men de vil danne grunnlag for bedre behandlingstilbud for pasienter med tarmsykdommer i framtiden. Dette kan også komme deg til nytte.

Mulige ubehag/ulemper

Bortsett fra at det kan bli aktuelt å ta en ekstra blodprøve, mener vi at deltakelse i studiene ikke vil medføre ekstra ubehag eller ulemper for deg.

Ny informasjon som kan påvirke studiene

Dersom ny informasjon blir tilgjengelig som kan påvirke din villighet til å delta i studiene, vil du bli orientert så raskt som mulig.

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg vil gjelde forhold som vi mener kan være av betydning for utvikling og forløp av tarmsykdom. Dette vil også inkludere opplysninger om andre tilstander som av og til ses samtidig med tarmsykdommer (for eksempel forstyrrelser i immunapparatet). Vi vil registrere symptomer, blodprøvesvar, funn ved andre typer undersøkelser (for eksempel røntgenundersøkelser) og behandling som er gitt. Vi vil primært benytte opplysninger fra din journal ved Rikshospitalet. Av og til vil det være nødvendig å innhente supplerende opplysninger av tilsvarende type fra journal hos fastlege eller annen helseinstitusjon.

I enkelte prosjekter kan det bli aktuelt å koble forskningsdata til andre registre. Slik kobling vil bare skje etter forutgående godkjenning av Datatilsynet og Regional etisk komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Opplysninger fra aktuelle registre omfatter: eventuell kreftforekomst (Kreftregisteret), dødsårsak (Dødsårsaksregisteret), medisinske forhold rundt fødsel (Medisinsk fødselsregister) og bosted (Folkeregisteret). Alle data lagres i henhold til prosedyrer som er godkjent av Personvernombudet.

Rikshospitalet HF ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

Biobank

Prøver fra blod, avføring, andre vevsvæsker og vev og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Rikshospitalet. Hvis du sier ja til å delta i

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 48 av 86

studiene, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Overlege, dr. med. Knut Lundin er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Biobanken og helseopplysningene planlegges å lagres i første omgang til 2032. Det kan bli aktuelt å søke om forlenget oppbevaring, og vi ber derfor om å kunne komme tilbake for å be om slik forlengelse. Når forskningsprosjektet avsluttes, vil materiale og opplysninger bli destruert og slettet etter interne retningslinjer.

Utlevering av materiale og opplysninger til andre

Hvis du sier ja til å delta i studiene, gir du også ditt samtykke til at prøver og aidentifiserte opplysninger utleveres til forskningsgrupper vi samarbeider med. Vi samarbeider i størst utstrekning med forskningsgrupper innen EU, men samarbeidet kan også gjelde land med lover som ikke tilfredsstiller europeisk personvernlovgivning. Utveksling vil kun skje etter at man har etablert kontrakt med samarbeidende forskningsinstitusjon som sikrer at materialet blir korrekt ivarettatt.

Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver

Hvis du sier ja til å delta i studiene, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studiene, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger. Opplysninger som allerede er publisert kan imidlertid ikke slettes fra eventuelle publikasjoner.

Økonomi

Prosjektet og biobanken er finansiert gjennom forskningsmidler fra ulike kilder (for eksempel Helse-Sør Øst og Forskningsrådet). Prosjektet er ikke ment å gi økonomisk avkastning. Prosjektansvarlig og andre som arbeider med prosjektet har ingen form for økonomisk vinning knyttet til prosjektet.

Forsikring

Du har vanlige pasientrettigheter som ledd i din kontakt med helseinstitusjonen og eventuell søknad til Norsk pasientskadeerstatning kan sendes på vanlig måte. Det er ingen spesiell forsikring knyttet til prosjektene.

Informasjon om utfallet av studiene

Deltakerene har rett til å få informasjon om resultatene av studiene som utføres. I hovedsak vil resultatene bli tilgjengelige som publikasjoner i internasjonale vitenskapelige tidsskrift.

Samtykke til deltakelse i studiene

Navnelapp:

Jeg er villig til å delta i studiene "Tarmsykdommer".

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Stedfortredende samtykke når berettiget, enten i tillegg til personen selv eller istedenfor

(Signert av nærstående, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studiene

(Signert, medlem av prosjektleielsen, dato)

Biobankprosjekt Tarm, NoPSC

Pasient-protokoll

**Seksjon for gastromedisin, Oslo
Universitetssykehus HF, Rikshospitalet**

Registreringsdato: ____/____/____
(dd/mm/yyyy) Pasient-ID: _____

Pasient navnelapp



Diagnose

- | | |
|---|--|
| ☐ CVID | ☐ Kontrollpasient |
| ☐ Ulcerøs kolitt | ☐ Annen diagnose |
| ☐ Mb. Crohn | |
| ☐ IBD-U | |

Versjon 5.11.12

Kristin Kaasen Jørgensen

(fylles ut av prosjektspl.)

Fødselsdato: : ____/____/____

☐ Kvinne ☐ Mann

Diagnose

☐ **A) CVID**

Diagnosedato: ____/____/____

☐ **B) IBD**

Diagnosedato: ____/____/____

(første endoskopi som påviste IBD)

Diagnose på hvilket sykehus:

Type IBD:

☐ UC (ulcerøs kolitt)☐ CD (Crohns sykdom) ☐ Tykktarm ☐ Tynntarm☐ IBD-U (unclassified)☐ **C) Kontrollpasient**, diagnose:

Diagnosedato: ____/____/____

Årsak til skopi:

Røyking (dersom pågående settes registreringsdato som til-dato)☐ Nei ☐ Ja ☐ Ukjent

Fra: ____/____/____ . Til: ____/____/____

Fra: ____/____/____ . Til: ____/____/____

Ca.antall sigaretter dgl: ____

(fylles ut av prosjektspl.)

Tidligere/assosierte sykdommer

- ☐ Ja ☐ Nei Erythema nodosum
☐ Ja ☐ Nei Pyoderma gangrenosum
☐ Ja ☐ Nei Iridocyklitt/uveitt
☐ Ja ☐ Nei Cøliaki
☐ Ja ☐ Nei Thyroideasykdom, hvis ja, type
☐ Ja ☐ Nei Diabetes mellitus type I
☐ Ja ☐ Nei Revmatoid artritt
☐ Ja ☐ Nei Sjøgrens syndrom
☐ Ja ☐ Nei Nefritt
☐ Ja ☐ Nei Vitiligo
☐ Ja ☐ Nei Sarcoidose
☐ Ja ☐ Nei SLE (systemisk lupus erytematosus)
☐ Ja ☐ Nei Sacroileitt
☐ Ja ☐ Nei Psoriasis
☐ Ja ☐ Nei Fibroserende alveolitt
☐ Ja ☐ Nei Vaskulitt
☐ Ja ☐ Nei Kreft, dersom ja, type

Andre sykdommer:

.....

.....

.....

.....

Virusdiagnostikk							
Lokalisasjon	PCR	Tatt	Neg.	Pos.	Svakt pos.	Sterkt pos.	Ikke angitt
Antrum	CMV						
	EBV						
Duodenum	CMV						
	EBV						
Sigmoid	CMV						
	EBV						

(fylles ut av prosjektspl.)

Pågående medikasjon

5-ASA ¹⁾	☐ Ja ☐ Nei	Remicade	☐ Ja ☐ Nei
Steroider ²⁾	☐ Ja ☐ Nei	Humira	☐ Ja ☐ Nei
Imurel	☐ Ja ☐ Nei	iv/sc immunoglobulin ³⁾	☐ Ja ☐ Nei
Metotrexat	☐ Ja ☐ Nei	Antibiotika	☐ Ja ☐ Nei

Vennligst spesifiser all pågående medikasjon under:

..... Fra dato: __/__/____

Adm.form: Grunnet : ☐ IBD ☐ CVID ☐ Annet:

..... Fra dato: __/__/____

Adm.form: Grunnet : ☐ IBD ☐ CVID ☐ Annet:

..... Fra dato: __/__/____

Adm.form: Grunnet : ☐ IBD ☐ CVID ☐ Annet:

..... Fra dato: __/__/____

Adm.form: Grunnet : ☐ IBD ☐ CVID ☐ Annet:

..... Fra dato: __/__/____

Adm.form: Grunnet : ☐ IBD ☐ CVID ☐ Annet:

..... Fra dato: __/__/____

Adm.form: Grunnet : ☐ IBD ☐ CVID ☐ Annet:

1) Salazopyrin, Asacol, Mesalazin, Mesasal, Mezavant, Pentasa, Salofalk, Dipentum, Colazid

2) Prednisolon, Entocort

3) Gammanorm, Kiovig, Subcuvia

(fylles ut av prosjektspl.)

Simple clinical colitis activity index*

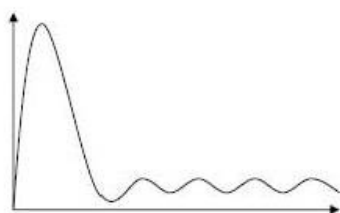
Symptom (i løpet av siste døgn)	Score
Antall tømninger om dagen ▪ 1-3 ▪ 4-6 ▪ 7-9 ▪ >9	0 1 2 3
Antall tømninger om natten ▪ 0 ▪ 1-3 ▪ 4-6	0 1 2
Beskrivelse av avføringstrang ▪ ingen ▪ økt ▪ haster veldig ▪ inkontinent	0 1 2 3
Blod i avføringen ▪ ingen ▪ spor ▪ av og til tydelig ▪ vanligvis tydelig	0 1 2 3
Almenntilstand ▪ god ▪ under middels ▪ dårlig ▪ veldig dårlig ▪ forferdelig	0 1 2 3 4
Ekstraintestinale manifestasjoner ▪ Artritt ▪ Pyoderma gangrenosum ▪ Erythema nodosum ▪ uveitt	1 per manifestation
SUM	

*Walmsley et al 1998

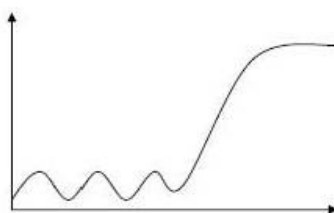
(fylles ut av prosjektspl.)

IBD-sykdomsforløp fra IBD-diagnose til registreringsdato

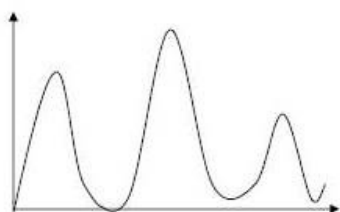
Pasienten velger en av kurvene



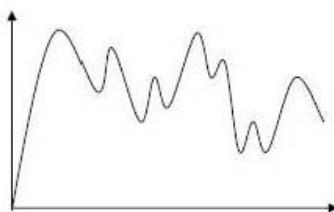
Kurve 1 : Initialt høy sykdomsaktivitet før fredelig forløp videre



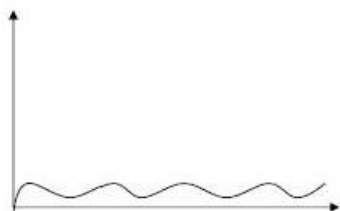
Kurve 2 Fredelig forløp initialt før økt sykdomsaktivitet



Kurve 3 Varierende forløp med vekslende høy og lav sykdomsaktivitet



Kurve 4 Kronisk vedvarende sykdomsforløp



Kurve 5 Fredelig forløp med minimale symptomer

(fylles ut av prosjektspl.)

Sjekkliste

Utført

Pasient samtykke underskrevet ☐ Ja ☐ NeiBlodprøver tatt ☐ Ja ☐ NeiVevsprøver tatt, øvre GI* ☐ Ja ☐ NeiVevsprøver tatt, nedre GI* ☐ Ja ☐ NeiDel A)
Anamnese utfyllt ☐ Ja ☐ NeiDel B)
Øvre endoskopi utført ☐ Ja ☐ Nei
Nedre endoskopi utført ☐ Ja ☐ NeiDel C)
Patologi utført ☐ Ja ☐ NeiDel D)
SHC symptomscore utført ☐ Ja ☐ Nei
GSRS symptomscore utført ☐ Ja ☐ Nei

Merknader:

.....
.....

* se eget skjema

(fylles ut av prosjektspl.)

Biopsier fra endoskopi**Gastroskopi**

Ventrikk

G-IV 2 corpus - formalin ☐ Ja ☐ NeiG-IV 1 corpus - HP test ☐ Ja ☐ NeiG-III 2 antrum - formalin ☐ Ja ☐ NeiG-III 1 antrum - HP test ☐ Ja ☐ Nei

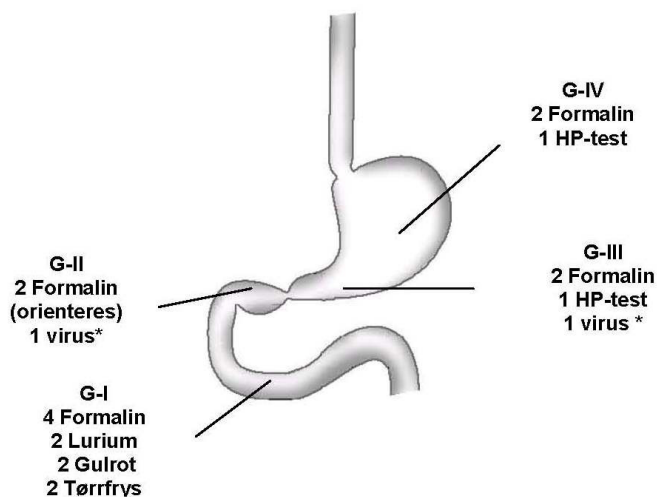
Duodenum

G-II 2 bulbus - formalin ☐ Ja ☐ NeiG-I 4 nedre kne - formalin ☐ Ja ☐ NeiG-I 2 nedre kne - lurium ☐ Ja ☐ NeiG-I 2 nedre kne - OCT/ N2 ☐ Ja ☐ NeiG-I 2 nedre kne - tørt i N2 ☐ Ja ☐ Nei**Koloskopi**K-0 3 term. ileum - formalin ☐ Ja ☐ NeiK-0 2 term. ileum - lurium ☐ Ja ☐ NeiK-0 2 term. ileum - OCT/N2 ☐ Ja ☐ NeiK-II 3 ascendens - formalin ☐ Ja ☐ NeiK-II 2 ascendens - lurium ☐ Ja ☐ NeiK-II 2 ascendens - OCT/N2 ☐ Ja ☐ NeiK-IV 3 transversum - formalin ☐ Ja ☐ NeiK-VI 3 descendens - formalin ☐ Ja ☐ NeiK-VII 3 sigmoid - formalin ☐ Ja ☐ NeiK-VII 2 sigmoid - lurium ☐ Ja ☐ NeiK-VII 2 sigmoid- OCT/N2 ☐ Ja ☐ NeiK-VIII 3 rectum - formalin ☐ Ja ☐ NeiK-VIII 2 rectum - lurium ☐ Ja ☐ NeiK-VIII 2 rectum- OCT/N2 ☐ Ja ☐ Nei1 virusprøve - antrum ☐ Ja ☐ Nei1 virusprøve - duodenum ☐ Ja ☐ Nei1 virusprøve - sigmoid ☐ Ja ☐ Nei

(fylles ut av endoskopør)

Funn ved gastroskopi

Dato: ____ . ____ . ____ Lege:

☐ Samtykke signert

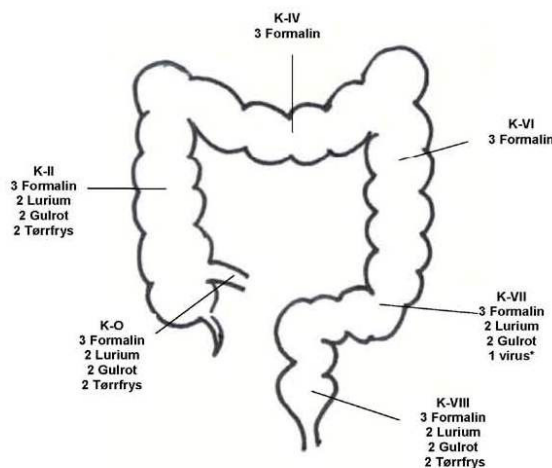
*Dersom lesjoner forenelig med virusinfeksjoner foreligger tas virusprøven i dette området

	DUODENUM	ANTRUM	CORPUS	ØSOFAGUS
Normalt	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Inflammasjon	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Normale totter	☐ Ja ☐ Nei			
Dersom nei:				
Scalloping	☐ Ja ☐ Nei			
Mosaikk	☐ Ja ☐ Nei			
Fissurer	☐ Ja ☐ Nei			
Gastritt		☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	
Candida				☐ Ja ☐ Nei
Annen patologi (merknader)				

(fylles ut av endoskopør)

Funn ved koloskopi

Dato: ____ . ____ . ____ Lege:

☐ Samtykke signert

	T.ILEUM	ASCEND.	TRANSV.	DESCEND.	SIGMOID	RECTUM
Normalt	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Diffus infl.	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Lett-UC**	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Mod.-UC**	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Uttalt-UC**	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Fokal.infl.	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
After	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Ulcerasjon	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Stenose	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Atrofi	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Pseudopol.	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Polypp<1cm	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Flat lesjon	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Tumor	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei

*Dersom lesjoner forenelig med virusinfeksjoner foreligger tas virusprøven i dette området.

****Definisjoner, inflammatorisk aktivitet ved UC: (Mayo Score)****Lett:** Lett erythem, ødem, manglende kartegning samt noe lederbar slimhinne**Moderat:** Markant erythem, manglende kartegning, erosjoner, lederbar slimhinne**Uttalt:** Forandringer som ved moderat samt spontanblødninger og ulcerasjoner

(fylles ut av patolog)

Pasientens navn:

Fødselsdato: : __/__/____

Snittnr.

Histologiske funn, øvre GI-tractus

	DUODENUM	ANTRUM	CORPUS	ØSOFAGUS
Normalt	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Inflammasjon	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Normale totter	☐ Ja ☐ Nei			
Intraepiteliale lymfocytter	☐ Ja ☐ Nei, dersom ja, antall: ____			
MARS grad	☐ Ja ☐ Nei			
I	☐ Ja ☐ Nei			
II	☐ Ja ☐ Nei			
III	☐ Ja ☐ Nei			
IV	☐ Ja ☐ Nei			
Annen patologi	_____			

(fylles ut av patolog)

Histologiske funn, nedre GI-tractus

BLOKK NR: _____

	T.ileum	Ascend.	Transv.	Descend.	Sigmoid	Rectum
Normalt	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Inflamm.	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Kronisk	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Aktiv mild	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Aktiv, mod	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Aktiv, uttalt	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
After	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Ulcerasjon	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Granulom	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Sequele etter tidligere inflammasjon						
Atrofi	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Kryptdist.	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Neoplasi						
LGD	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
HGD	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Carcinom	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei
Kollagen	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei	☐ Ja ☐ Nei

Annen patologi _____

Histologisk diagnose:

Sikker IBD	☐ Ja ☐ Nei	
Diagnostisk for UC	☐ Ja ☐ Nei	Forenelig med UC ☐ Ja ☐ Nei
Diagnostisk for CD	☐ Ja ☐ Nei	Forenelig med CD ☐ Ja ☐ Nei
Diagnostisk for MK*	☐ Ja ☐ Nei	Forenelig med MK ☐ Ja ☐ Nei
Diagnostisk for LK**	☐ Ja ☐ Nei	Forenelig med LK ☐ Ja ☐ Nei
Diagnostisk for KK***	☐ Ja ☐ Nei	Forenelig med KK ☐ Ja ☐ Nei
Annen diagnose	☐ Ja ☐ Nei	Hvis ja, hva:

*mikroskopisk kolitt, **lymfocytær kolitt, ***kollagenøs kolitt

(fylles ut av pasienten selv)

THE GASTROINTESTINAL SYMPTOM RATING SCALE (GSRS)
(Irritable bowel syndrome (IBS)-versjon)**Les dette først:**

Undersøkelsen inneholder spørsmål om hvordan du har følt deg og hvordan du har hatt det DE SISTE TRE DAGENE. Sett kryss (X) ved det alternativet som passer best på deg og din situasjon.

Navn: _____

Fødselsdato: _____

Hvilke datoer dette gjelder: _____

1. Har du i løpet av de siste tre dagene vært plaget av MAGESMERTER?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

2. Har du i løpet av den siste tre dagene vært plaget av SMERTER ELLER UBEHAG I MAGEN SOM GIR SEG NÅR DU HAR HATT AVFØRING?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

(fylles ut av pasienten selv)

3. Har du i løpet av den siste tre dagene vært plaget av OPPBLÅSTHET?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

4. Har du i løpet av den siste tre dagene vært plaget av LUFTAVGANG?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

5. Har du i løpet av den siste tre dagene vært plaget av FORSTOPPELSE (problemer med å tømme tarmen)?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

(fylles ut av pasienten selv)

6. Har du i løpet av den siste tre dagene vært plaget av DIARÉ (hyppig avføring)?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

7. Har du i løpet av den siste tre dagene vært plaget av LØS AVFØRING?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

8. Har du i løpet av de siste tre dagene vært plaget av HARD AVFØRING?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

(fylles ut av pasienten selv)

9. Har du i løpet av den siste tre dagene vært plaget av TVINGENDE AVFØRINGSBEHOV (plutselig behov for å gå på toalettet for å tømme tarmen)?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

10. Har du i løpet av de siste tre dagene vært plaget av en FØLELSE AV UFULLSTENDIG TØMMING AV TARMEN ETTER AVFØRING?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

11. Har du i løpet av den siste tre dagene vært plaget av at du FØLER DEG METT LIKE ETTER AT DU HAR BEGYNT PÅ ET MÅLTID?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

(fylles ut av pasienten selv)

12. Har du i løpet av den siste tre dagene vært plaget av at du FØLER DEG METT SELV LENGE ETTER AT DU ER FERDIG MED Å SPISE?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

13. Har du i løpet av den siste tre dagene vært plaget av at MAGEN ER SYNLIG OPPBLÅST?

- ☐ Ingen plager i det hele tatt
- ☐ Ubetydelige plager
- ☐ Milde plager
- ☐ Moderate plager
- ☐ Ganske alvorlige plager
- ☐ Alvorlige plager
- ☐ Meget alvorlige plager

VENNLIGST KONTROLLER AT ALLE SPØRSMÅLENE ER BESVART!

(fylles ut av pasienten selv)

SHC – subjective health complains**Helseproblemer siste 30 døg**

På den neste siden nevnes noen vanlige helseplager. Vi vil be deg om å vurdere hvert enkelt problem/symptom, og oppgi **i hvilken grad du har vært plaget** av dette i løpet av de siste tretti døg, og **antall dager** du har vært plaget.

Eksempel

Hvis du føler at du har vært *en del* plaget med forkjølelse/influensa siste måned og varigheten av plagene var *ca. en uke*, fylles dette ut på følgende måte:
Sett ring rundt tallet som passer best.

Nedenfor nevnes noen alminnelige helseproblemer	Ikke plaget	Litt plaget	En del plaget	Alvorlig plaget	Antall dager plagene varte (omtrent)
1. Forkjølelse, influensa	0	1	(2)	3	7

NB! Det er viktig at du fyller ut både *hvor plaget* du har vært, og *omtrent antall dager* du har vært plaget siste tretti døg.

(fylles ut av pasienten selv)

Helseproblemer siste 30 døgner

Nedenfor nevnes noen alminnelige helseproblemer (sett ring rundt tallet som passer)	Ikke plaget	Litt plaget	Endel plaget	Alvorlig plaget	Antall dager plagene varte (omtrent)
1. Forkjølelse, influensa.....	0	1	2	3	
2. Hoste, bronkitt.....	0	1	2	3	
3. Astma.....	0	1	2	3	
4. Hodepine.....	0	1	2	3	
5. Nakkesmerter.....	0	1	2	3	
6. Smerter øverst i ryggen.....	0	1	2	3	
7. Smerter i korsrygg.....	0	1	2	3	
8. Smerter i armer.....	0	1	2	3	
9. Smerter i skuldre.....	0	1	2	3	
10. Migrene.....	0	1	2	3	
11. Hjertebank, ekstraslag.....	0	1	2	3	
12. Brystmerter.....	0	1	2	3	
13. Pustevansker.....	0	1	2	3	
14. Smerter i føttene ved anstrengelser	0	1	2	3	
15. Sure oppstøt, «halsbrann».....	0	1	2	3	
16. Sug eller svie i magen.....	0	1	2	3	
17. Magekatarr, magesår.....	0	1	2	3	
18. Mageknip.....	0	1	2	3	
19. «Luftplager».....	0	1	2	3	
20. Løs avføring, diaré.....	0	1	2	3	
21. Forstoppelse.....	0	1	2	3	
22. Eksem.....	0	1	2	3	
23. Allergi.....	0	1	2	3	
24. Hetetokter.....	0	1	2	3	
25. Søvnproblemer.....	0	1	2	3	
26. Tretthet.....	0	1	2	3	
27. Svimmelhet.....	0	1	2	3	
28. Angst.....	0	1	2	3	
29. Nedtrykt, depresjon.....	0	1	2	3	

Vedlegg 10: Prøvetaking av biopsier ved Biobankprosjekt Tarm

3. januar 2012

BIOPSIER BIOBANKPROSJEKT TARM (Aukrust/Fevang/Karlsen/Jørgensen/Lundin)

GASTROSKOPI (biopsier fra øsofagus kun ved indikasjon)

Ventrikk

2 biopsier corpus fikses i formalin	Merkes G-IV
1 biopsi corpus til HP test (hurtigtest hvis ikke PPI, i så fall dyrkning)	
2 biopsier antrum fikses i formalin	G-III
1 biopsi antrum til HP test	
2 biopsier fra antrum til virus undersøkelse	

Duodenum

4 biopsier duodenum nedre kne orienteres og fikses i formalin	G-I
2 biopsier nedre kne til Lurium	G-I
2 biopsier nedre kne, orienteres fryses i OCT/flytende N2	G-I
2 biopsier nedre kne, fryses "tørt" i flytende N2	G-I
2 biopsier fra bulbus, orienteres og fikses i formalin	G-II
2 biopsier fra bulbus til virus undersøkelse	
KOLOSKOPI (andre biopsier ved indikasjon)	

Terminale ileum

3 biopsier terminale ileum fikses i formalin	K-0
2 biopsier terminale ileum i Lurium	K-0
2 biopsier terminale ileum, orienteres og fryses i OCT/flytende N2	K-0
2 biopsier terminale ileum, fryses "tørt" i flytende N2	

Kolon ascendens

3 biopsier fikses i formalin	K-II
2 biopsier i Lurium	K-II
2 biopsier orienteres og fryses i OCT/flytende N2	K-II
2 biopsier fryses "tørt" i flytende N2	

Kolon transversum

3 biopsier fikses i formalin	K-IV
------------------------------	------

Kolon descendens

3 biopsier fikses i formalin	K-VI
------------------------------	------

Kolon sigmoideum

3 biopsier fikses i formalin	K-VII
2 biopsier i Lurium	K-VII
2 biopsier orienteres og fryses i OCT/flytende N2	K-VII
2 biopsier til virus undersøkelse	

Rectum

3 biopsier fikses i formalin	K-VIII
2 biopsier i Lurium	K-VIII
2 biopsier orienteres og fryses i OCT/flytende N2	K-VIII
2 biopsier fryses "tørt" i flytende N2	

Eget system for arkivering av disse biopsiene er etablert. Bokser som ved IBSEN-II.

Vedlegg 11: Prøvetaking til NoPSC biobank - Blodprøver

PRØVETAKING TIL NoPSC BIOBANK
Blodprøver

Pasientinfo (navnelapp):

Prøvetakingsdato/kl: _____

Er pasienten fastende: Ja / Nei

Prøvetaker (Sign): _____

Registrert:

☐

Medinsight

☐

Samtykkedatabase

Antall alikvoter:

EDTA plasma

BD P100 plasma, lot nr:

Serum

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 71 av 86

Vedlegg 12: Prøvetaking ved NoPSC biobank - blodprøvetaking til DNA ekstraksjon

Seksjon for fordøyelsessykdommer
Oslo Universitetssyhus HF
Rikshospitalet
Rekvirentkode: XXXXX

Rekvisisjon for prøvetaking til DNA ekstraksjon ved NoPSC biobank

Pasient-id (navnelapp):

Prøvetakingsdato/kl:

Prøvetaking:

4 EDTA rør á 6 ml til DNA

HUSK 4 NAVNLAPPER
TIL BLODPRØVERØRENE

Prøvene hentes på prøvetakingsenheten.

Etter prøvetaking; legg prøvene på benken og call:
Liv Wenche Thorbjørnsen: 23872
eller Mona Bjørnstad: 22185

NoPSC nr:

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04		Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin		Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen	Dato: 06.06.16	Side 72 av 86

Vedlegg 13: Prøvetaking av urinprøve til prosjekt – brev til deltaker

Utgår, er ikke i bruk lenger. Ligger i Prosedyrebok versjon 03.

Vedlegg 14: Prøvetaking av avføringsprøver til prosjekt – brev til deltaker

Kjære prosjektdeltaker

Vedlagt finner du utstyr for prøvetaking og forsendelse av avføringsprøve:

- Instruksjon for prøvetaking og forsendelse
- Prøvetakingsskjema med spørsmål som du må fylle ut og sende sammen med prøven
- 2 stk avføringsoppsamler til toalettskålen (1 er reserve)
- 2 prøvetakingsrør; 1 tomt rør (rød el. blå kork) og 1 rør med stabiliseringsvæske (brun kork)
- 2 stk Ziplock plastposer til å beskytte prøvene under oppbevaring/transport
- Ferdigfrankert returkonvolutt

Med vennlig hilsen,
(Prosjektleder)

Instruksjon for prøvetaking av avføringsprøve

Vennligst les gjennom punkt 1-9 før prøvetaking.

NB:

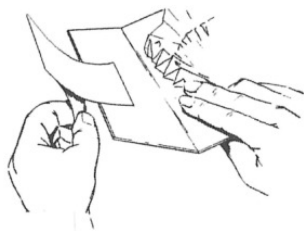
- Vent med å ta prøven hvis du står på antibiotika, helst 2 uker etter siste tablett.
 - Avføringsprøven kan postlegges kun mandag t.o.m. onsdag og bør ikke være mer en 24 timer gammel ved postlegging. Dette er viktig fordi prøven blir ødelagt etter 3 døgn.
 - Prøveglassene og skjemaet er merket med et unikt nummer og navn.
1. Pass på å late vannet først slik at det ikke kommer urin i avføringsoppsamleren
 2. Klargjør avføringsoppsamleren og plasser på toalettsetet som angitt i figurene nederst.
 3. Sett deg ned på toalettet og samle avføringen direkte i avføringsoppsamleren.
(Dersom det ved et uhell kommer urin sammen med avføringen, gjøre et nytt forsøk senere med den andre avføringsoppsamleren som er i pakken).
 4. I lokket på prøvetakingsrøret er det festet en plastskje. Ved hjelp av skjeen tas avføringen over i prøvetagningsrøret. Ikke overfør mer enn én skje avføring til røret!
 5. Skru korken godt igjen! Pass godt på at gjengene treffer.
 6. Rist prøveglasset så prøveløsningen blir mest mulig oppløst/jevn (avføringen vil likevel sjelden løse seg helt opp).

7. Prøveglasset rengjøres om nødvendig på utsiden og legges i vedlagte Ziplock plastposer, bruk 2 poser utenpå hverandre.
8. Fyll ut vedlagte prøvetakingsskjema og legg sammen med Ziplock plastposen inn i svarsendingskonvolutten. Prøveglasset og skjemaet er allerede merket med et unikt nummer og trenger ikke merkes med navn.
9. Send prøven samme dag eller senest påfølgende dag. Konvolutten med røret er tilpasset å kunne legges i en vanlig rød postkasse, men det kan være du må trykke litt for å få konvolutten gjennom spalten i postkassen.

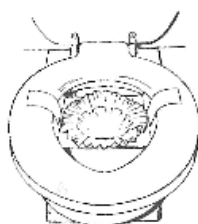
Hvis du har spørsmål angående prøvetaking eller du ønsker en ekstra oppsamlingshatt kan du ringe (tlf nr) eller sende en epost til (e-post prosjektleder/koordinator).



1. Legg avføringsopsamleren på flatt underlag med papiret opp. Brett opp kantene på begge sider.



2. Riv av tape-beskyttelsen på flippene på begge sider



3. Sett i toalettskålen og fest flippene på toalettsetet

Vedlegg 15: Kartleggingsspørsmål ved prøvetaking av avføringsprøver til prosjekt

Prøvenummer: «feces_nr» (tilsvarer nummeret på røret)

Prøvetakingsskjema

Dette arket fylles ut og returneres sammen med avføringsprøven

Husk å ikke ta prøven torsdag til lørdag, da blir den for gammel før den når frem.

Spørsmål:

Tidspunkt for prøvetaking: Dato: _____ Tidspunkt: _____

1. Følger du en spesiell diett? Ja Nei

2. Hvis ja, hvilken diett, (vegetarianer, glutenfri, lavkarbo etc.), spesifiser kort: _____

3. Har du brukt antibiotika siste 4 uker? Ja Nei

4. Hvis ja, hvilken type antibiotika brukte du eventuelt da?
(navn) _____

5. Hvor mange antibiotikakurer har du tatt siste året (antall og helst navn på typen)?
Antall: _____ Type: _____

6. Har du husdyr? Ja Nei Hvis ja, spesifiser kort (eks: hund): _____

7. Har du røkt daglig siste måned? Ja Nei

8. Har du utlagt tarm? Ja Nei

9. Hva er din høyde og vekt? Høyde (cm): _____ Vekt (kg): _____

Skriv opp alle dine faste medisiner: (dose er ikke nødvendig, kun preparatnavn)

Evt. kommentarer

Vedlegg 16: Prøvetaking til NoPSC biobank – Børstecytologi- og galleprøver tatt ved ERCP

PRØVETAKING TIL NoPSC BIOBANK Børstecytologi- og galleprøver

Pasientinfo (navnelapp):

Prøvetakingsdato:

Fremgangsmåte:

- Børstecytologiprøven legges i tørt Matrixrør og slippes ned i termos med nitrogen.
- Galle overføres til nuncrør. La stå på is.
- Varsle når prøvetakingen er ferdig: calling 22185 (evt. 23871)

Fylles ut av sykepleier ved ERCP lab:

Hva ble tatt?

Kontrast tilstede:

Tidspunkt

☐ Børstecytologiprøve

☐ Ja

☐ Nei

☐ Galle

☐ Ja

☐ Nei

Sign for kontrollert pasient ID: _____

Evt. kommentarer:

Endoskopør:

Prøvene hentet av:

Prøvene fordelt av:

Registrert:

☐ Medinsight

☐ Samtykkedatabase

Vedlegg 17: Prøvetaking til NoPSC biobank – Biopsier- og galleprøver fra eksplantert lever

PRØVETAKING TIL NoPSC BIOBANK

Biopsier- og galleprøver fra eksplantert lever

Pasientinfo (navnelapp):

Dato:

Når (kl) ble lever tatt ut:

Når (kl) var prøvene ferdig tatt:

Hva ble tatt?

- ☐ Leverbiopsier (SnapFreeze)
- ☐ Leverbiopsier (formalin)
- ☐ Lymfeknuter
- ☐ Tumor
- ☐ Galle
- ☐ Gallestein
- ☐ Puss

Evt. kommentarer/avvik:

Prøvetaker:

Registrert:

- ☐ Samtykkedatabase
- ☐ Medinsight

BESKRIVELSE AV PRØVER TATT VED LEVERTRANSPLANTASJON:

RØR NR	BESKRIVELSE	TID FRA VEV ER TATT UT
Rør 1		
Rør 2		
Rør 3		
Rør 4		
Rør 5		
Rør 6		
Rør 7		
Rør 8		
Rør 9		
Rør 10		
Rør 11		
Rør 12		
Rør 13		
Rør 14		
Rør 15		
Rør 16		
Rør 17		
Rør 18		
Rør 19		
Rør 20		
Rør 21		
Rør 22		
Rør 23		
Rør 24		
Rør 25		
Rør 26		
Rør 27		
Rør 28		
Rør 29		
Rør 30		
Rør 31		
Rør 32		
Rør 33		
Rør 34		
Rør 35		

Vedlegg 18: Registreringsskjema for endringer i prosedyrene ved NoPSC biobank

Alle endringer som registreres i dette skjema skal føre til en versjonsoppdatering i Medinsight (f.eks fra v01 til v02). Alle prøver preparert etter denne dato skal registreres med den nye versjon. Alle tidligere preparerte prøver vil fortsatt ligge med den gamle versjonen registrert.

Dato	
Nytt versjonsnummer	
Navn på protokoll som skal oppdateres	
Hva er endringen	
Hvorfor gjør man denne endringen	
Registrert/lagt inn i Medinsight (dato, sign)	
Satt inn i permen (dato, sign)	
Endret i Prosedyreboka (dato, sign)	

Vedlegg 19: Avviksskjema for prøvetaking ved NoPSC biobank

Dato	
Prøvetaker	
Pasientinfo (navnelapp)	
Avviksmelding:	
Dato registrert i Medinsight	
Signatur	

Vedlegg 20: Registreringsskjema for uttak fra NoPSC biobank

Uttak nr.	
Dato	
Bestiller/søker	
Info ad evt. forsendelse	
Prosjektnavn	
REK godkjenning	
MTA signert (ja/nei). Legges ved som vedlegg.	
Collaborating Agreement (ved forsendelse av data) signert (ja/nei). Legges ved som vedlegg.	
Materialkategori	
Antall prøver	
Volum (hvis relevant)	
Andre kriterier	
<u>Kort</u> beskrivelse av prosjektet/hensikt med uttaket	
Godkjent av ledergruppen	
Uttaksdato	
Ansvarlig ved NOPSC (uthenter)	
Evt. kommentarer rundt uttaket	
Prøveoversikt	
Uttak registrert i Medinsight (dato/sign)	

Vedlegg 21: Agreement on Human Biological Material Transfer (MTA)

This Agreement is based upon the document template “Data and Material Sharing Agreement”

Collaborating Research Project for Oslo University Hospital

This Agreement is made by and between:

a) <Name of University and address > (hereinafter NN)

and

b) <Name of Institution and address> (hereinafter NN)

This Agreement records the terms under which the Parties will share Material and/or Data as part of a collaborating Research Project <Title>.

Any Material and Data provided by OUH under this Agreement is regulated in accordance to the Norwegian Health Research Act and by following approval:

- Ethical approval from Regional Committee for Medical Research Ethics, ref.no.:

1 DEFINITIONS

Foreground means all the results, information, ideas, methods, solutions, devices, materials, data etc. arising from the Research Project, irrespective of whether they are or can be protected by Intellectual property rights.

Background means all information, ideas, methods, solutions, devices, materials, data etc. necessary for the Research Project and generated outside the Research Project, irrespective of whether they are or can be protected by Intellectual property rights.

Intellectual property rights mean all protection forms of intellectual property rights including but not limited to patents applied for inventions and for other innovations that are part of the Foreground, utility models, trademarks, copyrights and confidential know-how.

Ownership comprises law of properties, patents, patent applications, inventions, copyrights and other Intellectual property rights.

User rights mean rights to use the Foreground in Party's own research and development work and in its business operations.

Confidential Information shall mean all information (including but not limited to any knowledge, trade secrets, scientific material, data, drawings, samples, specifications, devices, demonstrations, information concerning the structure, design and code of software, know-how and other materials of whatever description whether or not subject to or protected by copyright, patent, trademark, registered or unregistered or otherwise) disclosed or communicated in writing, orally or in electronic form or that has otherwise become known to the Party in connection with this Research Project by above mentioned means.

2 CONDITIONS

The Material or/and Data will be made available to the Parties as part of conducting the Research Project set forth under the following conditions:

Prosedyrebok ved NoPSC biobank, Versjon 04	Org.enhet: Norsk senter for PSC, Avd. for transplantasjonsmedisin	Nivå:4
Dokumentversjon: 1	Utarbeidet av: Hege Dahlen Sollid	Godkj. av: Tom Hemming Karlsen
	Dato: 06.06.16	Side 82 av 86

The Parties will hold the shared Material or/and Data on the terms of this Agreement and solely for the purpose of conducting the Research Project as described in attached protocol.

The Material and/or Data will be made available for the other Party without any direct personal identification to the human subjects.

The Material, the Data derived from the Material OR any other Clinical Data, may only be used by those under the Parties direct supervision and under suitable containment and protected conditions, and in compliance with Annex 1, applicable laws, regulations and necessary approvals.

Each Party is responsible for all handling and storage of said Material and Data as required by local regulation regarding management of sensitive information.

The Parties will not transfer the Material or Data to any other body, or permit its use within its own Institution other than the collaborating research group, without (in each case) prior written consent from the other Party. The Material and Data may not be used by the Parties in research which is subject to the provision of any rights to a commercial third party without prior written consent.

The Parties understands that the Material is experimental in nature, and may have hazardous properties. The Parties makes no representations and gives no warranties either express or implied in relation to it: for example, no warranties are given about quality or fitness for a particular purpose; or that the use of the Material will not infringe any intellectual property or other rights of third parties.

Except to the extent prohibited by law, the Parties assume all liability for damages which may arise from its own use, storage or disposal of the Material and Data. The Parties will not be liable to the other Party for any loss, claim or demand due to or arising from the use of the Material or Data, except to the extent the law otherwise requires.

The liability of either Party for any breach of this Agreement, or arising in any other way out of the subject matter of this Agreement, will not extend to loss of business or profit, or to any indirect or consequential damages or losses.

3. OWNERSHIP AND USER RIGHTS

The Ownership to the Foreground shall belong to the Party who has created, invented or generated it.

Each Party shall have a royalty-free non-exclusive User Right to the Foreground excluding inventions, patents, computer programs, biotechnological findings and materials, for which a Party has to pay a reasonable compensation to the Party that owns the Foreground. The conditions of User Rights shall in situations referred to above be agreed upon between the Parties concerned by a separate licensing agreement.

The Foreground created or generated jointly by the Parties shall belong jointly to the parties.

Where no joint ownership agreement has yet been concluded, each of the joint owners shall be entitled to use the joint Foreground as it sees fit for internal research and teaching purposes on a non-exclusive, non-transferable basis.

Unless otherwise agreed, the joint owners may only use the jointly owned Foreground for commercial purposes or grant licenses to third parties without the right to sublicense subject to, in both cases, under the following conditions:

- the other joint owner must give its prior written consent, which shall not be unreasonably withheld; and

- fair and reasonable compensation must be provided to the other joint owner(s).

The Parties concerned shall agree among themselves on applying for Intellectual property rights such as patent applications, maintenance and defence of such rights as well as on allocation of the costs arising from it.

The Ownership of the Background shall not be affected by this Agreement. In case that another Party's Background is needed for exploitation of the Foreground, the Parties concerned may, when necessary, agree on conditions on which User Rights to the Background shall be granted. A Party shall not be obliged to assign its Background to the other Parties.

4 CONFIDENTIALITY

Each Party shall keep Confidential Information disclosed or communicated to it, directly or indirectly, from the other Parties in strict confidence and shall not use Confidential Information for any other purpose than specially stipulated in this Agreement. The obligation for confidentiality shall not apply to the Confidential Information which a Party can show that:

- a) was at the time of receipt published or otherwise generally available to the public;

- b) has after receipt by the receiving Party been published or become generally available to the public otherwise than through any act or omission on the part of the receiving Party;

- c) was already in the possession of the receiving Party at the time of receipt without any restriction on disclosure;

- d) was rightfully acquired from a third party without any undertaking of confidentiality;

- e) was developed independently by the receiving Party without any connection to the Research Project; or

- f) is required to be disclosed by applicable law or court order.

5 PUBLICATION

The Parties shall secure openness regarding the Research Project. Both positive and negative research results from the study must be published. The Parties may agree upon making a plan for publication based upon the criteria set by the latest version of the Vancouver convention on co-authorship on scientific publications.

Unless stated otherwise, the parties have the right to publish results from data collected within their institution unless such a publication will damaged or in other ways weaken the potential presentation of the other involved parties' results, or where such a publication will weaken the scientific fundament of the study significantly.

Each Party can request postponement of publication in order to implement the necessary measures to protect Intellectual Property Rights. Such postponement shall not exceed 90 days without written approval from the other Party.

6 DURATION AND TERMINATION

This Agreement shall commence on the date of last signature below and will continue for the duration of the Research Project.

Each Party may terminate this Agreement if the other Party is in material breach or not capable of fulfilling its obligations under this Agreement.

Upon completion of the Research Project or earlier termination the Parties will discontinue all use of the Material and Data, and upon request of the other Party, return or destroy any Material or Data unless otherwise has been agreed in written between the Parties.

The termination of the Agreement does not affect the validity of the Ownership and User Rights mentioned in section 3. The obligation for confidentiality defined in section 4 shall end 5 (5) years after the termination of the Research Project.

7 DISPUTES AND NEGOTIATIONS

The Parties shall attempt, in good faith, to resolve through negotiations any controversy, claim, or dispute arising out of this Agreement. In the event that negotiations are not successful, the controversy, claim, or dispute shall be submitted to third party mediation upon terms reasonably acceptable to the parties. If mediation of the dispute is not pursued or is not successful, the parties may pursue any and all remedies available to them at law or equity.

8 ENTIRE CONTRACT AND AMENDMENTS

This Agreement constitutes the entire agreement between the Parties in respect of the Research Project. Any amendments and changes to this Agreement shall be valid only if made in writing and signed by an authorised signatory of each of the Parties.

This Contract has been executed in two (2) originals, one for each Party.

9 SIGNATURES

<Collaborating Institution>

Oslo University Hospital

Name:

Name:

Position:

Position:

Date:

Date:

Vedlegg 22: Skjema for føring av forskningsprotokoll ved NoPSC

Title

Date:

Purpose:

Materials:

Lot nr reagents:

Procedure:

Instruments used:

Results:

(incl. reference to the raw-data), calculations

Bio statistical analysis performed:

Conclusion and deviations from protocol: