

Information Platform to Improve Research Utility of Clinical Study Data

SIMONE ANDERSSON

June, 2014



LUND
UNIVERSITY

MASTER'S THESIS

ELECTRICAL MEASUREMENTS

FACULTY OF ENGINEERING, LTH
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

EXAMINER:
GYÖRGY MARKO-VARGA

SUPERVISORS:
ROGER APPELQVIST
MAGNUS DAHLBÄCK

ABSTRACT

The value of the results in every clinical study depends on the quality of the captured data and the analysis process. The goal is to discover and prove a scientific matter, to do this the data has to be valid, easy to access and understandable. To capture data is often a complex, time consuming process that could go on for multiple years, it's a process done for all studies. Imagine the possibility to reuse the captured data in similar future projects, it will reduce the need for capturing new data and give researchers access to more data to use in their analyzes.

This thesis introduces a platform constructed for a newly formed research group, the platform is for capturing and storing data to ease the workload of the researchers in a clinical study regarding COPD. The platform will provide a standard for the captured data, the feasibility to reuse the data in future projects and improve the quality in the captured data to improve the analysis process. A web application is used, utilizing REDCap software, for implementing the platform for this study resulting in an important tool for tracking data.

TABLE OF CONTENT

1. INTRODUCTION	5
1.1 <i>The KOL-Örestad study</i>	5
1.2 <i>Data within the study</i>	6
1.3 <i>Data management</i>	7
1.4 <i>Requirements and purpose</i>	9
2. THEORY	10
2.1 <i>System requirements</i>	10
2.2 <i>The KOL-Örestad workflow</i>	10
2.3 <i>Data architecture</i>	11
2.4 <i>Database configurations</i>	16
2.5 <i>Data validation</i>	16
2.6 <i>Readable and useful data</i>	17
2.7 <i>Building an application</i>	17
3. SYSTEM DEVELOPMENT	18
3.1 <i>Resolution</i>	18
3.2 <i>The KOL-Örestad platform - "REDCap"</i>	18
4. PROJECT SYSTEM VALIDATION.....	26
4.1 <i>System structure</i>	26
4.2 <i>KOL-Örestad implementation</i>	27
4.3 <i>Reach our requirements</i>	29
5. DISCUSSION	31
5.1 <i>Future improvements with REDCap</i>	31
6. CONCLUSSION	32
BIBLIOGRAPHY	33
APPENDIX A	35
APPENDIX B	52
APPENDIX C	60

1. INTRODUCTION

1.1 The KOL-Örestad study

This is a longitudinal clinical study created with the primary objective of identifying and validating new biomarkers in the different stages of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It is registered at ClinicalTrials.gov under the official title *Biomarkers of early COPD and Cardiovascular Diseases in Smokers/Ex-smokers Attending Primary Care – Longitudinal Study* (U.S. National Institutes of Health, 2014).

COPD is a lung disease that is most often caused by tobacco smoking, about 15-20% of all smokers develops this disease (Lo Tam Loi, o.a., 2013). In studies made for predicting the mortality rate for COPD in 2020 it is shown that it will be the third leading cause of death, increased from its sixth place in 1990 (Rabe, o.a., 2007) (Murray & Lopez, 1997). The disease is mainly caused due to smoking, which can affect the bronchial walls by thickening of the mucosal layer by increasing mucus production, it also leads to emphysema which decreases the oxygen exchange due to reduce alveolar (air sacks) surface area, this makes it harder to breath (exhale) for the person. The difficulty in shortness of breath brings fatigue and loss of strength. There are four stages of COPD defined by GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease): *stage I* mild COPD, *stage II* moderate COPD, *stage III* severe COPD, and *stage IV* very severe COPD, see Table 1. GOLD, a collaboration between National Lung, Heart and Blood institute and World health organization, is working to raise awareness of COPD and to improve prevention and treatments for the disease all over the world (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2014).

Table 1: GOLD classifications of COPD

GOLD	Severity	FEV₁/FVC	FEV₁ (% predicted)
I	Mild	< 0.7	≥ 80
II	Moderat	< 0.7	50 to < 80
III	Severe	< 0.7	30 to < 50
IV	Very severe	< 0.7	< 30 or < 50 with RF

FEV₁: forced expiratory volume in one second (forced exhalation), FVC: forced vital capacity (total exhaled breath), RF: respiratory failier. FEV₁/FVC: ratio between previous mentioned, values less than 0.7 is the definition of COPD and then grouped based to FEV₁ values.

This study will involve 300 patients in the age classes; 35 and 80, 200 diagnosed with COPD from all four stages of GOLD classifications, shown in Table 1, and 100 healthy patients both smokers and non-smokers. All patients will do visits at the clinic every six months for five years (in total 600 visit per year), at each visit blood samples will be taken, spirometer test and physical examination are performed and the patient fills out a questionnaire. Three 5mL tubes of blood are sent for direct analyses to Clinical Chemistry and five are sent to Biomedical Center (BMC) where the research group is located. At BMC the samples are divided into small aliquots (70 μ L) and stored in a biobank at minus 80 degrees Celsius for future analysis. The focus is to connect clinical outcomes of COPD to different protein biomarkers from the collected blood sample. (APPENDIX A)

1.2 Data within the study

The study consists of three data input sources where each source has multiple variables of data that needs to be stored in the same database. One data source is the clinic in Malmö where all visits are made. At each visit the patient fills out a questionnaire, this process is today done on paper, and the questionnaire is then sent to the research group in Lund where the data will be entered manually into the database. Besides filling out the questionnaire a physical examination and a spirometry test is performed and the results are sent to the research group on a paper form, at last blood is drawn and labeled with barcodes. To connect all data to a patient they are provided a unique Patient ID at the first visit. The document for storing Patient ID includes the barcode of the blood samples and personal data, such as name and social security number. The personal data can only be used within the clinic due to the arrangement of the study, however, the Patient ID is used at BMC for capturing study data and is the link that connects all data to a specific patient.

Three blood samples are sent to Clinical Chemistry located at the hospital in Malmö where predetermined disease biomarkers are analyzed, the result are documented in the patient medical record, the record is accessed by the clinic and then sent on a paper form to the research group, and five blood samples are sent to the research group at BMC. The samples that arrive at BMC are divided into aliquots that each has a unique 2D barcode, the aliquots are then stored in a biobank at BMC. The aliquots will later be used for analysis of protein biomarkers that can be traced to COPD and hopefully to the different stages of the disease, this is done by using powerful mass spectrometry. This type of study where proteins are analyzed is called Proteomics.

To summarize, the existing data input sources are at the moment the Clinic, Clinical Chemistry and BMC (research group). A lot of the data is collected on paper and then it's sent to BMC where it is digitalized manually. (APPENDIX A)

1.3 Data management

1.3.1 BMC protein group

The group is performing multiple research projects at the same time and is using their own methods and tools for storing and analyzing data. A commonly used tool is Excel it is used both for storing in csv (coma-separated values) format and analyzing it, however, all data collected from the mass spectrometry is analyzed using also other tools than Excel.

At this moment the collected data is only used for one purpose, it is used inside the study and only read by the researchers involved in it. As the research group grows and more studies are started more data is being captured, and the need for secure data and a more powerful tool to manage data is needed.

1.3.2 General management of data

There are many different ways data is being handled today, it's different from company to company and some times even within the company. Larger organizations that have greater funding often develop their own tool that is customized for their own purpose, while smaller companies prefer to setup a database and use software for analyzes that already exists and are free of cost. There are some different tools developed for collecting, storing and analyze data, below some of the most commonly used in this field is mentioned.

Laboratory information management systems, LIMS, have multiple definitions today (Nakagawa, 2007). From the beginning LIMS was developed as a tool to keep track of data about sample and their analysis and the user is able to trace samples from the results of the analyses. The system has progressed and has now more features and is often implemented to fit a specific laboratories needs.

Statistical Analysis System, SAS, are the leading software for advanced analytics and it is used in 139 countries all over the world. SPSS, Statistical Package for the Social Sciences, is like SAS also a tool for statistical analytics. They are two similar tools, the difference is that SAS has its own programming language which is very powerful and better for handling large sets of data while SPSS is more user friendly where the user only has to point and click to perform tasks in the interface. (SAS Institute)

R, is an open source statistical analysis software environment and programming language that is widely used in corporations and academia. The usage of R is growing, a reason for this is that a larger part of the market is requesting more open source software, and another reason for the increasing usage of R is that it keeps getting more powerful due to the fact that the increasing usage brings along that more developers get involved in the process of improving the software. (Lucent Technologies)

There are multiple different tools used all over the world for different research projects, in most cases they are adapted to fit the users requirements. There isn't any or maybe very little documentation of how and what tools have been used for clinical studies in other research groups. Currently the challenge lies in sharing experiences and data, this will be described further below.

1.3.3 Cooperation

Often when a research project is completed and the researchers have published the data it is open for others to use. However, it is not always that easy to access others data, that is clearly demonstrated in a video by NYU Health Sciences Library (NYU Health Sciences Library, 2012).

The video reveals three problems with storage, documentation and format that could occur when sharing data. A known problem that is well described in this video is the definition of how variables are stored and the documentation of it. Often are the variables stored under names that make senses to the person creating them, this creates problems when other people want to use the data.

Another challenge that exists today is using others data, there is a lot of data that has already been captured in this area that is no longer used for analyzes and statistical conclusions. On ClinicalTrials.org there are 2040 studies registered in the area of COPD, out of these 1151 are marked as completed (U.S. National Institutes of Health, 2014). This indicates that there is a lot of data about patients with COPD that is probably no longer used, this data could be useful for other researchers. A reason why the data is not being used is the way the data has been captured and the lack of documentation about it and the processes used to capture it.

A goal for this industry could be to compile existing data into a large set that are open for use within other studies, this would give all studies a lot more data to analyze. Even if it is a long way before research groups will share data with each other it's a good start to be aware of how to share data within an organization or a company.

1.4 Requirements and purpose

The COPD study is the first project that will be setup according to the new standards of data capturing and storing that this paper will guide you through, although it will be setup to fulfill the requirements of this specific study it is suppose to be easy to modify and use in other projects within this research group.

The group wants a simple tool that could be used by someone who doesn't have programming experience, the tool is to be used for collecting data and setup a database where the data will be stored. The captured data should be easy to access and export, for facilitate the work when time comes to analyze the data.

An important quality is for the tool to store data in a way that will make the data useful for future projects. The captured data should be well defined, documented and understandable for other researchers so the data easily can be shared with a new study. Another good quality is for the tool to minimize data errors, human errors are a known fact that cannot be eliminated but a tool that will minimize those errors will improve the system.

2. THEORY

2.1 System requirements

Considering the information collected in the first phase and displayed in the introduction the following points were defined as most critical requirements for the system

- *Digitalize data collection* to minimize human errors and ease the workload of the research group.
- *Fast and easily searchable database*
- *Standardize data* to make it useful for the group and others in the future. And to minimize future work for the researchers and make the data easy to reuse.

In this part of the report the workflow of the study is described and five important parts for data handling and how they fulfill the requirements above are brought to light.

2.2 The KOL-Örestad workflow

The workflow starts at a visit where four types of data are collected. A questionnaire that involves questions about the patient, a physical examination and a spirometry test are performed and blood samples are taken, the samples then sent of to both BMC and Clinical Chemistry, all samples are marked with a barcode for identification. At Clinical Chemistry predefined disease biomarkers are analyzed.

The samples that arrive at BMC, their barcode are scanned and entered into a robot that will split it up into smaller aliquots on a 384 rack. The rack has a 1D barcode and all 384 aliquots have a unique 2D barcode that are all scanned by the robot. The robot will fit blood samples from two patients on each rack and then the rack is sealed and cut by another machine. Next step is putting the aliquots for storage in a biobank at BMC. Figure 1 illustrates the workflow of this study

To link the collected data and samples to a specific patient the patient gets a Patient ID at the clinic, the ID links to personal data, name and social security number, and to the study data. These two types of data has to be separated because the setup of the study doesn't allow personal data to be used outside of the clinic, however, all data should be accessible at the clinic.

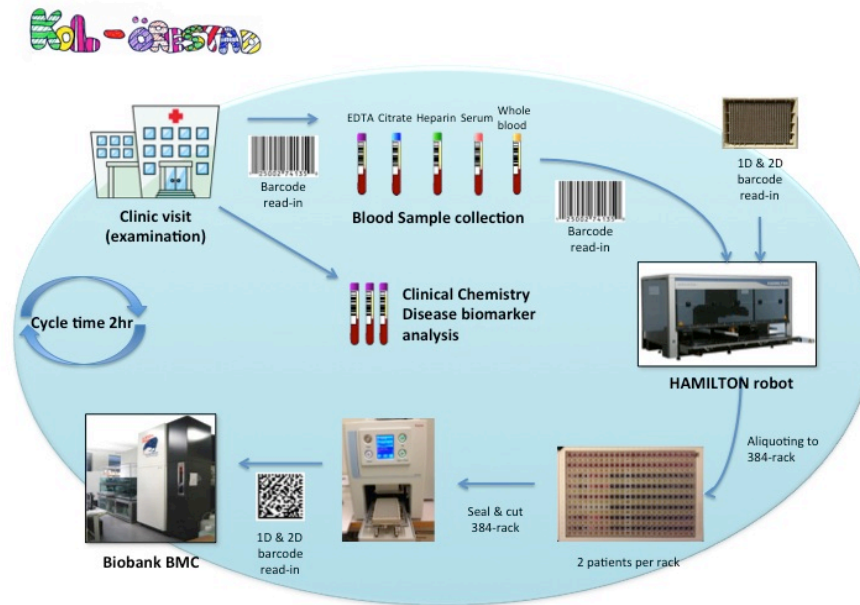


Figure 1: The KOL-Örestad workflow

2.3 Data architecture

This is a process to define the data model for a system, it is a model where all data is structured and its meaning are defined. The data model is created to support the requirements of, in this case, the research group. The model shows all data and its variables and how they are linked to each other. (West, 1999)

A good data model is created to insure that data are easily searchable, easy to understand and shows how data are linked. A good data model will also make the analyzing phase easier due to the fact that data are well-defined, easier to understand, easy to export and prepared for use.

2.3.1 Data Model

This part illustrates the data model created to show and plan the data structure for the KOL-Örestad study. In the following figures the data models

variables are displayed, these are specific for KOL-Örestad study but is to be used as standard in future COPD studies.

The data model is all connected, but in this document divided into multiple images for illustration purposes.



Figure 2

Figure 2 shows the base of the data model, all data regarding a patient is linked to the Patient ID, in the figure represented by the circle in the middle, then a predicate links the Patient ID to a data object, this data object might have more predicates that links new data to the Patient ID. For example, in the figure above the Patient ID has done a visit.

In Figure 3 it displays predicates linked to a visit, it always has a link to what month a visit has been made, this for tracking all data captured at each

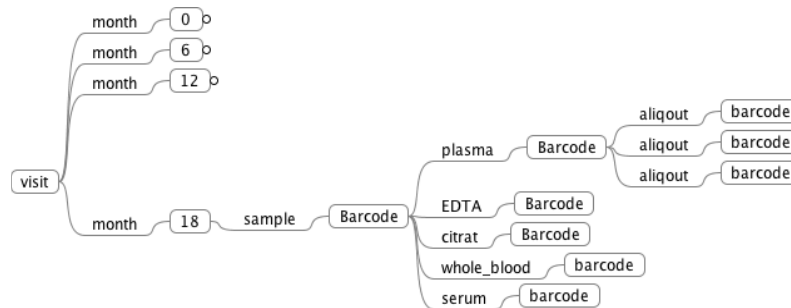


Figure 3

visit. Figure 3 illustrates the data captured from the blood samples taken at month 18, the samples are each linked to a unique barcode which is stored for tracking the blood samples and linking them to the correct patient.

Figure 4 displays all variables collected at Clinical Chemistry and during the spirometry test, these variables are captured at each visit but is in this figure displayed at month 12.

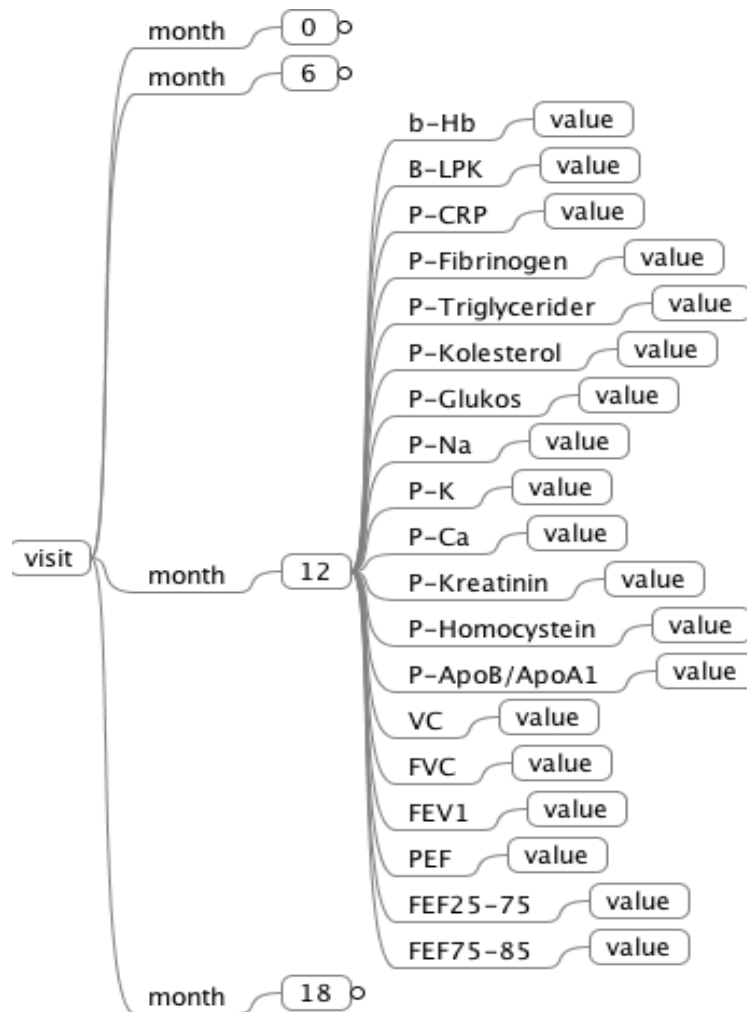


Figure 4

Figure 5 and 6 below illustrates data captured in the questionnaire, the data is structured to create a good standard for the data and to make the data model easy to read and understand.

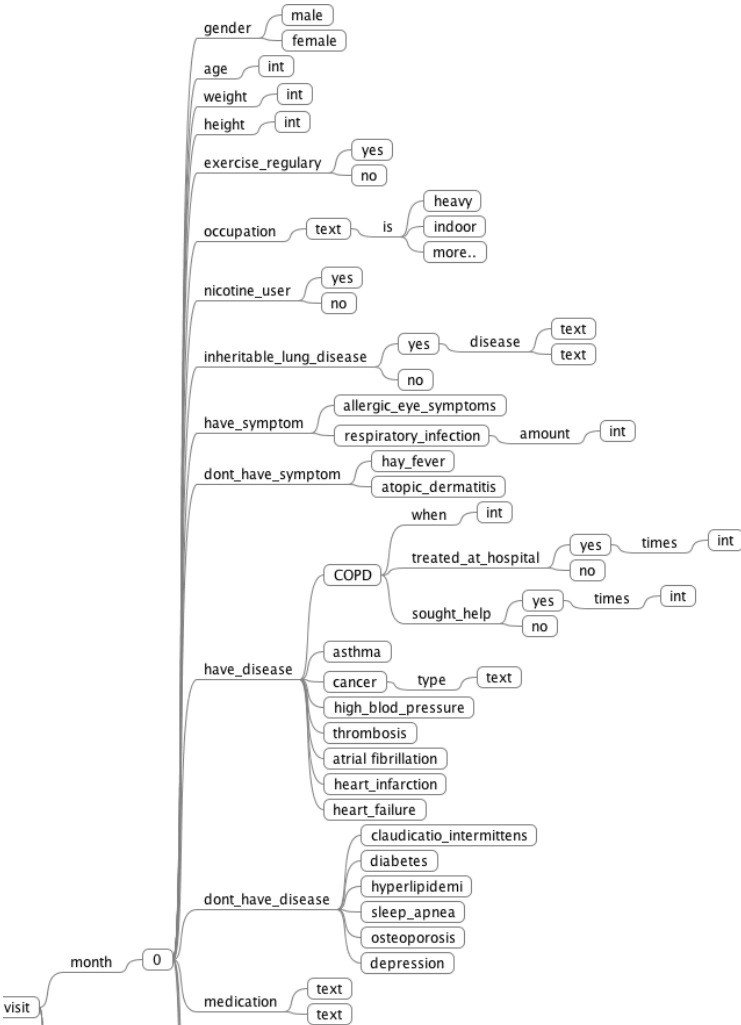


Figure 5

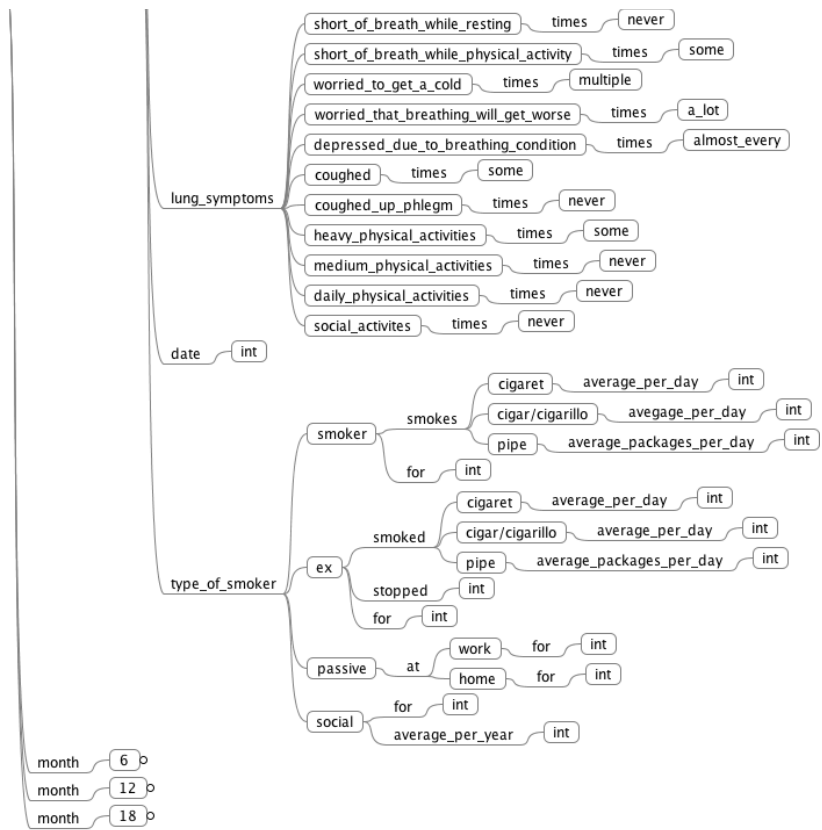


Figure 6

2.4 Database configurations

The data model was used as input to select a database type. There are many different kinds of database structures and models, the ones that were analyzed based on the data model were graph database, relational database and triple store.

The graph database was analyzed due to the fact that the data model had a graph like structure. A graph database is based on a property graph, which is build up by nodes and relations. The nodes has properties and each relations have a name and can be directed and contain properties (Robinson, Webber, & Eifrem, 2013). The most used graph database is Neo4j, created by Neo Technology (DB-engines).

Relational databases are chosen because it is the most commonly used database model at this time (DB-engines). Relational database is build up with tables containing data that represents a relation and the tables may have relations to one another. A table can have more than one column that defines the attributes in the table and each row is unique and represents a single data item.

The triple store was analyzed due to the fact that it also is very suitable for a graph model. Triple store is a database that models their data through Resource Description Framework (RDF) triples. RDF is a standard model that is used on the semantic web, which is a web of data that is constructed to allow data to be shared and reused (W3C (World Wide Web Consortium)) (Forsberg, 2014).

In comparison, all three types use different query languages for retrieving data from the database, relational database has the advantage of always using SQL that is a well-known query language. In a triple store data is retrieved by RDF query language, SPARQL, and last a graph database is language specific and they don't all have the same query language. An advantage with relational database is the wide range of suppliers and the possibility, if it is properly structured, to convert it to a graph database or triple store. On the other hand does the other two types have the advantage of in most cases preform queries faster. (Vicknair, Macias, Zhao, Nan, Chen, & Wilkins, 2010) (Forsberg, 2014)

2.5 Data validation

Data validation is used for increasing the quality of the captured data. The goal is, of course, to eliminate all errors but to erase all human errors are close to impossible, instead an intermediate goal is used where human errors are

minimized. This could be done by making it harder for a human to put wrongful data into the system, using a tool that puts a limitation on what value the entered data could have, format check to only allow a certain format to be entered, use spellcheck for decreasing spelling and grammatical errors, use standard codes for example defining diseases and medication to make it universal, etc.

Good data validation will improve the result to fulfill the requirements for standardized data and fast and easy to search database.

2.6 Readable and useful data

Mention previous in the paper is the importance for data to be readable for others. The meaning of readable data is that data should be understandable for people outside the project to make it useful for them.

All data variables and its links to one another should be clear and well documented, including documentation of how data is being captured and descriptions of tools that are used in the process. If a database is readable other researchers can understand and use the data without contacting the creator of it, making the data useful in future studies, fulfilling the requirement of creating a standardize database.

2.7 Building an application

An application is to be used for digitalize the data capturing, this is called an EDC, electronic data capture system. It is known that an EDC system entire data capture process is less time consuming than a paper-based system. It also known that it decreases the errors in data entry (Weber, Yarandi, Rowe, & Weber, 2005). EDC system minimizes the possible data loss in transit and gives full control to the data collection.

There are researchers, patients and doctors in this study who are all entering data using the EDC system, this requires the applications to have different permissions on different users to not allow an unauthorized person to access a tool they are not suppose to. Multiple types of users creates the need for multiple ways for data to be captured depending on the skills of the users. While a patient might need a very user-friendly interface, the researcher might need a more efficient way enter a lot of data into the system at the same time.

Another important feature for the application is to have an export tool that provides the user with valuable, understandable data in a certain format.

3. SYSTEM DEVELOPMENT

3.1 Resolution

To fulfill the requirements defined in previous section, 2.1, the data has to be captured electronically, stored according to the data model and be available in format that can be used for analytics. The research group requests a tool that will be useful in future projects as well and the possibility to analyze data across projects.

In an interview with Kerstin Forsberg (Forsberg, 2014) about triple stores and linked data, she gave me information about an online course she took where they were setting up clinical studies using a software named REDCap. She was very pleased with the software and found it as a useful tool for collecting clinical data.

The decision was to either develop everything from scratch and optimize it for use in this study and research group or use the free software environment, REDCap, which is used all over the world and are constantly improving. REDCap is an environment that wants to standardize data and reuse the standards in future projects, which is one of the main goals in this report, and was therefor installed.

3.2 The KOL-Örestad platform - "REDCap"

REDCap, Research Electronic Data Capture, is an EDC tool developed to fit a broader purpose and standardization for users.

REDCap has the advantage, compared to similar EDC tools, of a lot of user support such as videos of how to set up different things and they have a forum/Google group where questions are answered and users share their experiences (Franklin, Guidry, & Brinkley, 2011).

3.2.1 Background

REDCap was released in 2004 by Vanderbilt University, TN, USA. It is not open source but it is free of cost with a requirement to get a license provided by REDCap project at University. To get a license the institution has to agree to terms where REDCap defines the user requirements. When agreed a request is sent and when it is approved the user gets access to the software and the consortium wiki. From there the user can apply to webinars and join the Google group for support with the software.

Prior to development REDCap defined the following 11 points to be the important components for supporting a research project

1. Collaborative access to data across academic departments and institutions
2. User authentication and role-based security
3. Intuitive electronic case report forms
4. Real-time data validation, integrity checks and other mechanisms for ensuring data quality
5. Data attribution and audit capabilities
6. Protocol document storage and sharing
7. Central data storage and backups
8. Data export functions for common statistical packages
9. Data import functions to facilitate bulk import of data from other systems
10. A software generation cycle sufficiently fast to accommodate multiple concurrent projects without the need for custom project-specific programming
11. A model capable of meeting disparate data collection needs of projects across a wide array of scientific disciplines.

The two latest were defined specific for a REDCap project due to quantity and diversity of research projects they wish to cover (Harris, Taylor, Thielke, Payne, Gonzalez, & Conde, 2009), these are all accomplished in REDCap.

The software is used all over the world and has at the time of this writing 1,100 active institutions with a total of 142,000 users and 110,000 projects running (REDCap).

3.2.2 Creation workflow

During the development of the software they realized that the critical factor for success was to create a simple workflow in which the user easily can setup metadata. Created based on the workflow of REDCap in general is Figure 7, it shows the workflow for using REDCap within this specific research group.

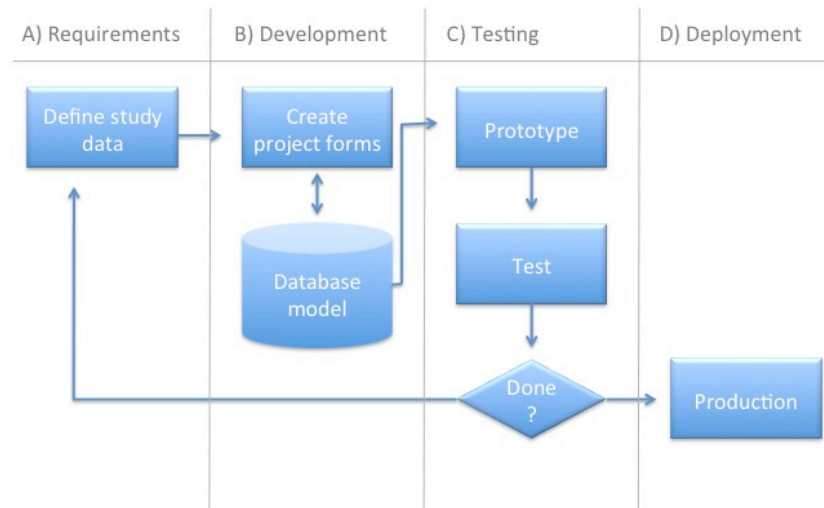


Figure 7: Workflow for using REDCap

A) Requirements

As seen in the Figure 7 there is four stages requirements, development, testing and deployment. The first stage, requirements, is the part where the study is defined, what the purpose is, what data is to be collected, where and how data will be collected etc. This process results in a set of all data that is to be captured and is then used as the base for the next step, development.

B) Development

In development the forms for collecting data is created and the database model is defined. Forms are setup using either a data dictionary or the user interface that is described in the next section.

A form contains questions for capturing the data input, a project can have multiple forms but are all part of the same data dictionary. The questions can be displayed in multiple ways, the more commonly used are text field, radio button, drop down list, yes/no and true/false and some more advanced options are slider, file upload, calculation and dynamic query. The slider option is where the user that fills out the form answers a question by sliding a handle on a horizontal line where the two ends represents a maximum and a minimum value. File upload is where the user is to attach a file requested in the form, and the calculation option calculates predefined equations that are based on previously entered data. Last one, the dynamic query is where the creator of

the form writes a SQL queries to the REDCap database to collect excising data and displays it in the form.

For adjusting the layout, to make it more appealing to the eye and easier to follow, there is a possibility to add section headers for dividing the form into sections and the creator can attach files and images that can help the user understand questions. REDCap offers two additional features, piping and branching, for formatting the form according the creator preferences. Piping is where already entered data can be used as text in forthcoming questions, for example if the form asks for a name, the name can then be used in other questions using piping. Branching feature is a way to optimize the form by hiding and showing questions based on the answers provided by the user.

Brought up earlier was the data dictionary, it is a csv file where all variables are defined for an entire project. An example of a data dictionary is shown in table 2, as seen each variable has a row where its specific features are defined. A data dictionary is a fast way to create forms, however, it is not easy to use, but for experienced users it is a good way to save time when setting up a project.

Table 2

"Variable / Field Name"	Form Name	Section Header	Field Type	Field Label	Choices, Calculations, OR Slider Labels	Field Note
patient_id	barcode		text	Patient ID		
date	barcode		text	Datum		
first_name	barcode		text	Förnamn		[visit_1_arm_1][first_name]
last_name	barcode		text	Efternamn		[visit_1_arm_1][last_name]
social_security_number	barcode		text	Personnummer (ÅÅÅÅMMDDXXXX)		[visit_1_arm_1][social_security_number]
whole_blood	barcode		radio	Helblod - EDTA (139)	no, Nej	
whole_blood_comments	barcode		text	Kommentar		
edta	barcode		radio	EDTA (149)	no, Nej	
edta_comments	barcode		text	Kommentar		
heparin	barcode		radio	Heparin (159)	no, Nej	
heparin_comments	barcode		text	Kommentar		
citrat	barcode		radio	Citrat (169)	no, Nej	
citrat_comments	barcode		text	Kommentar		
serum	barcode		radio	Serum (179)	no, Nej	
serum_comments	barcode		text	Kommentar		
barcode	barcode		text	Barcode		

C) Testing

The result of the two first phases are a prototype, this will be tested during the third phase, testing. To test the prototype fake data is put into the form and stored in the database, it test the limits and types of the captured data to check that the forms defined in the previous phase have accurate limits. An export of the database can be done to test that the export fulfills the requirements. If everything meets the expectation the project can move on to the next phase, if not the project goes back to requirements and is updated with the missing requirements and then all phases are carried out.

D) Deployment

Last phase is where the created project is moved from development mode in REDCap to production. Now the created forms are ready to start being used for collecting real data in the study.

3.2.3 User interface

The user interface for REDCap is a simple, easily learned and intuitive interface, which makes the software a great tool for people both with and without programming experiences.

Create new projects

There are two types of project types in REDCap, classic where the forms are, most often, only used once or a longitudinal study where the forms are used multiple times

As told in the previous section it is also possible to set up the study forms by using the interface, it's a simple tool where the user graphically can setup all forms for the project. When doing this, the software automatically creates a data dictionary, which can easily be downloaded and updated. Figure 8 bellow illustrates how the interface displays the options for question types discussed in the previous section

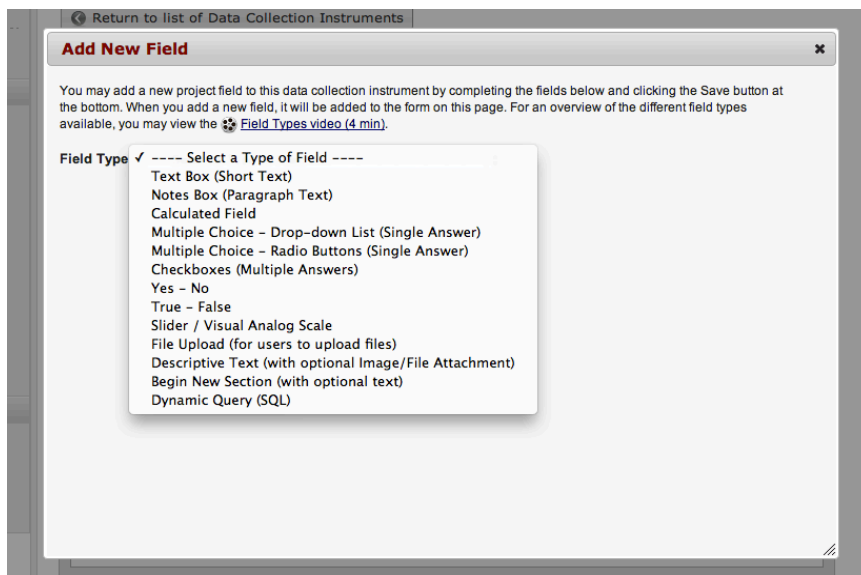


Figure 8: User interface for question options

Data collection

In the data collection section there are two options one for displaying the status of all existing records in the project and one for entering new records. A

record represents a participant in the study, someone who answers the form. It always has a unique ID, which is created under the option Add/Edit records. The user can search for an existing user or add a new one by entering the new record ID under Add/Edit option, the name of this variable, record ID, can be changed.

The record status dashboard illustrated every event in the study with a circle, what color the circle has depends on the status of the event, red stands for incomplete, yellow if it is unverified, green means the event is completed and if no data is saved the circle will be grey (default color). Figure 9, shows this view.

Patient ID	Barcode Visit 1	Spirometri Visit 1	Frågeformulär Visit 1	Barcode Visit 2	Spirometri Visit 2	Frågeformulär Visit 2	Barcode Visit 3	Spirometri Visit 3	Frågeformulär Visit 3	Barcode Visit 4	Spirometri Visit 4
KOL100001	●	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
KOL100002	●	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
KOL100003	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KOL100004	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KOL100005	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
KOL100006	●	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○
KOL100007	●	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○

Figure 9: Event Status Dashboard

Applications

REDCap offers multiple applications to the users, in this section they will be briefly described.

- Calendar - Works like a normal calendar where the user can add events to their schedule, each event can be linked to a specific patient and visit, this will make the form accessible directly from the calendar. It have additional features for a longitudinal study where it is possible to define the time between events then the events will automatically be registered in the calendar and in the same way as before, the event is accessible from the calendar directly, this is an optional features.
- Data Export Tool - The software offers a data export that could either be a one-click operation where the whole database is exported or an advanced data export where the user can select what variables that are to be exported. It offers export formats that allows analysis in Excel, SAS, SPSS, Stata and R.
- Data Import Tool - Imports data into a project in csv formats, is useful to register large sets of data fast into the project.
- Data Comparison Tool - Used for comparing two records to each other.

- Logging - Displays a list with all changes to a project and offers filter reduce size of the logging list.
- Field Comment Log - If field comment log is enabled the user has the possibility to leave comments to all fields on a form, all field comments will be displayed in this application.
- File Repository - Used for storing all files and documents for a project. When a data export is made the exported file is stored here.
- User Rights - Used to setup user access to the project and specify the users privileges.
- Data access groups - Option to divide users into groups, each group is given specific permissions for what data it can access. If a user doesn't belong to an access group they have global access, access to everything.
- Record Locking Customization - All records can be locked/unlocked and the feature can be customized for the users. This is optional, records don't have to be locked, but if they are the time and user locking it will be displayed with the record.
- E-signature and Locking Management - All records can be signed with an E-signature that could be customized.
- Graphical Data View & Stats - Graphical view where the collected data can be viewed in real time.
- Data Quality - Is for testing the quality of the data, there are some pre-defined but the user also has the option to create their own data quality checks.
- API - API stands for application programming interface, it is a tool that allows external programs to connect to REDCap. It is often used to retrieve and modify data or settings within the project.

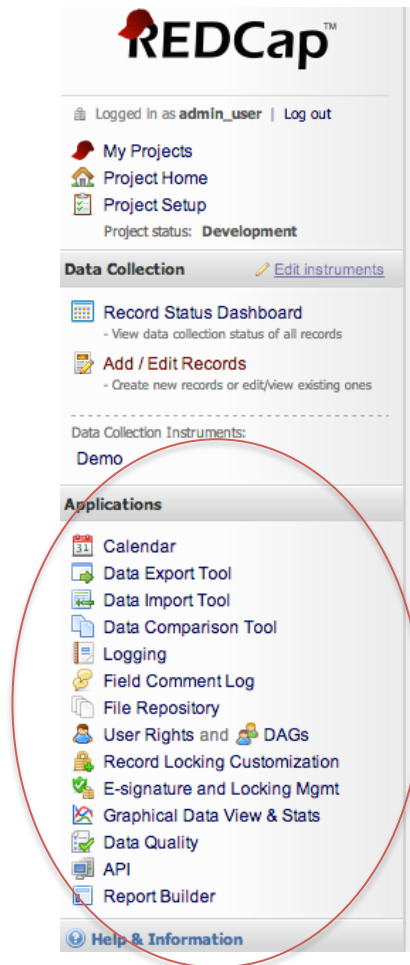


Figure 10: Option panel

- Report Builder - Used for building and storing custom reports by querying the project database and display the result in a table.
- DDL - Dynamic data pull, DDL, is a feature for importing data from an external data source into REDCap, done by mapping input fields to external data sources.

Which applications that can be used in each project are defined by the administrator and only the relevant applications are displayed at the project website. The applications can be easily accessed from the table displayed in Figure 10, the table is located on the left side of the web application.

3.2.4 Support and developments

REDCap has a big advantage compared to other electronic data capture tools, its guides and tutorials of the software (Franklin, Guidry, & Brinkley, 2011). REDCap offers weekly webinars where issues and ideas are discussed and all webinars are stored in a library for users to use as support in the development process. The software also offers video tutorials and help documentation that are integrated in the REDCap software, this makes it easy to access the right support when it is needed. All of the support documentation offered can be found at REDCaps consortium wiki. The wiki displays all things happening in REDCap and what is going to happen, offers help documentation for installation of the software and the software is also downloaded from this webpage.

Another tool for support is REDCaps Google group where users can sign up to join the group where questions and discussion about the technical implementation and installation of the software take place.

It also offers a shared library, this is a repository for data collection instruments and forms. Forms can be downloaded from the shared library and reused in other projects, this is a great tool for standardization of data both within an organization but also gives the opportunity to use the same standards as other projects within the same research field.

The software is constantly updated and improved, and new features are added, most improvements are discussed between all users in the webinars and in the Google group before they are developed.

4. PROJECT SYSTEM VALIDATION

4.1 System structure

Two forms, provided by the research group, were to be implemented. One questionnaire (APPENDIX B) and one form for registering personal data together with the barcode and status of the blood samples. Both forms are filled out at the clinic but the data is to be used at BMC. REDCap was installed on BMC server but can be accessed at the clinic through a VPN connection.

All collected data is to be stored in the same REDCap database located at BMC, to keep the patient anonymous in the study all personal data were marked as identifiers. Identifying variables can only be accessed with special privileges only given to employees at the clinic by the REDCap administrator. Figure 11 below illustrates all data that is captured and stored with REDCap, the red part of the database contains the personal data from the patients that is not accessible outside of the clinic.

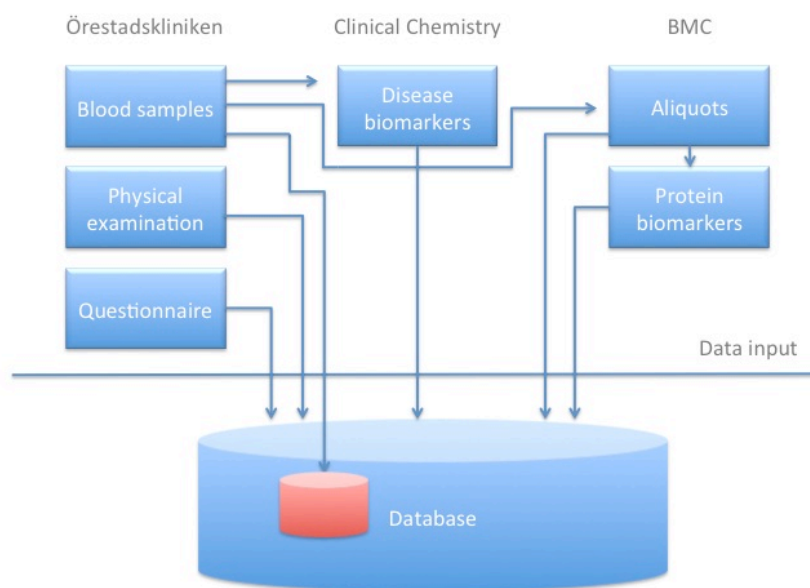


Figure 11: Input data sources

4.2 KOL-Örestad implementation

First form created were the questionnaire, which was simplified using REDCaps tools. Using the branching logic only relevant questions are asked which decreased the required time for filling out the questionnaire, branching logic is illustrated in the figures below.

Frågor angående ditt nikotinbehov:	
Röker du regelbundet? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej reset
Använder du nikotin i annan form av än rökning t.ex. snus, tuggummi, plåster osv? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej reset
Har du någonsin bott tillsammans med en eller flera personer som dagligen rökt i hemmet(inomhus)? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej reset
Har du någonsin varit utsatt för passiv rökning på din arbetsplats? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej reset

Figure 12: Default questions about nicotine use

Röker du regelbundet? <small>* must provide value</small>	<input checked="" type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej reset
Vad röker du? <small>* must provide value</small>	<input type="checkbox"/> Cigarett <input type="checkbox"/> Cigarr/cigarill <input type="checkbox"/> Pipa <input type="checkbox"/> E-cigarett <small>Kryssa i alla som är relevanta</small>
Har rökt cigaretter/cigarr/cigarill/pipa/e-cigarett regelbundet i: <small>* must provide value</small>	<input type="text"/> <small>är</small>
Använder du nikotin i annan form av än rökning t.ex. snus, tuggummi, plåster osv? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej reset

Figure 13: Branching logic if patient smokes

Röker du regelbundet? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input checked="" type="radio"/> Nej reset
Är du f.d. rökare? <small>* must provide value</small>	<input checked="" type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej reset
Vad rökte du? <small>* must provide value</small>	<input type="checkbox"/> Cigarett <input type="checkbox"/> Cigarr/cigarill <input type="checkbox"/> Pipa <input type="checkbox"/> E-cigarett <small>Kryssa i alla som är relevanta</small>
Slutade röka för:	<input type="radio"/> Mindre än 1 år sedan <input type="radio"/> Mer än 1 år sedan reset
Hur länge rökte du regelbundet?	<input type="text"/> <small>år</small>
Använder du nikotin i annan form av än rökning t.ex. snus, tuggummi, plåster osv? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej reset

Figure 14: Branching logic if patient doesn't smoke, but has been a smoker before

In Figure 12 the patient is asked questions about its nicotine use, depending on the answer new related questions are displayed, this is shown in Figure 13 where the patient is a smoker and Figure 14 were they are not. The whole questionnaire is shown in APPENDIX C.

The second form had two variables at first social security number and the barcode number for the blood sample, after testing it at the clinic it was improved and variables for name, date and check list for all five blood samples where added. If there is a problem with any of the samples *Nej* is checked and using branching logic a text field is shown where the user can leave a comment. This was implemented to help the clinic keep track of the patients and their information. The form for barcode registration is shown in Figure 10.

Barcode

Editing existing Patient ID **KOL100006**

Event Name: **Visit 2**

Patient ID: KOL100006

Datum: D-M-Y **a**

Förnamn: **b**

Efternamn:

Personnummer (AAAAMDDXXXX):

Helblod - EDTA (139): Nej reset

EDTA (149): Nej reset

Heparin (159): Nej reset

Citrat (169): Nej reset

Serum (179): Nej reset

Barcode: **c**

Form Status

Complete?: ▾

Figure 15: Form for barcode registration

In Figure 15 there are three letters all representing a special feature that was used to ease and improve the form. The first one, a, is showing a calendar field where the date is suppose to be entered, by clicking on the calendar symbol a table with each months and days are presented. This calendar allows

the user to easily navigate to the right date, default value is the date of the present day. The second one, letter b, shows a text field where the previous value, collected at the first visit, is displayed underneath. This feature is used as a validation to reassure the user that she is capturing data and storing it for the right patient. This is also used in the two following questions that can be viewed in Figure 10. Last, letter c, is not a real feature that is provided from REDCap but an extra feature provided to the clinic to ease their workload, in this question a barcode scanner is used to read the barcode on the blood samples, all the user needs to do is to click on the scanner and scan the barcode then its done. To verify that everything is reasonable REDCap does validation check to ensure the value is between a specific maximum and minimum value.

4.3 Reach our requirements

Section 2.1 defines the requirements for the system, this section explains how REDCap fulfills them.

The first one is *digitalize data collection*, this is what REDCap was developed for, create a simple tool for collecting data electronically. This solution eliminates, or close to eliminates, the paper trail in the study, which results in a higher quality of the data in the database with less human errors. Using REDCap also resulted in a shorter and more user specific questionnaire were only relevant questions where asked.

Fast and easily searchable database is the second requirement and is fulfilled by the software through a relational database where the user can export all data or specify what variables of data to export, analyze collected data in real time in the application graphical view, creating reports, etc. This is both fast and easy to use. It is also possible to export data in different formats to fit the requirements for different analytics programs, which will ease the analytic process.

Standardize data can be collected by using the shared library or create new ones that will be used in the future similar studies. Standardize data also includes documentation about everything regarding the study. REDCap has a file repository where all files for a project can be uploaded, this repository will include documentation about the collected data to allow others to use and understand the data.

Another requirement, which was not defined with the others but explained in section 2.2, was the data storage requirement where the research group has to access data that is captured together with personal data, not

allowed outside of the clinic. REDCap fulfills this with a feature called identifier, by using this the personal data can be marked as identifiers, this means that this data will only be accessible for users with specific permissions. This results in one database for all captured data, Figure 11.

5. DISCUSSION

5.1 Future improvements with REDCap

REDCap is a great tool to use for setting up new studies and the support offered is great. Although all pre-defined goals were reached there are still a lot more that could be done in REDCap to improve and ease the work in this and future studies.

Future improvements of this project are to continue implementing all data sources for the study in REDCap according to the data model. Minimize the use of paper and if possible get data directly from other instruments used. Even further in the future be able to use the collected data in a new study and use the created forms as standards in those project to ease the analysis work.

5.1.1 Additional features for the future

The system fulfills the requirements but there are plans to make the KOL-Örestad project even better.

Medicine and disease are now entered manually in a textbox, which can be a source of human errors that creates invalid data, a solution for this is to check free text against known databases such as MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) and Fass (Läkemedelsindustriföreningens) to get a standard of how they are stored. There is a possibility to use REDCap DDL to achieve this today; a problem is that it only works for one item. Multiple users have mentioned this in the Google group but I haven't been able to find a solution, this is hopefully something REDCap will implement in the future.

Auto-numbering is another feature that could be improved. Auto-numbering for Patient ID is a developed feature but did unfortunately not work for this project due to the structure of the Patient ID. The Patient ID is composed by two parts, the first part presents what study the patient belongs to, for example KOL100, and a second part representing the patient number in this study, example 001.

6. CONCLUSSION

The study forms have changed throughout the entire process due to the introductions of new requests was found and older once was changed during the implementation of the EDC. My master thesis has generated the software for data handling for the KOL-Örestad study, utilizing REDCap as a template software system. Figure 2 illustrates that all test resulted in new improved forms that finally could be put in production and used at the clinic. All requests could not be solved as planed, but by restructuring forms and using features provided by REDCap all could be solved in the final system.

The system is designed to fulfill all requirements requested for the possibility to reuse the data captured in this study. With this master thesis I have developed an important part within the KOL-Örestad study, providing a system for tracking data that can be used for other studies.

BIBLIOGRAPHY

- Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by causes 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349 (9064), 1498-1504.
- DB-engines. (n.d.). Retrieved May 23, 2014, from <http://db-engines.com/en/ranking>
- Forsberg, K. (2014, 02 10). Triplestores and the semantic web. (S. Andersson, Interviewer)
- Franklin, J. D., Guidry, A., & Brinkley, J. F. (2011). A partnership approach for Electronic Data Capture in small-scale clinical trials. *Journal of Biomedical Informatics*, 44, 103-108.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2014). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
- Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., & Conde, J. G. (2009). Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*, 2 (42), 377-381.
- Läkemedelsindustriföreningens. (n.d.). Retrieved June 2, 2014, from Fass: <http://www.fass.se/LIF/startpage>
- Lo Tam Loi, A. T., Hoonhorst, S. J., Franciosi, L., Bischoff, R., Hoffmann, R. F., Heijink, I., et al. (2013). Acute and chronic inflammatory responses induced by smoking in individuals susceptible and non-susceptible to development of COPD: from specific disease phenotyping towards novel therapy. Protocol of a cross-sectional study. *BMJ Open*.
- Lucent Technologies. (n.d.). Retrieved May 21, 2014, from <http://www.r-project.org/>
- Medical Dictionary for Regulatory Activities. (n.d.). Retrieved June 2, 2014, from MedDRA: <http://www.meddra.org/>
- Nakagawa, A. S. (2007). *LIMS: Implementations and management*.
- NYU Health Sciences Library. (2012, August 3). *Data Sharing and Management Snafu in 3 Short Acts*. Retrieved February 12, 2014, from <http://www.youtube.com/attribution?v=N2zK3sAtr-4>
- Rabe, K. F., Hurd, S., Anzueto, A., Barnes, P. J., Buist, S. A., Calverley, P., et al. (2007). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and

- Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* , 176 (6), 532-555.
- REDCap. (n.d.). <http://project-redcap.org/>. Retrieved 05 06, 2014, from <http://project-redcap.org/>
- Robinson, I., Webber, J., & Eifrem, E. (2013). *Graph Databases*. O'Reilly Media.
- SAS Institute. (n.d.). *SAS*. Retrieved May 21, 2014, from http://www.sas.com/en_us/home.html
- U.S. National Institutes of Health. (2014, Feb). Retrieved May 2014, from ClinicalTrials.gov:
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02076061?term=KOL+001&rank=1>
- W3C (World Wide Web Consortium). (n.d.). *Resource Description Framework*. Retrieved 05 26, 2014, from W3C: <http://www.w3.org/RDF/>
- Weber, B. A., Yarandi, H., Rowe, M. A., & Weber, J. P. (2005). A comparison study: paper-based versus web-based data collection and management. *Applied Nursing Research* , 18, 182-185.
- West, M. (1999). Developing High Quality Data Models. *European Process Industries STEP Technical Liaison Executive* , 2 (2.1).
- Vicknair, C., Macias, M., Zhao, Z., Nan, X., Chen, Y., & Wilkins, D. (2010, April). A Comparison of a Graph Database and a Relational Database. *ACMSE* , 15-17.

APPENDIX A

Beslutad 2012-05-13

ANSÖKAN OM ETIKPRÖVNING AV FORSKNING SOM AVSER MÄNNISKOR

Information till ansökan, se Vägledning till ansökan (www.epn.se)

Beroende på vilken forskning som ansökan gäller kommer de uppgifter som efterfrågas att ha olika relevans. Vid ändring av tidigare godkänd ansökan, se Vägledning till ansökan.

Till Regionala etikprövningsnämnden i: Lund

Den regionala etikprövningsnämnd till vars upptagningsområde forskningshuvudmannen hör, se respektive nämnd (www.epn.se).

Avgift inbetald datum: xx

Observera att en ansökan aldrig är komplett och därmed kan behandlas förrän blanketten är korrekt ifylld och avgiften är betald.

Projekttitel: KOL-Örestad

Ange en beskrivande titel på svenska för lekmän. Titeln ska ej innehålla sekretesskyddad information. Ange också i förekommande fall, t.ex. vid klinisk läkemedelsprövning, projektets identitet, forskningsplanens/protokollets nummer, version, datum. Vid ändring av tidigare godkänd ansökan, se Vägledning till ansökan.

Projektnummer/identitet: Version nummer: EudraCT nr (vid läkemedelsprövning):

NA

NA

Uppgifter som fylls i av den regionala etikprövningsnämnden

Ansökan komplett:

Dnr:

Begäran om ytterligare information (i sak):

Begärd information inkommen:

Beslutsdatum:

Expeditionsdatum:

Ansökan avser (gäller även vid begäran om rådgivande yttrande):

Forskning där endast en forskningshuvudman deltar (5 000 kr)

x

Forskning där mer än en huvudman deltar (16 000 kr)

Forskning där mer än en forskningshuvudman deltar, men där samtliga forskningspersoner eller forskningsobjekt har ett omedelbart samband med endast en av forskningshuvudmännen (5 000 kr)

Endast behandling av personuppgifter (5 000 kr)

(När enbart redan befintliga personregister ska användas, t. ex. nationella databaser)

Forskning som gäller klinisk läkemedelsprövning (16 000 kr)

Ändring av tidigare godkänd ansökan enligt 4 § förordning (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor (2 000 kr)

Om nämnden finner att forskningsprojektet inte faller inom etikprövningslagens tillämpningsområde
önskas ett rådgivande yttrande. (Se 4a och 4b §§ i förordning 2003:615 och Vägledning till ansökan)

Ja: ~~Nej:~~

1. Information om forskningshuvudman m.m.

1:1 Forskningshuvudman (Se p. 1:1 i Vägledning till ansökan)

Ansökan om etikprövning av forskning ska göras av forskningshuvudmannen. *Med forskningshuvudman avses en statlig myndighet eller en fysisk eller juridisk person i vars verksamhet forskningen utförs.*

Namn:

Institutionen för Laboratoriemedicin

Adress:

Sektionen för klinisk kemi

Lunds universitet

Skånes Universitetssjukhus Malmö

205 02 Malmö

1:2 Behörig företrädare för forskningshuvudmannen

Behörig företrädare är t.ex. prefekt, enhetschef, verksamhetschef. Forskningshuvudmännen bestämmer själva, genom interna arbets- och delegationsordningar eller genom fullmakt, vem som är behörig att företräda forskningshuvudmannen.

Namn: Tommy Andersson Tjänstetitel: Professor, Prefekt

Adress:

Institutionen för Laboratoriemedicin

Lunds universitet

Skånes Universitetssjukhus, Malmö

205 02 Malmö

1:3 Forskare som är huvudansvarig för genomförandet av projektet (kontaktperson)

(Se p. 9 bil. nr 10 och p. 1:3 i Vägledning till ansökan)

Observera! Den som är huvudansvarig forskare ansvarar för att andra medverkande som ska genomföra projektet har tillräcklig kompetens (vetenskaplig och klinisk) och vid läkemedelsprövning har tillräcklig kunskap om ”Good Clinical Practice” (GCP). Vid doktorandstudier är som regel handledaren huvudansvarig forskare.

Namn: Johan Malm Tjänstetitel: Professor
Postadress:
Institutionen för Laboratoriemedicin
Sektionen för klinisk kemi
Lunds universitet
Skånes Universitetssjukhus Malmö
205 02 Malmö
E-postadress: Johan.Malm@med.lu.se
Telefon: 040-33 35 36
Mobiltelefon: 0705-26 70 25

1:4 Andra medverkande (Se p. 9 bil. nr 1 och p. 1:4 i Vägledning till ansökan)

Övriga deltagande forskningshuvudmän samt forskare ansvariga för att lokalt genomföra projektet (kontaktpersoner) anges här eller i bilaga med namn och adresser (se p. 9 bil. nr 1).

- * Professor György Marko-Varga, Div. Clinical Protein Science & Imaging, Institutionen för Mätteknik och Industriell Elektroteknik, BMC C13, 221 84 Lund, Lunds Universitet
- * Professor Thomas Fehniger, Div. Clinical Protein Science & Imaging, Institutionen för Mätteknik och Industriell Elektroteknik, BMC C13, Lunds Universitet, 221 84 Lund
- * Dr. Roger Appelqvist, Div. Clinical Protein Science & Imaging, Institutionen för Mätteknik och Industriell Elektroteknik, BMC C13, Lunds Universitet, 221 84 Lund,
- * Distriktsläkare Mikael Truedsson, Örestadskliniken, Eddagatan 6, 217 67 Malmö
- * FK Elisabet Wieslander, Dept of Oncology, BMC C13, Lunds Universitet, 221 84 Lund

1:5 Redovisa tillgång till nödvändiga resurser under projektets genomförande

(Se p. 9 bil. nr 9 och p. 1:5 i Vägledning till ansökan)

Ange vem/vilka som har ansvaret (prefekt, verksamhetschef eller motsvarande) för forskningspersonernas säkerhet vid alla enheter/kliniker där forskningspersoner ska delta. Intyg från dessa ansvariga ska bifogas (se p. 9 bil. nr 9). Av intyget ska framgå att erforderliga ekonomiska, strukturella och personella resurser finns tillgängliga för att garantera forskningspersonernas säkerhet.

Patientinformation och provtagning kommer att genomföras på Örestadskliniken. Klinisk kemiska analyser utföres på klinisk kemi, SUS Malmö, samt på BMC i Lund.

Verksamhetschef Martin Wiklund, Örestadskliniken, garanterar att erforderliga ekonomiska och personella resurser finns tillgängliga (se bilaga 9).

1:6 Ansökan/anmälan till andra myndigheter i vissa fall

(se p. 1:6 i Vägledning till ansökan) Insänd Datum

a) Vid klinisk läkemedelsprövning: Läkemedelsverket NA

b) Vid hantering av personuppgifter om genetiska anlag: Datainspektionen

inlämnas efter godkänd etikprövning

c) Vid inrättande av biobank: Socialstyrelsen

inlämnas efter godkänd etikprövning

d) Vid undersökning omfattande joniserande strålning: Strålskyddskommitté NA

2. Uppgifter om projektet

2:1 Sammanfattande beskrivning av forskningsprojektet

(Se p. 9 bil. nr 2 och p. 2:1 i Vägledning till ansökan)

Beskrivningen ska kunna förstås av nämndens samtliga ledamöter. Undvik därför terminologi som kräver specialkunskaper. Ange bakgrund och syfte för studien samt den/de vetenskapliga frågeställning (ar) som man söker svar på. Ange de viktigaste undersökningsvariablerna. Beskriv vilka kunskapsvinster projektet kan förväntas ge och betydelsen av dessa. Ange om det är en registerstudie, uppdragsforskning etc. För fackmän avsedd detaljerad information om forskningsplan/protokoll (program) <i>ska</i> bifogas som bilaga (se p. 9 bil. nr 2). För utformning av forskningsplan/protokoll se p. 2:1 i <u>Vägledning till ansökan</u> . Ange när datainsamlingen beräknas vara avslutad. En utförligare beskrivning av studiens genomförande <i>avsedd för lekmän</i> kan vid behov bifogas den för fackmän avsedda obligatoriska forskningsplanen.
--

Inledning

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en kronisk lungsjukdom som framför allt beror på tobaksrökning. Man räknar med att KOL kommer att orsaka cirka 1/3 av samtliga dödsfall på jorden 2020. Cirka 15-20 % av rökare utvecklar KOL.

KOL är en inflammatorisk sjukdom som karakteriseras av trånga luftrör (obstruktivitet), undergång av lungblåsor (lungemfysem) och en progressiv (tilltagande) försämring av lungfunktionen.

KOL utgör också en riskfaktor för hjärt-kärl sjukdom och lungcancer.

Idag används huvudsakligen forcerad expiratorisk (=utandad) volym på en sekund (FEV1) som markör för att bedöma sjukdomens svårighetsgrad och tilltagande försämring. FEV1 korrelerar dock dåligt till sjukdomens symtom, vidareutveckling, risken att drabbas av en akut försämringperiod (exacerbation) och risken att drabbas av hjärt-kärl sjukdom och cancer. Bättre diagnostiska verktyg behövs, speciellt på molekylär nivå. Under senare år har flera studier genomförts med syfte att finna biomarkörer i blod som kan bidra till diagnostiken av KOL, ge möjlighet att förutsäga försämringsperioder (exacerbationer) samt gradera sjukdomsprogress. Ännu saknas dock väl validerade markörer som kan hjälpa till att individualisera och optimera diagnostiken och behandlingen av sjukdomen KOL.

Studien

Målsättningen med den aktuella studien är att erhålla ett förbättrat diagnostiskt instrument för tidig diagnostik av KOL, ge bättre möjlighet att förutse/diagnostisera försämringsperioder, att bedöma sjukdomsprognosen och behandlingsresultat.

Vi kommer att, i en longitudinell studie, undersöka hur olika cirkulerande biomarkörer korrelerar till klassificering och tidig diagnostik av KOL, till sjukdomsutveckling, till exacerbationer, och till behandlingsresultat. Dessutom kommer möjligheten att göra en sambandsanalys av markörer som länkar både till KOL och hjärt-kärl sjukdom och lungcancer i studiematerialet att undersökas.

Försökspersonerna kommer att fylla i ett frågeformulär som berör deras hälsa (bilaga 5) var sjätte månad. Blodprov för analys av biomarkörer (se bilaga 2) kommer att tagas och lungfunktionstest (spirometri) utföras var sjätte månad. Vi kommer också ta blodprover för analys av biomarkörer om och när patienten drabbas av en exacerbation. Proverna analyseras med avseende på ett definierat antal markörer samt dessutom genom en fördjupad/"global" proteinanalys (proteomik) för nya variabler. Dessutom samlas RNA och DNA för att ha möjlighet att jämföra protein och genuttryck samt studera ärftliga faktorer. Patienterna följs upp var 6 månad och studien kommer att pågå under 5 år. Datainsamlingen beräknas vara avslutad 2018.

Betydelse

Med den aktuella studien fås möjlighet att följa den enskilde patientens sjukdomsutveckling över tid och att kunna relatera detta till förändringar i cirkulerande markörer. Denna design samt möjligheten att göra proteomik, ger oss en större chans att kunna upptäcka nya biomarkörer som bättre kan

identifiera stadium av sjukdom samt tidiga tecken till KOL. KOL, hjärt-kärlsjukdom och lungcancer är kända ko-morbiditeter varför möjliga biomarkörsamband upptäckta i studien kan komma att bidra till ökad förståelse även för dessa sjukdomar.

Detaljerad forskningsplan bifogas (Bilaga 2).

2:2 Vilken/vilka vetenskaplig (a) frågeställning (ar) ligger till grund för projektets utformning?

Om projektet kan karakteriseras som en hypotesprövning, ange den primära och eventuellt sekundära hypotesen. Hänvisning till mer detaljerad information för fackmän kan ske till bifogad forskningsplan/protokoll enligt punkt 2:1.

Studiens primära frågeställning är att undersöka och identifiera cirkulerande biomarkörers korrelation till olika stadier av KOL, till progression av sjukdomen, och till behandling.

Utöver den primära frågeställningen kommer möjligheten att analysera markörer som länkar mellan KOL och hjärt-kärl sjukdom och lungcancer att undersökas.

Vi avser att, genom global proteinanalys av blodprover (tagna under ett flertal uppföljningar från samma patient), validera och utveckla sjukdomsfysiologiska, prognostiska och behandlingsprediktiva markörer för att kunna erbjuda förbättrad och individualiserad behandling av KOL-patienter.

(Se bilaga 2)

2:3 Redogör för resultat från relevanta djurförsök (Gäller klinisk behandlingsforskning)

Om djurförsök inte utförts ange skälen till detta.

Studien avser ej att testa någon läkemedelssubstans.

2:4 Redogör översiktligt för undersökningsprocedur, datainsamling och datas karaktär (Se p. 9 bil. nr 5 och p. 2:4 i Vägledning till ansökan)

Av beskrivningen ska framgå hur projektet planeras genomföras. Beskriv insamlade datas karaktär. Ange hur datas tillförlitlighet säkerställs (t.ex. kvalitetskontroll/monitorering). Vid enkäter och intervjuer ska beskrivas tillvägagångssätt och t.ex. frågors innehåll och hur slutsatser dras. Enkäter och skattningsskalor ska bifogas (se p. 9 bil. nr 5). För medicinsk forskning ska anges t.ex. typer av ingrepp, mätmetoder, antal besök, tidsåtgång vid varje försök, doser och administrationssätt för eventuella läkemedel och/eller isotoper, blodprovsmängd (även ackumulerad mängd vid multipla försök). Ange om och på vilket sätt undersökningsprocedur m.m. skiljer sig från klinisk rutin. Om en behandling studeras för första gången på människa ska detta framgå och relevanta säkerhetsrutiner beskrivas. Ange proceduren för att ge den eventuella behandling

efter projektets slut, som kan erfordras. Ange procedur för insamling av biologiskt material. Redogör för datakällor och procedurer vid behandling av personuppgifter. För mer detaljerad information kan hänvisning ske till bilagd forskningsplan.

(Se bilaga 2 för detaljer)

Försökspersonen (patient med KOL, lungfriska rökare och friska icke rökare) kommer att fylla i ett frågeformulär om rökvanor, KOL-symtom och tidigare/nuvarande sjukdomar (bilaga 5). Frågeformuläret kommer fyllas var sjätte månad under försöksperioden. Medicinsk status dokumenteras av undersökande läkare enligt bilaga 5. Lungfunktionstest samt blodprov för analys av biomarkörer kommer också att tagas var sjätte månad. Studien kommer att pågå i 5 år (10 provtillfällen). Vid eventuella exacerbationer kommer ytterligare blodprov att tagas. Vid varje provtillfälle tas 5 rör med 5 ml venöst blod (totalt 25 ml blod per gång). Plasma, serum och helblod används för analys. Varje undersökningstillfälle kommer ta cirka 40 minuter (60 min med spirometri).

Data kommer att relateras till dokumenterade normalvärden för kliniskt definierade variabler samt rapporteras i form av identifierade proteinsekvenser där vi skall identifiera nya potentiella biomarkörer. Statistisk analys samt korrelation av proteinmarkörer till kliniska data.

Allt provmaterial som tas från patienten överförs inom 4 timmar till Region Skåne, Universitetssjukhuset i Malmö (SUS, Klinisk kemi, Professor Johan Malm), där sedan plasma och serumpreparering samt märkning och infrysning utförs. Proteinextraktion för analys av definierade markörer utförs på Klinisk Kemi, och för global proteomik på BMC, LU (Lunds Universitet). Dessutom isoleras RNA och DNA för jämförande studier av protein och mRNA samt av ärftliga faktorer (BMC, LU).

2:5 Redogör för om insamlat biologiskt material kommer att förvaras i en biobank

(Se p. 2:5 i Vägledning till ansökan)

Med biobank avses biologiskt material från en eller flera människor som samlas och bevaras tills vidare eller för en bestämd tid och vars ursprung kan härledas till den eller de människor från vilka materialet härrör.

Redogör för var och hur prover som ska sparas förvaras, kodningsprocedurer och villkor för utlämnande av prover. Ange huvudman för biobanken.

Proverna (serum, plasma och blod) kommer att samlas i lågtemperaturfrysar (larmskyddat kluster) inom Region Skåne.

Prover kommer vara avidentifierade och förses med en individuell kod som knyts till respektive individs personnummer. Endast i studien medverkande personal kommer att ha tillgång till proverna. Den nyckel som knyter samman individens personnummer och kod kommer att förvaras på Örestadskliniken.

Kodnyckeln kommer endast att vara tillgänglig för de personer som är involverade i studien.

En sekundär biobank kommer att upprättas på BMC, LU, där vi kommer att genomföra proteomikanalyserna.

Huvudman för provsamlingen är Klinisk Kemi inom Region Skåne. Ansvarig är Prof. Johan Malm.

2:6 Dokumentation, dataskydd och arkivering (Se p. 2:6 i Vägledning till ansökan)

Redogör för hur undersökningsprocedurer och eventuella ingrepp dokumenteras. Ange om band- och videoinspelningar används. Om materialet ska kodas, ange proceduren, vem som förvarar kodlistor/kodnycklar och vem eller vilka som har tillgång till dem, var och hur länge de förvaras samt om materialet kommer att anonymiseras eller förstöras. Redogör för vilken tillgänglighet datamaterialet har och hur det förvaras samt hur erforderligt sekretesskydd erhålls.

Proverna kommer att förvaras inom Region Skåne och aidentifieras vid omhändertagandet. Personuppgifter kommer att behandlas med datorer och Region Skåne är personuppgiftsansvarig enligt personuppgiftslagen (PuL). Enbart forskare och personal som direkt är kopplad till studien har tillgång till uppgifterna. Dessa har även tystnadsplikt. Nyligen publicerad infrastruktur kommer att tillämpas (Malm J., , Végvári A, Rezei M., Upton P., Danmyr P., Nilsson R., Steinfelder E., Marko-Varga G., J. Proteomics., 76, 116-124, 2012 “Large Scale Biobanking of Blood – The importance of high density sample processing procedures”).

Undersökningsproceduren (blodprov, lungröntgen, lungfunktionstest och svar på frågeformulär kommer dokumenteras i försökspersonens datajournal (Profdoc) på vårdcentralen Örestadskliniken. Det besvarade frågeformuläret (i pappersform) kommer förvaras i ett låsbart skåp på Örestadskliniken. Proverna och övrig patientdokumentation kommer att märkas med löpnummer och nyckeln förvaras på Örestadskliniken. Löpnummer översätts till en barkod som sedan länkas till specifik remiss.

Det kliniska provmaterialet kommer att förvaras fram till 2020.

2:7 Redogör för tidigare erfarenheter (egna och/eller andras) av den använda proceduren, tekniken eller behandlingen

Särskilt angeläget är att redovisning av risker för komplikationer görs tydliga och i förekommande fall med angivande av relevanta publikationer. Vid nya behandlingar av patienter, t.ex. med läkemedel, bör anges hur många patienter (med aktuell eller annan åkomma) som tidigare erhållit föreslagen behandling, läkemedelsdosering (eller annan dosering) samt hur långa behandlingsperioder som studerats.

En känd komplikation vid blodprovstagning är blåmärke i armen. I övrigt förväntas inga komplikationer vid undersökningen.

Tidigare erfarenhet i området:

Vi har tidigare visat i två separata publikationer (Marko-Varga G., Végvári A, Rezeli M., Prikk K., Ross P., Dahlbäck M., Edula G, Sepper R., Fehniger T. E, Clinical and Translational Medicine 2012, 1:8 (31 May 2012, samt Fehniger T. E., Végvári A, Rezeli M., Prikk K., Ross P., Dahlbäck M., Edula G, Sepper R., Marko-Varga G., Anal. Chem., 82, 8329-8336, 2011. “Direct

Demonstration of Tissue Uptake of an Inhaled Drug: Proof-of-Principle Study Using

MALDI Mass Spectrometry Imaging”) “The Translation of Drug Binding Uptake with Targeted Disease Micro-Environments in Patients”) att markörer för KOL kan delas upp i molekylära undergrupper som även kan ge prognostisk information. Vårt specialistlaboratorium har erfarenhet av proteinbaserade analyser sedan 20 år och Prof. Johan Malm, Prof. Gyorgy Marko-Varga och Prof. Thomas Fehniger är också starkt knutna till Swedish Proteomics Society (www.SPS.SE), samt ett kliniskt Proteinlab på BMC-LU, där en bred samarbetsgrund finns med många kliniska grupper. Vi arbetar även med liknande projekt inom andra sjukdomsområden, t.ex. Malignt Melanom, ett stort cancer projekt under ledning av Prof Bo Baldetorp, med mål att implementera genom- och proteinbaserad teknik i klinisk rutin.

3. Uppgifter om forskningspersoner

3:1 Hur görs urvalet av forskningspersoner? (Se p. 9 bil. nr 3 och p. 3:1 i Vägledning till ansökan)

Med forskningsperson avses en levande människa som forskningen avser. Ange urvalskriterier (inklusion och exklusion). Redogör för på vilket sätt forskaren kommer i kontakt med/får kännedom om lämpliga forskningspersoner. Om annonsering sker, ska annonsmaterialet insändas som bilaga (se p. 9 bil. nr 3). Om t.ex. barn eller personer som tillfälligt eller permanent inte är kapabla att ge ett eget informerat samtycke ska ingå i projektet, ska detta särskilt motiveras. Om vissa grupper utesluts från deltagande i projektet ska detta särskilt motiveras.

Patienter med diagnosen KOL identifieras i Örestadsklinikens journalsystem. Dessa patienter skall ha genomgått utredning med lungröntgen och lungfunktionstest (spirometri) och ha en säkerställd KOL-diagnos (stadium I-IV enligt GOLD). Patienten kommer vid ett telefonsamtal tillfrågas om han/hon vill delta i studien samt vid samtycke signera en blankett för ”Informerat samtycke” (bilaga 4). Patienter med misstänkt KOL, kommer genomgå utredning med lungröntgen och spirometri. Vid säkerställd diagnos kommer patienten tillfrågas vid telefonsamtal om han/hon vill delta i studien samt vid samtycke signera en blankett för ”Informerat samtycke” (bilaga 4). Friska rökare och icke rökare kommer tillfrågas om de vill delta i studien i

samband med läkarundersökning på vårdcentralen Örestadskliniken samt vid samtycke signera en blankett för ”Informerat samtycke” (bilaga 4). Försökspersonen ska vara mellan 35 och 80 år gammal.

Patienter med kronisk inflammatorisk sjukdom (reumatisk sjukdom, inflammatorisk tarmsjukdom och aktiv cancersjukdom) kommer uteslutas ur studien, eftersom dessa sjukdomar kan komma att påverka de biomarkörer vi avser att mäta. Kortisonbehandling eller annan immunmodulerande behandling annat än relaterat till exacerbation av KOL medför exkludering ur studien.

3:2 Ange relationen mellan forskare/försöksledare och forskningspersonerna

Behandlare (t.ex. läkare, psykolog, sjukgymnast) - forskningsperson (t.ex. patient, klient)

Kursgivare (lärare) - student

Arbetsgivare - anställd

Annan relation som kan tänkas medföra risk för påverkan. Beskriv:

Behandlande läkare (Mikael Truedsson), övriga personer saknar relation till forskningspersonerna

3:3 Redogör för det statistiska underlaget för studiepopulationens (-ernas)/ undersökningsmaterialets (-ens) storlek (Se p. 3:3 i Vägledning till ansökan)

Redovisa statistisk styrka, så kallad ”power”- beräkning eller redovisa motsvarande överväganden som tydliggör studiens möjligheter att besvara frågeställningarna.

Vi avser rekrytera ca 50 patienter för varje KOL stadium I-IV enligt GOLD med utgångspunkt från patienter som behandlas på Örestadskliniken (både aktiva och före detta rökare), sammanlagt ca 200 patienter. Till de två kontrollgrupperna avser vi rekrytera ca 50 individer i vardera grupp, sammanlagt ca 100 patienter.

Detta är en explorativ studie där vi kommer att identifiera biomarkörer som relaterar till KOL i olika stadier. Studien har ingen påverkan på patienternas hälsa eller välfärd och modell för den statistiska analysen av data kommer att identifieras efter att data blivit genererade och när vi har tillräcklig information för att säkert kunna applicera bästa tänkbar modell. Variansanalys, multipel regression, principalkomponentanalys är de statistiska instrument som kan komma att användas. Demografiska data kommer att behandlas med tillämplig generell statistik.

Angående studiepopulationens storlek så finns inga tillgängliga data som korrekt karakteriserar eller beskriver variationen av de

biomarkörsmönster som vi tänker applicera så en beräkning av statistisk ”power” kan ej göras. Dock, med jämförande av andra liknande studier, bör data från en populationstorlek på 30-50 patienter i varje grupp kunna bidra till att uppskatta biomarkörvariationen på ett tillförlitligt sätt.

3:4 Kan forskningspersonerna komma att inkluderas i flera studier samtidigt eller i nära anslutning till denna? I så fall, vilken typ av forskning?

(Se p. 3:4 i Vägledning till ansökan)

Nej

3:5 Vilket försäkringsskydd finns för de forskningspersoner som deltar i projektet?

Det åligger forskningshuvudmannen att kontrollera att det finns försäkring som täcker eventuella skador som kan uppkomma i samband med forskningen.

Deltagarna i denna studie är försäkrade genom Region Skåne. Deltagande i studien innebär inga speciella risker som skulle motivera ett extra försäkringsskydd.

3:6 Vilken ekonomisk ersättning eller andra förmåner utgår till de forskningspersoner som deltar i projektet och när betalas ersättningen ut? Utförligare beskrivning kan lämnas i bilaga. (Se p. 9 bil. nr 11 och p. 3:6 i Vägledning till ansökan)

Ersättning för obehag och besvär. Ange belopp (före skatt):

Ersättning för förlorad arbetsinkomst	Ja	Nej
Resersättning	Ja	Nej
Befrielse från kostnader för läkemedel	Ja	Nej
Befrielse från andra kostnader. Vilka?		
Andra förmåner. Vilka?		
När betalas ersättningen ut?		

Ingen ersättning betalas ut i studien

4. Information och samtycke

4:1 Proceduren för och innehållet i den information som lämnas då forskningspersoner tillfrågas om deltagande

(Se p. 9 bil. nr 4 och Vägledning till forskningspersonsinformation.)

Enligt 16 § lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor ska forskningspersonen informeras om den övergripande planen för forskningen, syftet med forskningen, de metoder som kommer att användas, de följder och risker som forskningen kan medföra, vem som är forskningshuvudman, att deltagande i forskningen är frivilligt och forskningspersonernas rätt att när som helst avbryta sin medverkan. Beskriv hur och när information ges och vad den

innehåller. Ange vem som informerar. Normalt ska en kortfattad och lättförståelig skriftlig information ges. Denna skriftliga information *ska* bifogas ansökan (se p. 9 bil. nr 4). Om ingen eller ofullständig information ges, måste skälen för detta noggrant anges.

Försökspersonen kommer erhålla skriftlig och muntlig information av behandlande läkare eller astma/KOL-sköterska på Örestadskliniken i samband med ett besök på vårdcentralen. Den skriftliga patientinformation bifogas denna ansökan (bilaga 4). Alla KOL patienter har numera alltid en kontaktsjuksköterska som kontinuerligt bistår och stöder sin patient genom utredning och behandling. Alla patienter som givit sitt samtycke erhåller en signerad kopia av medgivandet att ta med sig hem.

4:2 Hur och från vem inhämtas samtycke? (Se Vägledning till forskningspersonsinformation)

Beskriv proceduren; vem som frågar, när detta sker och hur samtycket dokumenteras. Utförlig redovisning är särskilt viktig då barn eller personer med nedsatt beslutskompetens ingår i studien, likaså vid studier av en grupp/grupper, t.ex. skolklasser, föreningar, organisationer, företag, kyrkosamfund, församlingar eller grupper som interagerar inom sociala medier.

Försökspersonen kommer att tillfrågas om medverkan i studien muntligen av behandlande läkare eller astma/KOL-sköterska vid ett telefonsamtal/besök på Örestadskliniken. Patienten kommer vid ett besök på vårdcentralen få skriva på ett samtycke (bilaga 4). Försökspersonens samtycke kommer att dokumenteras i försökspersonens journal (Profdoc) på Örestadskliniken.

5. Forskningsetiska överväganden

5:1 Redogör för alla risker som deltagandet kan medföra

Dessa kan vara t.ex. fysisk eller psykisk skada, smärta, obehag eller integritetsintrång på kort eller lång sikt. Ange vilka åtgärder som har vidtagits för att förebygga riskerna som nämns ovan samt vilken beredskap som finns för att hantera sådana komplikationer. Ange vilka/de metoder som kommer att användas för att efterforska, registrera och rapportera oönskade händelser.

Analyser kommer inte leda till några risker för de patienter som på detta sätt bidragit med blodproverna. De blodprov som tas (5 rör, totalt 25 ml per provtillfälle) innebär ingen risk för patienterna förutom det obehag som venpunktionen i armvecket ger. En komplikation är att enstaka försökspersoner kan drabbas av ett blåmärke i armen vid blodprovstagningen.

Information om identifiering av prognostiska biomarkörer i patientprov, i synnerhet den/de som kan ge information om att patienten har en kronisk obstruktiv lungsjukdom med snabbt förlopp, kan upplevas stressande för enstaka deltagare. I dessa fall kan ett rökstopp hindra att patienten försämras.

Hjälp till rökstopp kommer att erbjudas samtliga rökare som deltagar i studien. Patienten kan vid upplevda stresskänslor få behandling av psykolog.

Information om biomarkörer som kan indikera lungcancerkan bli en stressfaktor för patienten. Leder informationen till att tumören hittas i god tid och patienten kan botas från sin sjukdom är allt gott och väl. Risken finns också att biomarkören hittas före concertumören, vilket kan leda till att patienten regelbundet måste undersökas . Vid upplevd stress kan patienten få behandling av psykolog.

De data som studien genererar kommer inte användas i den kliniska beslutsprocessen för den enskilde patienten. Studiens syfte är just att undersöka om resultaten talar för att en mer omfattande biokemisk och molekylärbiologisk undersökning skall rekommenderas i rutindiagnostiken. Data inom studien kommer att hanteras avidentifierat varför studien inte innebär några reella risker för de involverade patienterna utifrån medicinsk eller integritetsmässig synpunkt.

Oönskade händelser som kan relateras till studiens genomförande kommer att rapporteras i en avvikelserapport till Örestadsklinikens medicinska samordnare (i förekommande fall vidare till Socialstyrelsen) och dokumenteras i journalsystemet Prof doc.

5:2 Redogör för möjlig nytta för de forskningspersoner som ingår i projektet (gäller särskilt behandlingsforskning)

Inom studien kan ingen omedelbar nytta förväntas för den enskilde patienten mer än den personliga tillfredsställelse man kan uppleva då man bidrar till forskning som kan leda till bättre omhändertagande av patienter med samma sjukdom i framtiden. Däremot kommer identifiering av molekylära markörer/biomarkörer för KOL att kunna bidra till en förbättrad diagnostik och individualiserad behandling av KOL-patienter i framtiden. Således kan tidig diagnostik av lungsjukdom och även hjärt-kärl sjukdom i framtiden förebygga lidande för försökspersonen.

5:3 Identifiera och precisera om eventuella etiska problem (fördelar/nackdelar) kan uppstå i ett vidare perspektiv genom projektet (Se p. 5:3 i Vägledning till ansökan)

Här kan redovisas om exempelvis vissa grupper (andra än de forskningspersoner som ingår i forskningsprojektet) kan komma att utpekats/få hjälp som ett resultat av studien.

Studien är upplagd så att bara patienter inkluderas där blodprov kan erhållas utan att störa rutindiagnostiken. Vi har välutbildade kontaktsjuksköterskor med direktkontakt till astma/KOL ansvarig läkare på Örestadskliniken (medsökande) som kommer att vara huvudansvarig gentemot patienterna.

Resultat från omfattande biokemisk och genetisk analys kan komma att bidra till att identifiera speciella patientgrupper med högre risk för sjukdom. Samtidigt ger det också möjlighet att sätta in relevant behandling tidigare i sådana fall, vilket skulle förbättra möjligheten till tillfrisknande och överlevnad.

6. Redovisning av resultaten

6:1 Hur garanteras forskningshuvudmannen och medverkande forskare tillgång till data (anges vid t.ex. uppdragsforskning) och vem ansvarar för databearbetning och rapportskrivning?

(Se p. 6:1 i Vägledning till ansökan)

Ej tillämpligt, ingen uppdragsforskning

6:2 Hur kommer resultaten att göras offentligt tillgängliga? Kommer studien att insändas för publicering i tidskrift eller publiceras på annat sätt? (Se p. 6:2 i Vägledning till ansökan)

Ange i vilken form resultaten planeras offentliggöras samt tidsplan för detta.

Resultaten från studien kommer att sammanställas som manuskript, avsett att publiceras i erkända, internationella vetenskapliga tidskrifter.

6:3 På vilket sätt garanteras forskningspersonernas rätt till integritet när materialet offentliggörs/publiceras?

Redovisas resultat på statistisk gruppnivå? Beskriv procedurer eller metoder för avidentifiering/anonymisering.

I planerade publikationer kommer all information och resultat att vara avidentifierade utan möjlighet till personkoppling.

7. Redovisning av ekonomiska förhållanden och beroendeförhållanden

Redovisning enligt punkterna 7:1-7:3 syftar till att tydliggöra alla direkta eller indirekta förhållanden, som kan tänkas påverka forskarens relation till forskningspersonerna (vid t.ex. informations-, samtyckes-, genomförandeprocuder).

7:1 Vid uppdragsforskning

Ange uppdragsgivaren t.ex. ett företag (vid klinisk läkemedelsprövning eller prövning av andra nya produkter), en organisation eller en myndighet.

Namn:
Adress:

Kontaktperson:
Telefon/mobiltelefon:

Ange uppdragsgivarens relation till forskningshuvudmannen/medverkande forskare, t.ex. anställningsförhållande

Ej tillämpligt

7:2 Redovisa eventuella ekonomiska överenskommelser med uppdragsgivare eller andra finansiärer (namn, belopp)

Vid klinisk läkemedelsprövning bör hänvisning ske till ingånget avtal med sjukvårdshuvudmannen. Liknande överenskommelser kan förekomma vid annan uppdragsforskning och bör redovisas på samma sätt. Separata överenskommelser med den/de som ska genomföra forskningen ska redovisas. Belopp som kommer att erhållas för studien/ersättning till kliniken/genomföraren, vad ersättningen bör täcka och ev. belopp som erhålls per forskningsperson, bör också anges här.

Ej tillämpligt

7:3 Redovisa forskningshuvudmannens, huvudansvarig forskares och medverkande forskares egna intressen

Här redovisas t.ex. aktieinnehav, anställning, konsultuppdrag i finansierande företag, eget företag som kan få (direkt eller indirekt) ekonomisk vinst av forskningen.

Några jävsförhållanden finns för någon medverkande.

8. Undertecknande

Behörig företrädare för sökande forskningshuvudman enligt p. 1:2.

Ort:

Datum:

Signatur:

Namnförtydligande:

Johan Malm

Tjänstetitel:

Professor, Klinisk Kemi, Lunds Universitet

Undertecknad forskare som genomför projektet (kontaktperson) enligt p. 1:3 intygar härmed att forskningen kommer att genomföras i enlighet med ansökan.

Ort:

Datum:

Signatur:

Namnförtydligande:

György Marko-Varga

Tjänstetitel:

Professor

Ort:

Datum:

Signatur:

Namnförtydligande:

Mikael Truedsson

Tjänstetitel:

Distriktsläkare

Ort:

Datum:

Signatur: _____
Namnförtydligande: Thomas Fehniger
Tjänstetitel: Professor

Ort: Datum:

Signatur: _____
Namnförtydligande: Roger Appelquist
Tjänstetitel: Project Manager

Ort: Datum:

Signatur: _____
Namnförtydligande: Elisabet Wieslander
Tjänstetitel: Researcher

9. Förteckning över bilagor (Se p. 9 i Vägledning till ansökan)

Dokument som, i tillämpliga fall, ska bifogas *om inte motsvarande information finns i blanketten* har markerats med x. Markera de bilagor som skickas in med denna ansökan.

Insänd med ansökan	Bil nr	Beskrivning	Klinisk läkemedels - prövning	Annan forskning
	1	Deltagande forskningshuvudmän och medverkande forskare (kontaktpersoner) vid forskning där mer än en forskningshuvudman deltar. Se p. 1:4	x	x
x	2	För fackmän avsedd forskningsplan, vid behov även för lekmän avsedd bilaga. Se p. 2:1 och Vägledning till forskningsplan/forskningsprotokoll (program)	x	x
	3	Annonsmaterial för rekrytering av forskningspersoner. Se p. 3:1 och i Vägledning till ansökan p. 3:1	x	x

x	4	Skriftlig information till dem som tillfrågas. Se p. 4:1 och Vägledning till forskningspersonsinformation och (i förekommande fall) separat samtyckesformulär	x	x
x	5	Enkät, frågeformulär. Se p. 2:4	x	x
	6	Gemensam EU blankett (gäller fr.o.m. den 1 maj 2004), gäller även vid ändring. För information se Läkemedelsverkets hemsida, www.lakemedelsverket.se	x	
	7	Sammanfattning av protokollet på svenska	x	
	8	Prövarhandbok alt. bipacksedel/produktresumé/IB	x	
x	9	Intyg från verksamhetschef/motsv. om resurser för forskningspersonernas säkerhet. Se p. 1:5 och förslag till utformning av resursintyg i Vägledning till ansökan p. 1:5	x	x
x	10	CV för forskare (samma som p. 1:3) med huvudansvar för genomförandet, redovisa forskarens (- arnas) kompetens av relevans för studien. Se Vägledning till ansökan p. 1:3	x	x
	11	Beskrivning av ersättning till forskningspersoner. Se p. 3:6 och i Vägledning till ansökan p. 3:6	x	x

Övriga bilagor som bifogas ansökan:

APPENDIX B

Frågeformulär

Detta frågeformulär ingår i en undersökning om lungsjukdomen "KOL" (kronisk obstruktiv lungsjukdom) med start 2014. Syftet är att få kunskap om KOL genom att samla in blodprover och uppgifter om hälsotillståndet från patienter med sjukdomen.

Undersökningen är ett samarbete mellan Örestadskliniken och Lunds Universitet.

Det är kanske svårt att minnas vad som hänt flera år tillbaka, men vi ber dig att försöka så gott det går. Frågeformuläret tar cirka 20-30 minuter att besvara och det är mycket viktigt att du svarar på samtliga frågor.

Om du har frågor om formuläret eller frågor om undersökningen är du välkommen att höra av dig till din läkare på Örestadskliniken.



Namn:.....

Personnummer (10 siffror):.....

Dagens datum:

Allmänna frågor:

1. Kön

Kvinna

Man

2. Födelsedata

År:.....

3. Vikt och längd

kg

cm

4. Motionerar du regelbundet

Ja

Nej

Frågor angående ditt arbete:

5. Vilken är/har varit din huvudsakliga sysselsättning?

.....
6. Är ditt arbete (kryssa i allt som relevant):

fysiskt tungt

fysiskt lätt

både och

ute

inne

både och

stressigt

bullrigt

luftförorenat

med lösningsmedel

monotont

omväxlande

Frågor angående ditt nikotinbehov:

7. Röker du regelbundet?

Ja

Nej

(Om nej hoppa till fråga 12)

Om "ja" svara på följande frågor:

8. Vad röker du? (svara på alla som är relevanta)

Cigarett

Cigarr/cigarill.

Pipa

e-cigarett

9. Har rökt cigaretter/cigar/cigarill/pipa/e-cigarett regelbundet i:

..... år

10. Genomsnittsmängd:

..... cigaretter/cigarr/cigarill/e-cigarett per dag

11. Antal paket piptobak (40 eller 50 gram) per vecka:

..... st

12. Är du f.d. rökare?

Ja

Nej

(Om nej hoppa till fråga 18)

Om "ja" svara på följande frågor:

13. Vad rökte du? (svara på alla som är relevanta)

Cigarett

Pipa

Cigarr/cigarill

14. Jag slutade röka för:

Mindre än 1 år sedan

Mer än 1 år sedan

15. Jag rökte regelbundet i:

..... år

16. Genomsnittsmängd:

..... cigaretter/cigarrer/cigariller per dag

17. Antal paket (40 eller 50 gram) per vecka:

..... st

18. Röker du av och till eller har du rökt av och till t.ex. på fester under någon period i ditt liv?

Ja

Nej

(Om nej hoppa till fråga 21)

Om "ja" svara på följande frågor:

19. Jag har feströkt i:

..... år

20. Genomsnittsmängd:

..... cigaretter per år

21. Använder du nikotin i annan form än rökning, t.ex. snus, tuggummi, plåster osv?

Ja

Nej

22. Har du någonsin bött tillsammans med en eller flera personer som dagligen rökt i hemmet (inomhus)?

Ja

Nej

23. Om "ja" ange tidsperiod nedan.

..... år

24. Har du någonsin varit utsatt för passiv rökning på din arbetsplats?

Ja

Nej

25. Om "ja" ange tidsperiod nedan

..... år

Frågor relaterade till lungsjukdomar:

26. Finns det ärftlig lungsjukdom i din släkt?

Ja

Nej

Vet ej

27. Om "ja" i så fall vilken/vilka?

28. Har du eller har du haft astma?

Ja

Nej

Vet ej

29. Har du eller har du haft allergiska ögonbesvär?

Ja

Nej

Vet ej

30. Har du eller har du haft hösnuva?

Ja

Nej

Vet ej

31. Har du eller har du haft böjveckseksem?

Ja

Nej

Vet ej

32. Hur många luftvägsinfektioner har du haft senaste året?

..... stycken

33. Har du fått diagnosen KOL?

Ja

Nej

(Om nej hoppa till fråga 38)

Om "ja" svara på följande frågor:

34. Vilket år fick du diagnosen KOL?

.....

35. Har du vårdats på sjukhus pga. din KOL?

Ja

Nej

Om "ja" hur många gånger?

..... gånger

36. Har du sökt sjukvård på din vårdcentral/jourcentralen pga. försämring av din KOL det senaste året?

Ja

Nej

37. Om "ja" hur många gånger?

..... gånger

38. Fyll i med ett kryss hur du känner dig i dessa situationer

I genomsnitt, under de senaste 7 dagarna, hur ofta har du känt dig:	aldrig	några gånger	flera gånger	väldigt många gånger	nästan hela tiden
Andfådd vid vila					
Andfådd vid fysiska aktiviteter					
Bekymrad att du skall bli förkyld					
Bekymrad att din andning skall försämrans					
Deprimerad pga dina andningsbesvär					
I allmänhet, under de senaste 7 dagarna hur stor del av tiden:	aldrig	några gånger	flera gånger	väldigt många gånger	nästan hela tiden
Hostade du					
Hostade du upp slem					
I genomsnitt, hur begränsad har du varit i nedanstående aktiviteter under de senaste 7 dagarna pga dina andningsbesvär:	aldrig	några gånger	flera gånger	väldigt många gånger	nästan hela tiden
Ansträngande fysiska aktiviteter (såsom att gå i trappor, skynda sig, motionera)?					
Måttliga fysiska aktiviteter (såsom att promenera, utföra hushållsarbete, bära saker)?					
Dagliga aktiviteter hemma (klä sig, tvätta sig)?					
Sociala aktiviteter (prata, umgås med barn, besöka vänner eller släktingar)?					

Frågor rörande ditt allmänna hälsotillstånd:

39. Har du eller har du haft någon/några av nedanstående sjukdomar?

a. Cancer

Ja

Nej

Vet ej

Om "ja" vilken typ?

b. Högt blodtryck.

Ja

Nej

Vet ej

c. Blodpropp eller blödning i hjärnan.

Ja

Nej

Vet ej

d. Förmaksflimmer/förmaksfladder.

Ja

Nej

Vet ej

e. Hjärtinfarkt.

Ja

Nej

Vet ej

f. Hjärtsvikt.

Ja

Nej

Vet ej

g. Fönstertittarsjukan.

Ja

Nej

Vet ej

h. Diabetes.

Ja

Nej

Vet ej

i. Höga blodfetter.

Ja

Nej

Vet ej

j. Sömnapné syndrom (nattliga andningsuppehåll).

Ja

Nej

Vet ej

k. Benskörhet.

Ja

Nej

Vet ej

l. Depression.

Ja

Nej

Vet ej

m. Annan sjukdom? Vilken/vilka?

40. Vilka läkemedel använder du idag?

Tack för din medverkan!

APPENDIX C

Frågeformulär

Editing existing Patient ID KOL100004	
Event Name: Visit 1	
Patient ID	KOL100004
Allmänna frågor:	
Kön <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Kvinna <input type="radio"/> Man <small>reset</small>
Födelsedata (År) <small>* must provide value</small>	<input type="text"/>
Vikt <small>* must provide value</small>	<input type="text"/> kg
Längd <small>* must provide value</small>	<input type="text"/> cm
Motionerar du regelbundet <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <small>reset</small>
Frågor angående ditt arbete:	
Vad är/har varit din huvudsakliga sysselsättning? <small>* must provide value</small>	<input type="text"/>
Är ditt arbete:	<input type="checkbox"/> Fysiskt tungt <input type="checkbox"/> Fysiskt lätt <input type="checkbox"/> Ute <input type="checkbox"/> Inne <input type="checkbox"/> Stressigt <input type="checkbox"/> Bullrigt <input type="checkbox"/> Luftförorenat <input type="checkbox"/> Med lösningsmedel <input type="checkbox"/> Monotont <input type="checkbox"/> Omväxlande <small>Kryssa i alla som är relevanta</small>
Frågor angående ditt nikotinbehov:	
Röker du regelbundet? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <small>reset</small>
Använder du nikotin i annan form av än rökning t.ex. snus, tuggummi, plåster osv? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <small>reset</small>
Har du någonsin bott tillsammans med en eller flera personer som dagligen rökt i hemmet(inomhus)? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <small>reset</small>
Har du någonsin varit utsatt för passiv rökning på din arbetsplats? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <small>reset</small>

Frågor relaterade till lungsjukdom:	
Finns det ärftlig lungsjukdom i din släkt? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft astma? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft allergiska ögonbesvär? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft hösnuva? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft böjveckseksem? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Hur många luftvägsinfektioner har du haft det senaste året? <small>* must provide value</small>	<input type="text"/> <small>stycken</small>
Har du fått diagnosen KOL? <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej
	reset

I genomsnitt, under de senaste 7 dagarna, hur ofta har du känt dig:					
	Aldrig	Några gånger	Flera gånger	Väldigt många gånger	Nästan hela tiden
Andfådd vid vila <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					reset
Andfådd vid fysiska aktiviteter <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					reset
Bekymrad att du skall bli förkyld <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					reset
Bekymrad at din andning skall försämras <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					reset
Deprimerad pga. dina andningsbesvär <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					reset
I allmänhet, under de senaste 7 dagarna, hur stor del av tiden					
	Aldrig	Några gånger	Flera gånger	Väldigt många gånger	Nästan hela tiden
Hostade du <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					reset
Hostade du upp slem <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					reset
I genomsnitt, hur begränsad har du varit under de senaste 7 dagarna pga. dina andningsbesvär					
	Aldrig	Några gånger	Flera gånger	Väldigt många gånger	Nästan hela tiden
Ansträngande fysiska aktiviteter (såsom att gå i trappor, skynda sig, motionera) <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					reset
Måttliga fysiska aktiviteter (såsom att promenera, utföra hushållsarbete, bära saker) <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					reset
Dagliga aktiviteter hemma (såsom att klä sig, tvätta sig) <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					reset
Sociala aktiviteter (såsom att prata, umgås med barn, besöka vänner eller släktingar) <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
					reset

Frågor rörande ditt allmänna hälsotillstånd:	
Har du eller har du haft cancer? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft högt blodtryck? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft blodpropp eller blödning i hjärnan? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft förmaksflimmer/förmaksfladder? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du haft hjärtinfarkt? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft hjärtsvikt? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft fönstertittarsjukan? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft diabetes? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft höga blodfetter? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft sömnapné syndrom (nattliga andningsuppehåll)? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft bensköhet? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du eller har du haft depression? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej <input type="radio"/> Vet ej
	reset
Har du någon annan sjukdom? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej
	reset
Använder du läkemedel idag? * must provide value	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nej
	reset