

AURIA BIOPANKIN HYÖDYNNETTÄVYYS TUTKITTAVIEN REKRYTOINNISSA KLIINISIIN LÄÄKETUTKIMUKSIIN

Pro gradu -tutkielma

Turun yliopisto

Terveyden biotieteet

Lääkekehitystiede

Toukokuu 2016

Kirsi Timonen

Ohjaajat: Mika Scheinin ja Petri Vainio

Biolääketieteen laitos

Farmakologia, lääkekehitys ja lääkehoito

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TIIVISTELMÄ

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

KIRSI TIMONEN: Auria Biopankin hyödynnettävyys tutkittavien rekrytoinnissa klinisiin lääketutkimuksiin

Pro gradu -tutkielma 53 s., 9 liitesivua

Lääkekehitystiede

Toukokuu 2016

Kliininen lääketutkimus on ihmiseen kohdistuva interventiotutkimus, jonka tavoitteena on selvittää lääkeaineiden farmakodynaamisia sekä farmakokineettisiä ominaisuuksia ihmiselimestössä. Tutkittavien rekrytointi klinisiin lääketutkimuksiin voi olla haastavaa ja hidasta, mikä vaikeuttaa tutkimuksen suorittamista.

Biopankki on yksikkö, johon on säilöttyä ihmisperäisiä näytteitä ja niihin liitettyjä terveystietoja, joita voidaan käyttää biopankkitutkimusten tekemiseen. Vuonna 2013 astui voimaan Biopankkilaki (688/2012), jonka myötä Suomeen on perustettu yhdeksän biopankkia. Tämän projektin tarkoituksena oli selvittää, miten Auria Biopankin näyte- ja tietorekisteriä voitaisiin hyödyntää tutkittavien rekrytoimiseksi klinisiin lääketutkimuksiin. Projektin toteutus toteutettiin yhteistyössä Auria Biopankin kanssa.

Projektia varten valittiin kuusi lääkekehityksen kannalta mielenkiintoista ja ajankohtaista sairautta, jotka ovat: Alzheimerin tauti, idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF), multippeliskleroosi eli MS-tauti, eturauhassyöpä, ei-pienisoluiainen keuhkosyöpä sekä monisysteemiatriofia (MSA). Jokaiselle sairaudelle suoritettiin näyte- ja tietorekisterihaku Auria Biopankin rekisteristä. Hakua varten luotiin sairauskohtaiset tutkittavien mukaanotto- ja poissulkukriteerit, suoritettujen todellisten klinisten lääketutkimusten kriteereitä apuna käyttäen. Näyte- ja tietorekisterihaun tarkoituksena oli selvittää, kuinka monta kriteereitä vastaavaa henkilöä biopankin rekisterissä on, ja voidaanko heiltä biopankin välityksellä tiedustella halukkuutta ottaa osaa kliniseen lääketutkimukseen. Projektin toisena osana luotiin toimintamalleja sekä mallikirjeitä biopankin välityksellä tapahtuvaa yhteydenottoa varten. Varsinaista yhteydenottoa sopiviin henkilöihin ei tämän projektin yhteydessä suoritettu.

Suurinosa Auria Biopankin näytteistä on kerätty sairaalahoidon yhteydessä, joten oletettavasti erikoissairaanhoidossa hoidettavat sairaudet ovat kattavammin edustettuina biopankin rekisterissä. Tietorekisterihaun tuloksista tämä ei kuitenkaan ole suoraan havaittavissa. Valituista sairauksista eturauhassyöpää sairastavia kriteerit täyttäviä potilaita löytyi hieman alle 130, kun Alzheimerin taudin, IPF:n, ja MSA:n kohdalla luku jäi alle kymmeneen. MS-tautia sairastavia henkilöitä löytyi alle 20 ja ei-pienisoluiasta keuhkosyöpää sairastavia noin 10.

Biopankkilain mukainen biopankkitoiminta on Suomessa vielä uutta. Aktiivisten biopankkisuostumusten määrä tulee todennäköisesti kasvamaan voimakkaasti seuraavien vuosien aikana, mikä mahdollistaa biopankkien näyte- ja tietorekisterien kasvun ja tiedon nykyistä paremman hyödyntämisen. Mitä enemmän on biopankkisuostumuksen antaneita henkilöitä, sitä enemmän on henkilöitä tavoitettavissa biopankin välityksellä myös klinisiin lääketutkimuksiin liittyen.

Asiasanat: Kliininen lääketutkimus, tutkittavien rekrytointi, biopankki

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	5
2 KLIININEN LÄÄKETUTKIMUS	7
2.1 Kliininen lääketutkimus Suomessa	9
2.2 Tutkittavien rekrytointi kliinisiin lääketutkimuksiin	10
2.2.1 Rekrytointimenettelyt	11
2.2.2 Mukaanotto- ja poissulkukriteerit	12
3 BIOPANKKITOIMINTA	14
3.1 Biopankkisuostumus.....	15
3.2 Biopankkien näytekokoelmat	16
3.3 Auria Biopankki.....	18
3.4 Biopankit ja lääketieteellisyys.....	19
3.5 Eettisiä näkökohtia.....	20
4 PROJEKTIN TAVOITTEET	22
5 PROJEKTIN SUORITUS	23
5.1 Toteutettavuusarvio	23
5.1.1 Mukaanotto- ja poissulkukriteerien laatiminen	24
5.1.2 Tietorekisterihaku	25
6 TIETOREKISTERIHAUN TULOKSET	27
6.1 Alzheimerin tauti	28
6.2 Idiopaattinen keuhkofibroosi	29
6.3 MS-tauti	30
6.4 Eturauhassyöpä.....	32
6.5 Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä	33
6.6 Monisysteemiatrofia.....	34
7 TUTKITTAVIEN REKRYTOINTI BIOPANKIN AVUSTUKSELLA.....	37
7.1 Laaditut yhteydenottokirjeet.....	38
7.2 Yhteydenotto tietorekisterihaun perusteella	40
7.3 Tietorekisterihaku ja sitä täydentävä biopankkitutkimus	41
8 POHDINTA.....	43
LÄHTEET	48
LIITTEET	53

KÄYTETYT LYHENTEET

GCP	Hyvä kliininen tutkimustapa, Good Clinical Practice
GMP	Hyvät (lääkkeiden) tuotantotavat, Good Manufacturing Practice
Fimea	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
FIMM	Suomen molekyyli lääketieteen instituutti, Institute for Molecular Medicine Finland
ICH	International Council for Harmonisation
IPF	Idiopaattinen keuhkofibroosi, Idiopathic pulmonary fibrosis
HBV	B-hepatiitti
HCV	C-hepatiitti
HIV	HI-virus, Human immunodeficiency virus
MSA	Monisysteemiatrofia
MS-tauti	Multippeliskleroosi
Tukija	Valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta
TYKS	Turun yliopistollinen keskussairaala
Valvira	Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto
WMA	Maailman Lääkäriliitto, World Medical Association

1 JOHDANTO

Kliininen lääketutkimus on ihmiseen kohdistuva interventiotutkimus, jonka tarkoituksena on selvittää lääkeaineiden farmakodynaamisia sekä farmakokineettisiä ominaisuuksia ihmiselimestössä. Kliinisiä lääketutkimuksia voidaan tehdä jo markkinoilla olevilla tai vasta kehitteillä olevilla lääkevalmisteilla. (Fimea 2012.) Tutkittavien rekrytointi kliinisiin lääketutkimuksiin voi olla haastavaa ja hidasta, ja rekrytointiin on monesti varattu liian vähän aikaa (McDonald et al. 2006). Erityisesti lääkekehityksen loppuvaiheessa, myyntiluvan hakemista varten tehtävissä ns. faasin 3 kliinisissä lääketutkimuksissa, tarvitaan isoja aineistoja, joiden potilasmäärät voivat olla jopa tuhansia (Salonen 2014, 9). Jokaista kliinistä lääketutkimusta varten tulee laatia mukaanotto- ja poissulkukriteerit, joiden avulla määritellään, minkälaisia tutkittavia tutkimukseen otetaan mukaan (Fimea 2012). Tutkittavien löytäminen näiden kriteereiden perusteella vaatii paljon työtä ja riittävästi aikaa. (Dowling et al. 2012.)

Tämän projektin tarkoituksena oli selvittää, voisiko biopankkien näyte- ja tietorekistereistä olla apua tutkittavien rekrytoinnissa kliinisiin lääketutkimuksiin. Projekti suoritettiin kahdessa osassa. Ensin tehtiin toteutettavuusarvio, jolla pyrittiin selvittämään kuinka moneen henkilöön biopankista voitaisiin olla yhteydessä mahdollisessa rekrytointitilanteessa. Toisen osan tarkoituksena oli luoda malleja yhteydenoton suorittamista varten. Projekti toteutettiin yhteistyössä Turussa toimivan Auria Biopankin kanssa.

Vuonna 2013 voimaan astuneen biopankkilain mukaan biopankki on yksikkö, jossa säilytetään ihmisperäisiä näytteitä ja niihin liitettyä terveystietoa, mitkä on tarkoitettu biopankkitutkimusten käyttöön (Biopankkilaki 688/2012). Biopankista näytteitä luovutetaan vain korkeatasoisiin terveystieteellisiin biopankkitutkimuksiin ja näillä tutkimuksilla saavutettu tieto tulee aina palauttaa biopankille, minkä myötä näytteisiin liitetty tieto lisääntyy, eli näyte kasvaa korkoa (Auria Biopankki 2015a). Tällä hetkellä Suomessa toimii yhdeksän biopankkia, joista Auria Biopankki oli ensimmäinen Valviralta toimiluvan saanut kliininen biopankki (Valvira 2015).

Biopankkien näytekokoelmat koostuvat vanhoista sekä uusista näytteistä. Vanhat näytteet on kerätty ennen biopankkilain voimaantuloa, ja ne on lain voimaantulon jälkeen siirretty biopankin kokoelmiin. Vanhoja näytteitä voivat olla esimerkiksi

sairaaloiden patologian yksiköiden kudoksenäytteet tai kohorttitutkimusten yhteydessä kerätyt näytteet. Uudet näytteet on puolestaan kerätty vapaaehtoisilta biopankkisuostumuksen antaneilta henkilöiltä joko lääketieteellisten toimenpiteiden yhteydessä tai varta varten suoritettussa biopankkinäytekeräyksessä. (Auria Biopankki 2015a, BBMRI Suomi 2015.) Biopankkisuostumuksen on voinut antaa biopankkilain tultua voimaan. Biopankkisuostumuksella henkilö suostuu siihen, että hänen näytteitään säilytetään biopankissa, ja että niihin voidaan liittää henkilön terveydentilaa koskevia tietoja. Suostumuksen myötä näytteitä sekä niihin liitettyjä terveystietoja voidaan käyttää biopankkitutkimuksiin. (BBMRI Suomi 2015.) Biopankkisuostumuksessa henkilö voi myös antaa luvan yhteydenottoon biopankista, mikäli ilmaantuu jokin lääketieteellinen tutkimus, johon henkilö voisi sopia tutkittavaksi, mutta jota biopankkisuostumus ei kata (Auria Biopankki 2015b). Tällaisia tutkimuksia voivat olla esimerkiksi kliiniset lääketutkimukset.

Projektin toteutettavuusarviota varten suunniteltiin kuuden kuvitteellisen tutkimuksen mukaanotto- ja poissulkukriteerit. Näiden kriteereiden perusteella suoritettiin tietorekisterihaku Auria Biopankin näyte- ja tietorekisteristä ja selvitettiin kuinka moneen henkilöön biopankki voisi olla yhteydessä, ja informoida heitä mahdollisuudesta ottaa osaa kliiniseen lääketutkimukseen. Tämän projektin puitteissa ei lähetetty tällaisia yhteydenottoja. Projektin kuvitteellisten tutkimusten sairaudet (diagnoosit) valittiin niin, että edustettuina oli sekä yleisiä että harvinaisia niin perusterveydenhuollon kuin erikoissairaanhoidon piirissä hoidettavia sairauksia. Nykyiset Auria Biopankin näytteet on kerätty pääasiallisesti sairaalahoidon tai sairaalassa tehtävän toimenpiteen yhteydessä (Auria Biopankki 2016b), joten oli oletettavaa, että perusterveydenhuollossa hoidettavien sairauksien edustus Auria Biopankin näyte- ja tietorekisterissä on suppeampaa verrattuna erikoissairaanhoidossa hoidettaviin sairauksiin. Näin ollen odotuksena oli, että näyte- ja tietorekisterihaun perusteella saadut henkilömäärät ovat sairauden yleisyyteen nähden suhteutettuna suurempia erikoissairaanhoidon piirissä olevissa potilasryhmissä verrattuna perusterveydenhuollossa hoidettaviin.

Projektin toisessa osiossa pohdittiin yhdessä Auria Biopankin henkilökunnan kanssa, minkälaisia eri lähestymistapoja voidaan mahdollisesti käyttää, kun näytteiden luovuttajiin otetaan yhteyttä biopankista liittyen kliinisiin lääketutkimuksiin. Tavoitteena oli luoda toimintamalleja sekä malliyhteydenottokirjeitä, joita voidaan hyödyntää kun tällaisia tilanteita tulee tulevaisuudessa vastaan.

2 KLIININEN LÄÄKETUTKIMUS

Kliininen lääketutkimus on ihmiseen kohdistuva interventiotutkimus, jonka tarkoituksena on selvittää lääkeaineiden farmakodynaamisia sekä farmakokineettisiä ominaisuuksia ihmiselimestössä. Tutkimuslääkkeenä kliinisessä lääketutkimuksessa voidaan käyttää joko jo myyntiluvan saanutta valmistetta, tai lääkekehityksen kliinisessä vaiheessa olevaa lääkeainetta. Tutkimuksesta vastaavana henkilönä voi kliinisessä lääketutkimuksessa toimia lääkäri tai hammaslääkäri, jolla on asianmukainen ammatillinen ja tieteellinen pätevyys. (Fimea 2012.)

Kliinisiä lääketutkimuksia ohjaavat monet lait, asetukset ja ohjeistot. Suomen lainsäädännöstä tärkeimmät kliinistä lääketutkimusta koskevat lait ovat Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta (488/1999) sekä Lääkelaki (395/1987). Kliinistä lääketutkimusta koskevat myös Sosiaali- ja terveysministeriön antamat asetukset lääketieteellisestä tutkimuksesta (986/1999), kliinisistä lääketutkimuksista (841/2010) ja tutkittavalle suoritettavista korvauksista (82/2011). Näiden lisäksi Suomen kansallinen lääkevalvontaviranomainen, Suomen lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Fimea, on antanut määräyksen koskien kliinisiä lääketutkimuksia (Fimea, Määräys 2/2012). Euroopan parlamentti ja Euroopan unionin neuvosto on vuonna 2014 julkaissut lääketutkimusasetuksen (536/2014), joka suurelta osin korvaa kansallisen lainsäädännön koskien kliinistä lääketutkimusta. Asetus tulee voimaan vuoden 2018 alussa ja sen tarkoituksena on yhtenäistää säädöksiä ja toimintatapoja EU:n sisällä niin, että esimerkiksi monikansallisten kliinisten lääketutkimusten suorittaminen helpottuu. (Euroopan Parlamentti ja Neuvosto 2014.) Muita Suomen lakeja, jotka koskevat kliinisen lääketutkimuksen suorittamista ovat muun muassa Henkilötietolaki (523/1999), Laki ihmisen elimien, kudoksien ja solujen lääketieteellisestä käytöstä (101/2001), Laki potilaan asemasta ja oikeuksista (785/1992), Potilasvahinkolaki (585/1986) sekä Laki viranomaisen toiminnan julkisuudesta (621/1999) (Turku CRC 2014b).

Edelleen sovellettavan EU:n lääketutkimusdirektiivin (Euroopan Parlamentti ja Euroopan Unionin Neuvosto 2001), Suomen tutkimuslain ja Fimean määräyksen mukaan kaikki kliiniset lääketutkimukset on suoritettava hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteita (GCP, Good Clinical Practice), sekä Helsingin julistusta noudattaen, lisäksi kaikki kliinisissä lääketutkimuksissa käytettävät lääkevalmisteet on valmistettava hyvän

tuotantotavan (GMP, Good Manufacturing Practice) mukaisesti (Fimea 2012). GCP on ICH:n (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) julkaisema kansainvälinen eettinen ja tieteellinen laatuohjeisto, joka pyrkii takaamaan sen mukaan tehtyjen tutkimusten tulosten luotettavuuden, oikeellisuuden, täsmällisyyden ja jäljitettävyyden (ICH 1996). ICH on kansainvälinen järjestö, jonka pyrkimyksenä on harmonisoida Euroopan, Japanin ja Yhdysvaltojen lääkevalvontaviranomaisten ja lääketeollisuuden toimintatavat, jotta lääkekehitykseen liittyvä ohjeistus ja lainsäädäntö saataisiin yhtenäistettyä. Ohjeistusten ja lainsäädännön yhtenäistäminen nopeuttaa uusien lääkeaineiden myyntiluvan saamista, koska myyntilupaa varten tarvittavat lääketutkimukset on suoritettu niin, että samat tutkimukset kelpaavat jokaisen alueen lääkevalvontaviranomaisille. (ICH 2015.) Helsingin julistus puolestaan sisältää Maailman Lääkäriliiton (WMA, World Medical Association) eettiset periaatteet, joiden tarkoitus on ohjata kaikkea lääketieteellistä tutkimusta. Se on julkaistu vuonna 1964, jonka jälkeen sitä on päivitetty useaan otteeseen WMA:n yleiskokouksissa. (Lääkäriliitto 2013.)

Yksi Fimean tehtävistä on valvoa kliinisiä lääketutkimuksia. Toimeksiantajan tulee tehdä Fimealle ennakoilmoitus suunnitellusta kliinisestä lääketutkimuksesta. (Fimea 2015a.) Fimean tehtävänä on tarkastaa, että ennakoilmoitus täyttää kliinisiä lääketutkimuksia koskevan määräyksen edellyttämät kriteerit (Fimea 2015b). Tutkimussuunnitelmasta tulee saada myös eettisen toimikunnan puoltava lausunto (488/1999 3§). Eettisen toimikunnan tehtävänä on arvioida tutkimuksen eettisyyden lisäksi myös se, että tutkimus aiotaan suorittaa lakien ja asetusten mukaisesti (488/1999 17§). Kliinisen lääketutkimuksen tutkimussuunnitelman eettisen arvion tekee valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta eli Tukija, tai Tukija voi siirtää arviointivastuun sen yliopistollisen sairaanhoitopiirin eettiselle toimikunnalle, jonka alueella tutkimuksesta vastaava henkilö toimii tai jonka alueella tutkimus pääasiassa suoritetaan. (Tukija 2015.) Tutkimuksen saa aloittaa vasta sen jälkeen kun eettinen toimikunta on antanut tutkimussuunnitelmasta puoltavan lausunnon, eikä Fimea ole ilmoittanut esteestä tutkimuksen aloittamiseksi 60 päivän kuluessa ennakoilmoituksen jättämisestä (395/1987 87§).

Kliiniset lääketutkimukset jaotellaan vaiheisiin eli faaseihin riippuen siitä, missä kliinisen lääkekehityksen vaiheessa tutkimus tehdään. Faaseja on neljä, joista kolme ensimmäistä sijoittuu uuden lääkeaineen lääkekehityksessä ajalle ennen myyntiluvan myöntämistä. Faasin 1 tutkimuksissa uutta lääkeainetta annetaan ensimmäistä kertaa

ihmisille, usein terveille vapaaehtoisille, ja päätavoitteena on selvittää lääkeaineen turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa. Ensimmäistä kertaa uutta lääkeainetta ihmisille annettaessa annokset ovat pieniä ja annoskoon nostaminen tulee tehdä maltillisesti. Myös myöhemmät farmakokinetiikan ja turvallisuuden tutkimukset ovat faasin 1 tutkimuksia. Toisen faasin tutkimukset tehdään yleensä valikoiduilla potilailla, jotta voidaan selvittää lääkeaineen tehoa, turvallisuutta ja annostusta. Faasin 2 tutkimus voi olla myös jo myyntiluvan saaneella lääkkeellä tehtävä tutkimus, kun halutaan esimerkiksi laajentaa lääkeaineen käyttöindikaatiota. Ensimmäisten faasien tutkittavien määrät ovat kymmenistä satoihin, kolmannessa faasissa tutkittavia tarvitaan jo tuhansia, joten faasin 3 tutkimukset ovat yleensä kansainvälisiä monikeskustutkimuksia. Faasin 3 tutkimuksissa on tavoitteena todistaa lääkeaineen teho verrattuna jo markkinoilla oleviin saman indikaation lääkeaineisiin sekä havaita sen yleisimmät haittavaikutukset. Neljännen faasin tarkoituksena on selvittää myyntiluvan saaneen lääkeaineen turvallisuutta laajassa potilaskäytössä, nämä tutkimukset tehdään myyntiluvassa määritetyillä hoitoindikaation potilailla ja annoksilla. (Salonen 2014, ICH 1997, Turku CRC 2014a.)

2.1 Kliininen lääketutkimus Suomessa

Kliinisiä lääketutkimuksia on tehty Suomessa pitkään ja niillä on tärkeä merkitys Suomen tieteellisen osaamisen kannalta. Kliinisiä lääketutkimuksia tehdään niin lääketeollisuuden kuin akateemisten tutkijoiden toimesta. (Lääketeollisuus Ry 2015.) Kuitenkin Suomessa tehtyjen kliinisten lääketutkimusten määrä on laskenut viimeisen kymmenen vuoden aikana lähes puolella aina vuoteen 2014 asti. Fimea julkaisee vuosittain tilastot Suomessa tehdyistä kliinisistä lääketutkimuksista. Vuonna 2014 Fimealle tehtiin 128 ilmoitusta suoritettavista kliinisistä lääketutkimuksista kun vielä vuonna 2004 ilmoitus tehtiin 293 tutkimuksesta. Vuonna 2014 kliinisistä lääketutkimuksista 72 % tehtiin lääkeyritysten toimeksiantamina sekä rahoittamina. Lähes puolet (46 %) oli faasin 3 tutkimuksia. Tutkimuslääkkeinä käytetyistä valmisteista 45 %:lla oli myyntilupa. Myyntiluvallisia lääkkeitä käytettiin faasin 4 tutkimusten lisäksi muun muassa muiden faasien tutkimuksissa vertailuvalmisteina ja tutkijalähtöisissä hankkeissa. 35 % tutkimuslääkkeistä oli syöpälääkkeitä tai immunomoduloivia lääkeaineita, toiseksi eniten eli 18 % oli hermostoon vaikuttavia lääkeaineita. (Fimea 2015b.) Vuoden 2015 aikana eniten kliinisiä lääketutkimuksia tehtiin syöpälääkkeillä (41 %), joihin osallistui 11 % kaikista kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneista henkilöistä. Puolestaan sydän- ja verisuonitautien kliinisten lääketutkimusten osuus oli

13 %, mutta potilasmäärät vastasivat 35 % kaikista klinisiin lääketutkimuksiin osallistuneista henkilöistä. Kun rokotetutkimuksia ei oteta huomioon, eniten tutkittavia on ollut sydän- ja verisuonitautien klinisissä lääketutkimuksissa. (Lääketeollisuus Ry 2016.) Vuonna 2015 klinisten lääketutkimusten määrä kasvoi selvästi edelliseen vuoteen verrattuna. Fimea sai yhteensä 184 ilmoitusta Suomessa tehtävästä klinisestä lääketutkimuksesta, 44 % enemmän kuin vuonna 2014. (Fimea 2016.)

2.2 Tutkittavien rekrytointi klinisiin lääketutkimuksiin

Tutkittavien rekrytointi klinisiin lääketutkimuksiin voi olla haastavaa ja hidasta. Halutunlaisten tutkittavien löytäminen mukaanotto- ja poissulkukriteereiden perusteella vaatii riittävästi aikaa. (Dowling et al. 2012.) Yksi merkittävä ongelma klinisten lääketutkimusten tutkittavien rekrytoinnissa on se, ettei siihen osata varata riittävästi resursseja. Tutkijat helposti aliarvioivat ajan, joka tarvitaan halutun tutkittavien määrän rekrytoimiseksi sekä yliarvioivat kriteerit täyttävien henkilöiden määrän ja henkilöiden halukkuuden osallistua tutkimukseen. Liian pieni tutkittavien lukumäärä heikentää tutkimuksen laatua ja tilastollista voimaa. Rekrytointiin käytettävän ajan tai resurssien lisääminen aiheuttaa lisäkuustannuksia. (McDonald et al. 2006, Sully, Julious & Nicholl 2013.)

Tutkittavien rekrytoinnista klinisiin lääketutkimuksiin säädetään laissa lääketieteellisestä tutkimuksesta (488/1999). Myös Helsingin julistuksesta löytyy eettisiä ohjeita tutkittavien rekrytointiin liittyen (Lääkäriliitto 2013), ja Tukija on julkaissut oman ohjeen tutkittavien rekrytoimisen yleisistä periaatteista koskien lääketieteellisiä tutkimuksia (Tukija 2012).

Klinisiä lääketutkimuksia ei voida tehdä ilman vapaaehtoisia tutkittavia henkilöitä. Kliiniseen lääketutkimukseen osallistuvan tutkittavan henkilön tulee olla vapaaehtoinen ja allekirjoittaa tietoisien suostumuksen lomake. Jos tutkittava ei kykene allekirjoittamaan lomaketta, voi hän antaa suostumuksensa myös suullisesti yhden tutkimuksesta riippumattoman todistajan ollessa läsnä. Tämän todistajan tulee vahvistaa tutkittavan antama suullinen suostumus allekirjoituksellaan. Tietoisien suostumuksen antamiseen kykenemätön henkilö, esimerkiksi lapsi tai vajaakykyinen aikuinen, voi osallistua kliiniseen lääketutkimukseen vain, jos suostumus hänen osallistumiselleen saadaan kirjallisena hänen lähiomaiseltaan tai lailliselta edustajaltaan. Lähiomaisen tai laillisen edustajan antaman suostumuksen tulee olla

tutkittavan tiedossa olevan tai oletetun tahdon mukainen. Ennen suostumuksen antamista on tutkimuksen luonne, merkitys, seuraukset ja riskit selvitettävä tutkittavalle tai hänen edustajalleen ymmärrettävästi. Tutkittavalle on myös kerrottava, että suostumuksen voi peruuttaa milloin vain, myös ilman perusteluja peruuttamiselle. Kesken tutkimuksen suostumuksen peruuttaneen tutkittavan tietoja saa käyttää tutkimustulosten arvioinnissa, jos tällaisesta menettelytavasta on kerrottu tutkittavalle ennen suostumuksen antamista. Ennen lopullisen suostumuksen antamista on tutkittavalla oltava riittävästi aikaa tehdä päätös osallistumisestaan tutkimukseen. (488/1999 6§, Euroopan Parlamentti ja Neuvosto 2014, 29 artikla.)

Rahallinen korvaus ei saa olla liian voimakas houkutin tutkimukseen osallistumiselle. Tutkittavalle ei tutkimuslain mukaan saa maksaa palkkiota tutkimukseen osallistumisesta, mutta hänelle voidaan suorittaa korvaus aiheutuneista haitoista, kustannuksista ja ansionmenetyksestä (488/1999 21§). Suoritettavan korvauksen suuruus perustuu Sosiaali- ja terveysministeriön asetukseen tutkittavalle suoritettavista korvauksista 82/2011. Haittakorvaus voidaan suorittaa tutkimuksesta, josta ei ole suoranaista hyötyä tutkittavan terveydelle. Sen suuruus riippuu tutkimuksen aiheuttamasta rasituksesta, epämukavuudesta sekä jokapäiväisten toimintojen rajoittumisesta. (82/2011.)

2.2.1 Rekryointimenettelyt

Rekryointimenetelmän valinta vaikuttaa siihen, kuinka hyvin tutkimus saavuttaa rekryointitavoitteensa. Tutkittavien rekryointi klinisiin lääketutkimuksiin voi olla haastavaa. McDonald ym. tekivät tutkimuksen, jonka avulla kartoitettiin satunnaistettujen kontrolloitujen monikeskustutkimusten rekryointitavoitteisiin pääsyä suunnitellun ajan puitteissa. Tulosten perusteella vain 31 % 122 tutkimuksesta saavutti rekryointitavoitteensa ennalta arvioidussa ajassa ja 45 %:ssa ei päästy edes 80 %:iin tutkittavien rekryointitavoitteesta suunnitellussa aikataulussa. 42 tutkimuksessa rekryointitavoitetta muutettiin ja muutoksen jälkeenkin vain 19 (45 %) saavutti uuden tavoitteen. Kaikista tutkimuksista 9 %:ssa rekryointi keskeytettiin kokonaan huonon rekryointitahdin vuoksi. (McDonald et al. 2006.)

Kliinisen lääketutkimuksen tutkimussuunnitelmassa on kuvattava tarkasti, minkälaisia rekryointimenetelmiä aiotaan käyttää sekä tutkimuksen mukaanotto- ja poissulkukriteerit. Eettinen toimikunta arvioi käytettävät menetelmät lausunnossaan.

Tutkittavia voidaan rekrytoida esimerkiksi mainostamalla lehdissä tai netissä, potilasjärjestöjen kautta sekä terveydenhuollon yksiköissä julisteiden tai esitteiden avulla. Tutkija voi myös etsiä sopivia tutkittavia omista potilaistaan tai potilaisiin voidaan olla yhteydessä heitä hoitavan lääkärin kautta. (Tukija 2012.)

Tutkimussuunnitelmassa tulee olla myös tieto tutkimukseen rekrytoitavien tutkittavien lukumäärästä. Sekä eettiseltä että taloudelliselta kannalta ajateltuna tutkittavia ei saisi olla liikaa eikä liian vähän. Optimaalisen otoskoon arviointi on tärkeää, jotta voidaan varmistaa tulosten tilastollisten analyysien riittävä voima, ja täten siis tulosten perusteella tehtävien johtopäätösten luotettavuus. (Röhrig et al. 2010.) Jos tutkimus on monikeskustutkimus, voidaan siinä käyttää ns. kilpailevaa rekrytointia. Tällöin rekrytointi keskeytetään, kun haluttu määrä tutkittavia on saatu rekrytoitua tutkimukseen, riippumatta siitä, ovatko rekrytointitavoitteet täyttyneet yksittäisen tutkimuskeskuksen osalta. (Turku CRC 2016.)

2.2.2 Mukaanotto- ja poissulkukriteerit

Mukaanotto- ja poissulkukriteereillä on iso vaikutus tutkimuksen tulosten yleistettävyyteen. Kliinisiä lääketutkimuksia varten laaditaan mukaanotto- ja poissulkukriteerit, joiden perusteella tutkittavat valitaan osallistujiksi tutkimukseen. Tutkittavien tulee täyttää tutkimussuunnitelman mukaiset mukaanottokriteerit eikä heillä saa olla osallistumista estäviä ominaisuuksia, jotka on määritelty tutkimussuunnitelman poissulkukriteereissä. Liian tiukkojen kriteereiden määrittäminen voi tuottaa ongelmia löytää haluttu määrä tutkittavia suunnitellussa ajassa. (Hulley, Newman & Cummings 2013.)

Kliinisissä lääketutkimuksissa mukaanotto- ja poissulkukriteerien tarkoituksena on määritellä tutkittavien joukko, jossa tutkimuksen tavoitteet voidaan todennäköisimmin saavuttaa turvallisesti ja luotettavasti. Usein on eduksi, että tutkittavien joukko on mahdollisimman homogeeninen, tutkimus voidaan tällöin toteuttaa pienemmällä määrällä tutkittavia, jolloin tutkimuksen suorittaminen on taloudellisempaa. (Van Spall et al. 2007.)

Kliinisissä lääketutkimuksissa on yleensä useita poissulkukriteereitä. Kovin laajat poissulkukriteerit voivat vaikuttaa heikentävästi tutkimustulosten yleistettävyyteen, joten

tutkijoiden tulisikin aina pohtia jokaisen kriteerin tärkeyttä ja perusteltavuutta. Poissulkukriteereistä löytyvät usein muun muassa naissukupuoleen liittyvät tilat, kuten raskaus tai imettäminen, monet sairaudet ja muut lääkitykset. Van Spall ym. tekemän tutkimuksen perusteella läheskään aina edellä mainittujen poissulkukriteerien käyttö ei ole tarpeeksi hyvin perusteltua. (Van Spall et al. 2007.) Tutkimus, jonka tutkittavat on valittu tiukoin kriteerein, ei välttämättä palvele tarkoitustaan. Tutkimusten perusteella vain murto-osa esimerkiksi Alzheimerin taudin potilaista tai sydämen vajaatoimintaa sairastavista täyttää näiden tautien lääkehoitoja tutkineiden kliinisten lääketutkimusten valintakriteereitä (Masoudi et al. 2003, Schneider et al. 1997). Eräässä tutkimuksessa havaittiin selkeä ikäero dementiaa sairastavien potilaiden ja sen tutkimuksiin hyväksyttävien tutkittavien välillä. Tutkimuksen mukaan dementiaa sairastavien potilaiden keski-ikä väestössä on noin 83 vuotta kun taas julkaistujen dementiaa tutkivien kliinisten tutkimusten tutkittavien keski-ikä oli vain noin 75 vuotta, mistä seuraa, että alle 70-vuotiaat olivat yliedustettuina ja yli 80-vuotiaat selvästi aliedustettuina dementian kliinisissä tutkimuksissa. (Schoenmaker, Van Gool 2004.)

3 BIOPANKKITOIMINTA

Suomen lainsäädännön mukaan biopankki on yksikkö, johon on kerätty ihmisperäisiä näytteitä sekä niihin liitettyä terveystietoa näytteen antajasta. Näitä biopankkien näyte- ja tietorekistereitä on tarkoitus käyttää hyväksi biopankkitutkimuksissa, joiden avulla voidaan edistää terveyttä, ymmärtää tautimekanismeja tai kehittää terveyden- ja sairaanhoidossa käytettäviä tuotteita tai hoitokäytäntöjä. (688/2012 3§.)

Biopankkitutkimuksilta odotetaan paljon. Valtavat näytemäärät yhdistettyinä muun muassa terveystietoihin avaa uusia mahdollisuuksia biolääketieteelliselle tutkimukselle. (Saha, Hurlbut 2011.) Erityisesti suomalaisilla biopankeilla koetaan olevan hyvät lähtökohdat biopankkitutkimuksia varten. Muun muassa kattava julkinen terveydenhuolto, sähköiset potilastietojärjestelmät ja yksilöllinen sosiaaliturvatunnus ovat erityisvahvuuksia, joiden hyödyntämisen biopankkitutkimuksia varten biopankkilaki mahdollistaa. (Carpén, Launis 2014.)

Suomeen biopankkeja on voitu perustaa biopankkilain (688/2012) astuttua voimaan 1. syyskuuta 2013. Samaan aikaan voimaan astuivat myös asetukset biopankin suostumusasiakirjasta (643/2013) sekä biopankin tiedonannosta (649/2013). (BBMRI Suomi 2015). Laki pyrkii takaamaan toiminnan ammattimaisuuden sekä sen valvonnan ja turvaamaan luovuttajan oikeudet (Carpén, Launis 2014). Lain myötä edellytykset biopankkitutkimuksille ovat parantuneet. Se esimerkiksi mahdollistaa näytteiden ja niihin liitetyn tiedon käyttämisen useissa ennalta määrittämättömissä tutkimuksissa yhden suostumuksen perusteella. (Soini 2013.)

Suomessa biopankin voi perustaa vain sellainen yksityinen tai julkinen taho, jolla on edellytykset biopankkilain mukaiseen toimintaan. Biopankin vastaavaksi henkilöksi on nimettävä henkilö, jolla on riittävä tieteellinen pätevyys sekä käytännön kokemus tehtävää varten. Vastaavan henkilön pätevyyden arvioi sosiaali- ja terveydenhuollon lupa- ja valvontaviranomainen Valvira, joka myös valvoo ja ohjaa biopankkitoimintaa Suomessa. Valvira myös ylläpitää julkista biopankkirekisteriä Suomessa toimivista biopankeista. Rekisteri sisältää tiedot biopankin ylläpitäjästä, toiminnasta vastaavasta henkilöstä, näytemäärät, näytteiden saannin edellytykset sekä biopankin tutkimusalueet. Jokainen Suomessa toimiva biopankki on määrittänyt tutkimusalueet, jotka kattaviin tutkimuksiin ne pääasiassa antavat näytteitään käytettäviksi. Biopankin

perustamisen edellytys on puoltava lausunto valtakunnalliselta lääketieteelliseltä tutkimuseettiselta toimikunnalta (Tukija). Ennen toiminnan aloittamista on Valviralle tehtävä ilmoitus, jotta biopankki saadaan lisättyä biopankkirekisteriin. Tällä hetkellä Suomessa on yhdeksän toimiluvan saanut biopankkia: Auria Biopankki, THL Biopankki, Helsingin Urologinen Biopankki, Suomen Hematologinen Rekisteri ja Biopankki FHRB, Academic Medical Center Helsinki AMCH Biopankki, Pohjois-Suomen Biopankki Borealis, Tampereen Biopankki, Itä-Suomen Biopankki ja Keski-Suomen Biopankki. Suurin osa toimiluvan saaneista biopankeista on yliopistosairaaloiden, sairaanhoitopiirien ja yliopistojen ylläpitämiä. (Valvira 2013.) THL Biopankin toiminta poikkeaa muista biopankeista siten, että sen toiminta on lakisääteistä, ja pyrkimyksenä on koota laaja väestöpohjainen näytekokoelma (THL 2015).

Suomeen perustettavien biopankkien lukumäärä ei ehkä enää kasva nykyisestä yhdeksästä. Tämä johtuu siitä, että vuoden 2015 lopulla Suomen nykyiset biopankit asettivat tavoitteeksi yhden kansallisen biopankin muodostamisen. Tällä hetkellä suunnitelmissa on jo Auria Biopankin ja Tampereen Biopankin yhdistyminen sekä Helsingin AMCH Biopankin ja Helsingin Urologisen Biopankin yhdistyminen. (Heino 2015.)

3.1 Biopankkisuostumus

Henkilön, joka haluaa luovuttaa näytteensä biopankkiin ja biopankkitutkimusten käytettäväksi, on annettava siihen kirjallinen suostumus. Biopankkisuostumus sisältää luvan liittää näytteisiin henkilötietoja sekä muita rekisteritietoja, joita voivat olla esimerkiksi potilasrekistereistä löytyvät tiedot kuten diagnoosit. Näytteen luovuttaminen biopankkiin perustuu tietoiseen suostumukseen ja on täysin vapaaehtoista. Henkilölle on ennen suostumuksen antamista annettava kirjallinen selvitys siitä, mitä suostumus kattaa. Selvityksen tulee olla selkokielen ja siinä on mainittava suostumuksen vapaaehtoisuus sekä se, että suostumuksen voi halutessaan peruuttaa. (688/2012 11§.) Valtioneuvoston asetus biopankin suostumusasiakirjasta säättää suostumusasiakirjan sisällöstä sekä sen käsittelemisestä (643/2013). Suostumus on aina biopankkikohtainen (Soini 2013).

Biopankkilain 12§ mukaan suostumuksen voi myöhemmin halutessaan peruuttaa. Ilmoitus suostumuksen peruuttamisesta on toimitettava kirjallisena biopankista

vastaavalle henkilölle. Suostumuksen peruuttamisen jälkeen ei henkilön näytteitä eikä niihin liittyviä tietoa saa enää luovuttaa uusiin biopankkitutkimuksiin. Ennen peruuttamista näytteiden ja niihin liitettyjen tietojen avulla saavutettuja tutkimustuloksia saa käyttää vielä peruutuksen jälkeen biopankkilain sallimissa rajoissa. (688/2012 12§.)

Näytteen luovuttamisesta biopankkiin ei aiheudu luovuttajalle ylimääräistä haittaa, sillä biopankkinäytteitä kerätään tavanomaisten terveydenhuollon toimenpiteiden tai lääketieteellisten tutkimusten yhteydessä (Auria Biopankki 2015a). Biopankkisuostumuksessa henkilö voi näytteen käsittelyn ja tietojen keräämisen lisäksi antaa luvan yhteydenottoon lisänäytteiden antamiseksi tai sellaiseen tutkimukseen osallistumisen halukkuuden tiedustelemiseksi, jota biopankkisuostumus ei kata (Auria Biopankki 2015b). Tällaisia tutkimuksia voivat olla esimerkiksi kliiniset lääketutkimukset. Biopankkisuostumuksen antaneella henkilöllä on myös mahdollisuus ilmoittaa halukkuutensa saada tietoa, jos hänen terveydentilastaan tehdään jokin kliinisesti merkittävä havainto biopankkitutkimuksen avulla (643/2013 1§).

Tieto biopankkien olemassaolosta ei ole vielä saavuttanut kaikkia suomalaisia. Vuoden 2013 tiedebarometrin mukaan 25 % suomalaisista ei ollut kuullutkaan biopankeista, kun taas 33 % kertoi tutustuneensa biopankkeihin tarkemminkin. Loput olivat kyllä huomanneet uutisointia biopankeista, mutta eivät olleet perehtyneet asiaan. (Tieteen tiedotus ry 2013, 26.) Snell ja Tupasela ovat kartoittaneet suomalaisten suhtautumista biopankkeihin kyselytutkimuksen avulla. Tutkimuksen mukaan suomalaisten suhtautuminen biopankkeihin oli pääosin positiivista vaikka huolenaiheitakin löytyi. Huolta kansalaisten keskuudessa herättivät muun muassa tietoturva sekä biopankkien kaupallinen toiminta esimerkiksi lääkeyritysten kanssa. (Snell, Tupasela 2012.)

3.2 Biopankkien näytekokoelmat

Suomen biopankkien näytteet koostuvat uusista ja vanhoista näytteistä. Biopankkien näytekokoelmat sisältävät monenlaisia näytteitä, esimerkiksi kudospaloja, verta ja sen ainesosia tai eristettyä DNA:ta. Ns. vanhoja näytteitä ovat sellaiset näytteet, jotka on kerätty ennen biopankkilain voimaantuloa ja siirretty biopankin kokoelmiin lain voimaantulon jälkeen. Tällaisia näytteitä ovat esimerkiksi sairaaloiden patologian yksiköiden kudospäytekokoelmat ja kohorttitutkimusten seeruminäytekokoelmat. (Auria Biopankki 2015a.) Biopankkilain 13§ mukaan vanhat näytteet saa siirtää biopankin

kokoelmiin jos alueellinen eettinen toimikunta ei sitä vastusta. Ennen kuin näytteet saa siirtää biopankin kokoelmiin, tulee näytteet antaneille henkilöille tiedottaa tulevasta siirrosta, jotta he voivat halutessaan kieltää omien näytteidensä siirron. Jos siirrettävät kokoelmat ovat iältään vanhoja, tai niin suuria, että vaatisi kohtuuttomasti työtä hankkia jokaisen näytteenantajan yhteystiedot henkilökohtaista tiedonantoa varten, tulee tällöin siirtoa koskeva tiedote julkaista virallisessa lehdessä, julkisessa tietoverkossa sekä päivälehdessä. (688/2012.) Sosiaali- ja terveysministeriö on antanut asetuksen biopankin tiedonannosta, se sisältää tarkemmat määräykset tiedonantoa varten (649/2013). Ns. uudet näytteet on kerätty suoraan biopankin kokoelmiin ja jokaiselta näytteen luovuttajalta on saatu tätä varten biopankkisuostumus (BBMRI Suomi 2015).

Biopankkilaki velvoittaa biopankkeja laatimaan kirjalliset toimintaohjeet muun muassa näytteiden käsittelyä varten (688/2012 7§). Tämän tarkoituksena on pyrkiä näytteiden laadun yhdenmukaisuuteen. Näytteet ovat biopankin omaisuutta, mutta ne on tarkoitettu tutkimuskäyttöön. Biopankki voi vain erityistapauksissa kieltäytyä luovuttamasta näytteitään tutkijalle. Yksi biopankkitoiminnan ydinajatus on se, että näyte kasvaa biopankissa korkoa. Tämä tarkoittaa sitä, että tutkijoiden on palautettava biopankkitutkimustensa tulokset biopankille, jossa tiedot liitetään osaksi näyte- ja tietorekisteriä. (Forsberg, Soini 2014.)

Kaikki näytteet, jotka luovutetaan biopankkitutkimuksia varten, toimitetaan tutkivalle taholle koodattuina niin, ettei tutkimusta suorittavalla taholla ole pääsyä henkilön tunnistetietoihin. Vain tietyissä poikkeustapauksissa biopankki voi luovuttaa näytteen henkilötunnisteellisenä, mutta tällöin näytteenantajalta on kysyttävä erillinen lupa tietojen luovutusta varten. Biopankki saa luovuttaa näytteitään vain sellaisiin tutkimuksiin, jotka vastaavat ko. biopankin ennalta määrittämää tutkimusaluetta. (688/2012 26§.) Näytteitä luovutetaan vain korkeatasoista terveystieteellistä tutkimusta tai tuotekehitystä varten ja luovutuksesta tehdään aina kirjallinen luovutussopimus (Auria Biopankki 2015a). Biopankkilain mukaisesti näytteitä voidaan käyttää ainoastaan tutkimustarkoituksiin. Lain 19§ mukaan biopankin näyte- ja tietorekisteriä ei saa käyttää hyväksi rikosten tutkimisessa eikä esimerkiksi henkilön työkyvyn arvioimiseksi (688/2012 19§).

3.3 Auria Biopankki

Turussa toimiva Auria Biopankki on ensimmäinen Suomessa toimiluvan saanut kliininen biopankki. Sen ovat perustaneet Turun yliopisto ja Varsinais-Suomen (VSSHP), Satakunnan (SATSHP) sekä Vaasan sairaanhoitopiirit (VSHP). (Auria Biopankki 2015c.) Auria Biopankin tutkimusalueisiin kuuluvat erityisesti verenkierto-, aineenvaihdunta-, syöpä- sekä neurologiset sairaudet (Valvira 2015).

Suurin osa Auria Biopankin näytteistä on parafiiniin valettuja kudoksenäytteitä, joita on kerätty Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS) vuodesta 1930 lähtien. Nämä näytteet on siirretty vanhoina näyteinä Auria Biopankin näytekokoelmiin biopankkilain voimaantulon jälkeen. Auria Biopankin kokoelmiin on siirretty vanhoina näyteinä myös noin 7000 seeruminäytettä, jotka on kerätty TYKS:ssä vuosina 1996 ja 1997 PSA-verikokeessa käyneiltä miehiltä. Kaikilta biopankkisuostumuksen allekirjoittaneilta henkilöiltä pyritään tulevien laboratoriokäyntien yhteydessä ottamaan verinäyte, josta taltioidaan plasma ja valkosolut mahdollisia biopankkitutkimuksia varten. (Auria Biopankki 2015d.) Näitä uusia näytteitä on tätä kirjoitettaessa noin 2000 kpl (Auria Biopankki 2016c).

Biopankkilain mukaan biopankin on pidettävä yllä näyte- ja tietorekisteriä (688/2012 21§). Tämä rekisteri sisältää näytteisiin liittyvät keskeiset tiedot. Näyte- ja tietorekisterissä olevien näytteiden ja tietojen henkilötunnistetiedot on korvattu koodilla, joka on yhdistettävissä luovuttaneeseen henkilöön koodirekisterin avulla. Ainoastaan biopankin henkilökunnalla on pääsy näyte-, tieto- ja koodirekistereihin. Auria Biopankin näyte- ja tietorekisteriselosteen mukaan näytteisiin on liitetty neljän tyyppistä tietoa: yleistä tietoa, näytteeseen tai sen tekniseen tallenteeseen liittyvää tietoa, näytteen luovuttajan terveystietoja sekä näytteeseen liittyvää tutkimustietoa. Yleistä tietoa ovat näytteen antajaan liittyvät perustiedot kuten sukupuoli ja syntymäaika. Näytteeseen tai sen tekniseen tallenteeseen liittyvä tieto sisältää esimerkiksi näytteenoton ajankohdan ja näytteen diagnostiset tiedot. Näytteen luovuttajan terveystietoja ovat muun muassa diagnoosit, laboratoriomittausten tulokset ja lääkitystiedot aikaleimoineen. Tutkimustieto on biopankkitutkimusten tuottamia tutkimustuloksia, jotka on liitetty näytteeseen. (Auria Biopankki 2014.)

Maaliskuun 2016 loppuun mennessä Auria Biopankille on annettu 10881 biopankkisuostumusta. Vain 40 henkilöä on kieltänyt näytteidensä siirron biopankkiin. Suostumuksensa antaneista 99 % halusi saada tiedon, jos hänen näytteestään

saadaan jokin kliinisesti merkittävä löydös, ja lähes 90 % antaa luvan myöhempään yhteydenottoon sellaista tutkimusta varten, johon henkilö saattaisi olla sopiva osallistujaksi, mutta jota biopankkisuostumus ei kata. Maaliskuun 2016 loppuun mennessä oli Auria Biopankissa näytteitä noin 183 000 eri henkilöstä; yhdestä henkilöstä voi olla useampia näytteitä. (Auria Biopankki 2016c.)

3.4 Biopankit ja lääketieteellisyys

Biopankkeja voidaan hyödyntää lääkekehityksen vaiheissa ja biopankeista uskotaan olevan apua myös henkilökohtaisen lääketieteen (personalized medicine) saralla. Biopankkien näytekokoelmat voivat muun muassa mahdollistaa lääkekehityksen kannalta hyödyllisten biomarkkereiden löytämisen ja tutkimisen. (Hewitt 2011.) Henkilökohtaisella lääketieteellä tarkoitetaan henkilöiden ominaisuuksien ja heidän sairautensa määrittelemistä molekyylitasolla, mikä saattaa mahdollistaa hoitovasteiden arvioinnin jo ennakoita ja voi näin ollen parantaa hoitojen tehokkuutta sekä vähentää niiden haittavaikutuksia. Kliinisissä lääketutkimuksissa tarvitaan suuri määrä tutkittavia henkilöitä, jos tutkitaan lääkettä heterogeenisen potilasryhmän hoitoon. Tällöin tutkittavia tarvitaan paljon, jotta tuloksista voidaan tehdä tilastollisesti merkitseviä johtopäätöksiä. Henkilökohtaisen lääketieteen kehittyessä kliinisiä lääketutkimuksia voidaan räätälöidä entistä paremmin vastaamaan kunkin kohderyhmän ominaisuuksia. (Kallioniemi, Pitkänen & Knowles 2010.)

Näytteiden lisäksi biopankit sisältävät terveyttä ja sairauksia ja niiden hoitoa koskevia tietoja niistä henkilöistä, joiden näytteitä on biopankissa. Osallistujien rekrytointi kliinisiin tutkimuksiin voisi hyötyä näistä tiedoista, jos niiden avulla voitaisiin tehdä haluttuihin potilasryhmiin kohdennettua rekrytointia. Sairaaloitten potilastietokantojen käytöstä tutkittavien rekrytoinnissa on tehty selvityksiä, joiden mukaan tutkittavien rekrytointi niiden välityksellä paransi rekrytoinnin tuottavuutta (Dugas et al. 2008, Embi et al. 2005).

Vuonna 2015 Auria Biopankki ilmoitti aloittaneensa tutkimusyhteistyön lääkeyritys Bayer Pharmedan kanssa tavoitteena entistä tehokkaampien syöpähoitojen kehittäminen (Auria Biopankki 2016a). Auria Biopankki on solminut myös Hoffmann-La Roche yrityksen kanssa yhteistyösopimuksen, jonka myötä Hoffmann-La Rochella on mahdollisuus käyttää Auria Biopankin kudosnäytteitä lääkekehityksessä sekä diagnostisten testien kehittämisessä. (Auria Biopankki 2016d.) Myös muut biopankit

ovat aloittaneet yhteistyön kansainvälisten lääkeyritysten kanssa. AstraZeneca ilmoitti huhtikuussa 2016 aloittaneensa laajan genomitietoon perustuvan yhteistyöhankkeen, jossa mukana ovat muun muassa THL Biopankki, Helsingin yliopisto sekä Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM, Institute for Molecular Medicine Finland). (FIMM 2016.)

3.5 Eettisiä näkökohtia

Biopankkilain valmistelussa on pyritty mahdollisimman hyvin huomioimaan toiminnan eettisyys niin biopankin, tutkijoiden kuin näytteiden antajienkin näkökulmista. Erityistä huomiota on kiinnitetty henkilöiden itsemääräämisoikeuden toteutumiseen. Julkisesti valvotulla biopankkitoiminnalla pyritään varmistamaan biopankkisuostumuksen antaneiden henkilöiden itsemääräämisoikeutta ja suojaa. (BBMRI Suomi 2015). Forsbergin & Soinin mukaan Suomen biopankkilaki on maailmanlaajuisestikin katsottuna varsin edistyksellinen (Forsberg, Soini 2014).

Yhtenä biopankkien eettisenä ongelmana pidetään biopankkisuostumuksen laaja-alaisuutta. Henkilöltä pyydetään suostumusta hänen näytteidensä ja tietojensa käytölle tutkimuksiin, joiden sisällöstä hänelle ei voida antaa täydellistä selvitystä. Biopankkilain mukaan suomalaiset biopankit eivät saa luovuttaa näytteitään muihin kuin korkeatasoisiin ja biopankin ennalta määrittelemiä tutkimusalueita vastaaviin terveystieteellisiin tutkimuksiin (688/2012 26§, Auria Biopankki 2015a), mikä osaltaan ehkäissee näytteiden ja tietojen päätymistä epäeettisiin käyttötarkoituksiin. Jokaisen biopankkisuostumuksen allekirjoittavan tulisikin pohtia hyväksyykö hän ko. biopankin ennalta määritellyt tutkimusalueet. Jos näin ei ole, ei biopankkisuostumusta kyseiseen biopankkiin kannata tehdä.

Myös biopankkiin näytteitään luovuttaneiden mahdollisuus saada tietoa siitä, minkälaisissa tutkimuksissa heidän näytteitä on käytetty, on herättänyt kysymyksiä toiminnan eettisyydestä. Pitäisikö luovuttajille aktiivisesti ilmoittaa siitä, että heidän näytteitään on käytetty biopankkitutkimuksissa, vai riittääkö se, että henkilö voi oman mielenkiinnon mukaan selvittää asian? Saha & Hurlbut ovat artikkelissaan pohtineet voisiko tietoturvattu internet-sivusto, jonka kautta biopankkiin rekisteröitynyt henkilö voi saada tietoa tutkimuksista, joihin hänen näytettään on käytetty, olla mahdollisuus tämän ongelman ratkaisemiseksi (Saha, Hurlbut 2011). Auria Biopankki onkin kehittämässä erityistä biopankkitili-palvelua, jonka avulla Auralle biopankkisuostumuksen antanut henkilö voisi seurata näytteidensä käyttöä

biopankkitutkimuksissa. Tilin kautta löytyisi tieto biopankkitutkimuksista, joihin näytteitä on käytetty, sekä tutkimusten tuloksia. (Auria Biopankki 2016e.)

4 PROJEKTIN TAVOITTEET

Tämän projektin tarkoituksena oli selvittää, miten Auria Biopankin näyte- ja tietorekisteriä voitaisiin hyödyntää tutkittavien rekrytoimiseksi klinisiin lääketutkimuksiin. Projektin avulla oli tarkoitus vastata seuraaviin tutkimuskysymyksiin:

1. Miten biopankkien näyte- ja tietorekistereitä voidaan hyödyntää tutkittavien rekrytoinnissa klinisiin lääketutkimuksiin?
2. Minkälaisia rajoituksia biopankkien näyte- ja tietorekisterit asettavat tutkittavien rekrytoinnille klinisiin lääketutkimuksiin niiden avulla?
3. Mitä seikkoja tulee ottaa huomioon mahdolliseen yhteydenottoon liittyen?

Projekti toteutettiin tietorekisterihaun avulla, jonka tarkoituksena oli saada selville kuinka monta kuvitteelliset mukaanotto- ja poissulkukriteerit täyttävää henkilöä Auria Biopankin näyte- ja tietorekisterissä on, ja kuinka monta heistä on mahdollista tavoittaa biopankin kautta. Tämän lisäksi luotiin alustavia toimintamalleja sille, miten tutkimuksesta informointi biopankin välityksellä tapahtuu toimeksiannosta henkilöiden yhteydenottoon asti. Yhteistyössä biopankin henkilökunnan kanssa suunniteltiin myös yhteydenottokirjeet, joiden avulla voidaan ottaa yhteyttä tietorekisterihaussa löytyneisiin henkilöihin, varsinaista yhteydenottoa ei toteutettu tämän projektin puitteissa. Projekti tehtiin yhteistyössä Turussa toimivan Auria Biopankin kanssa.

Biopankkien välityksellä tapahtuvan tutkittavien rekrytoinnin etuna on muun muassa rekrytoinnin kohdentaminen haluttuun kohdejoukkoon esimerkiksi tietyn diagnoosin mukaan. Vaikka biopankkien näyte- ja tietorekistereihin on kerättyä paljon tietoa, eivät kaikki tiedot ole helposti käytettävissä muodossa. Projektin avulla pyrittiin myös selvittämään minkälaisia rajoituksia näyte- ja tietorekisterit asettavat mukaanotto- ja poissulkukriteereille.

5 PROJEKTIN SUORITUS

Projektin suoritus jaettiin kahteen eri osa-alueeseen, toteutettavuusarvioon ja Auria Biopankin välityksellä tapahtuvan kliinisen lääketutkimuksen rekrytoinnin toimintamallien kehittämiseen. Toteutettavuusarviota varten tehtiin tietorekisterihaku Auria Biopankin näyte- ja tietorekisterin käytettävyydestä tutkittavien rekrytoinnin apuna kliinisiä lääketutkimuksia varten. Projektin toisen osan tarkoitus oli kehittää malleja, joita apuna käyttäen voitaisiin tulevaisuudessa tehdä toimeksiantajalähtöisiä tutkittavien rekrytointeja Auria Biopankin välityksellä. Toisen osan suoritus on kuvattu kappaleessa 7.

5.1 Toteutettavuusarvio

Toteutettavuusarviota varten valittiin kuusi lääkekehitystyön kannalta mielenkiintoista sairautta, joiden diagnoosinumeroiden (ICD-10) perusteella suoritettiin tietorekisterihaku Auria Biopankin näyte- ja tietorekisteristä. Valitut sairaudet olivat: Alzheimerin tauti, idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF), multipeliskleroosi eli MS-tauti, eturauhassyöpä, ei-pienisoluihin keuhkosityöpä ja monisysteemiatrofia (MSA). Tietorekisterihakua varten kullekin kuudelle sairaudelle laadittiin sairauskohtaiset tutkittavien mukaanotto- ja poissulkukriteerit. Jotta kriteereistä saataisiin mahdollisimman totuudenmukaiset, käytettiin niiden laatimisessa apuna todellisissa kliinissä lääketutkimuksissa käytettyjä mukaanotto- ja poissulkukriteereitä. Nämä kliiniset lääketutkimukset etsittiin clinicaltrials.gov-tietokannasta, joka on Yhdysvaltain terveysviraston ylläpitämä maailmanlaajuinen tietokanta käynnissä olevista, ja jo suoritetuista kliinisistä tutkimuksista (U.S. National Institute of Health 2015).

Apuna käytettävien tutkimusten haku clinicaltrials.gov-tietokannasta tehtiin käyttäen seuraavia hakukriteereitä: sairaus, vain interventionaaliset tutkimukset, interventiona "lääke" ja faasin 1 sekä 2 tutkimukset. Jokaiselle sairaudelle valittiin kymmenen tutkimusta joiden mukaanotto- ja poissulkukriteereistä valittiin mukaan oleellimmat ja yleisimmin esiintyvät; näistä kriteereistä muodostettiin sairauskohtaiset kriteerit tietorekisterihakua varten. Käytetyt tutkimukset on listattuna liitteessä 1. Mukaan hyväksyttiin vain sellaiset tutkimukset, jotka eivät hyväksyneet terveitä vapaaehtoisia tutkittaviksi lisäksi tutkimuksessa käytettyjen mukaanotto- ja poissulkukriteerien tuli olla

kirjattuna clinicaltrials.gov-tietokannassa. Tutkimukset saivat olla keskeneräisiä tai jo valmiita, mutta sellaisia tutkimuksia joiden nykytilanne ei ollut tiedossa, ei hyväksyty mukaan. Monisysteemiatrofian kohdalla ei löytynyt kymmentä kriteerit täyttävää faasin 1 ja 2 tutkimusta, joten myös faasin 3 tutkimuksia hyväksyttiin mukaan.

5.1.1 Mukaanotto- ja poissulkukriteerien laatiminen

Biopankin näyte- ja tietorekisteriin on tallennettuna paljon hyödyllistä tietoa, mutta kaikki tieto ei ole laajojen tietorekisterihakujen kannalta käyttökelpoisessa muodossa. Sairauskohtaiset mukaanotto- ja poissulkukriteerit muodostettiin clinicaltrials.gov-tietokannasta haettujen kliinisten lääketutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteereistä niin, että mukaan otettiin yleisimmin esiintyvät sellaiset kriteerit, joiden katsottiin olevan käyttökelpoisia tietorekisterihakua varten. Kliinisten lääketutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteerit sisältävät myös sellaisia kriteereitä, joiden käyttö tämän projektin tietorekisterihaussa ei ollut perusteltua. Tällaisia olivat esimerkiksi vaatimus luotettavan ehkäisymenetelmän käytöstä tai aiempi osallistuminen kliiniseen lääketutkimukseen tietyn ajan sisällä. Tällaiset kriteerit jätettiin pois projektia varten luoduista mukaanotto- ja poissulkukriteereistä.

Mukaanottokriteereihin sisällytettiin tutkittavien ikä, sukupuoli sekä haluttu diagnoosi. Ikarajat muodostettiin laskemalla apuna käytettyjen kliinisten lääketutkimusten ala- ja yläikärajojen keskiarvo. Eturauhassyövän lääketutkimuksiin tutkittaviksi kelpasivat vain miehet, kaikissa muissa sairauksissa tutkittaviksi hyväksyttiin molemmat sukupuolet. Poissulkukriteerit muodostuivat suurimmalta osin diagnooseista, joita tutkittavalla ei tulisi olla. Kaikille käytetyille diagnooseille haettiin niiden ICD-10 -koodit, joiden avulla tietorekisterihaku suoritettiin. Jokaisen sairauden kohdalla poissulkukriteereiksi määritettiin yleisimmät veriteitse tarttuvat taudit: HI-virus (HIV, Human immunodeficiency virus) sekä B- (HBV) ja C-hepatiitit (HCV).

Kaikki laboratorioarvot jätettiin mukaanotto- ja poissulkukriteereistä pois sen vuoksi, että ne saattaisivat pudottaa tietorekisterihakutuloksista pois sellaisia henkilöitä, jotka olisivat nykyhetkellä sopivia tutkittavia. Esimerkiksi jos henkilöllä olisi viimeisimmässä biopankin tietorekisteristä löytyvässä laboratoriomerkinässä ollut jokin arvo viiterajojen tai hakukriteereiden ulkopuolella, olisi henkilö hakutulosten perusteella tullut suljetuksi pois tutkimuksesta. Kyseessä oleva laboratorioarvo olisi kuitenkin voinut normalisoitua viimeisimmän mittauksen jälkeen, jolloin karsivaksi tekijäksi osoittautunut kriteeri

olisikin ollut väärä. Kliinisen lääketutkimuksen yhteydessä jokaiselta tutkimuksesta kiinnostuneelta ja mahdollisesti sopivalta henkilöltä tutkitaan halutut laboratorioarvot ennen kuin hänet hyväksytään tutkimukseen tutkittavaksi, joten katsottiin, että tietorekisterihaun yhteydessä aiemmat laboratorioarvot eivät ole käyttökelpoisia kriteereitä. Myös vaatimuksia tietyistä lääkehoidoista ei otettu kriteereihin mukaan, koska lääkehoitojen tiedot Auria Biopankin näyte- ja tietorekisterissä ovat hankalasti haettavissa isoista potilasmääristä. Koska lääkehoitojen tiedot ovat kirjattuina vapaissa tekstiosioissa, joista haku tulisi suorittaa henkilö kerrallaan, veisi haku kohtuuttoman paljon aikaa. Lisäksi lääkehoitojen tiedot voivat olla vanhentuneita. Sairauskohtainen luettelo tietorekisterihaussa käytetyistä mukaanotto- ja poissulkukriteereistä on liitteessä 2.

5.1.2 Tietorekisterihaku

Laadittujen mukaanotto- ja poissulkukriteerien perusteella suoritettiin diagnoosikohtaisesti haku Auria Biopankin näyte- ja tietorekisteristä. Haku suoritettiin Microsoft Access -ohjelmaa käyttäen. Taulukossa 1 on kuvattuna tietorekisterihaussa käytetty hakujärjestys. Ensin haluttiin selvittää, kuinka monta henkilöä on Auria Biopankin näyte- ja tietorekisterissä diagnoosikohtaisesti. Koska Auria Biopankin näytekannasta iso osa koostuu vanhoista näytteistä, on näyte- ja tietorekisterissä myös paljon jo menehtyneiden henkilöiden näytteitä. Tämän projektin kannalta oleellisia ovat vain henkilöt, jotka kykenevät ottamaan osaa tutkimukseen henkilökohtaisesti, joten vainajat suljettiin tässä vaiheessa pois tietorekisterihausta. Seuraavaksi näyte- ja tietorekisteristä haettiin kaikki henkilöt, jotka täyttävät mukaanottokriteerit. Haku poissulkukriteerien kohdalla tehtiin ensin jokainen kriteeri erikseen ja lopuksi kaikki kriteerit yhdessä. Tällöin voitiin seurata, miten kukin poissulkukriteeri vaikutti mahdollisten tutkittavien lukumäärään.

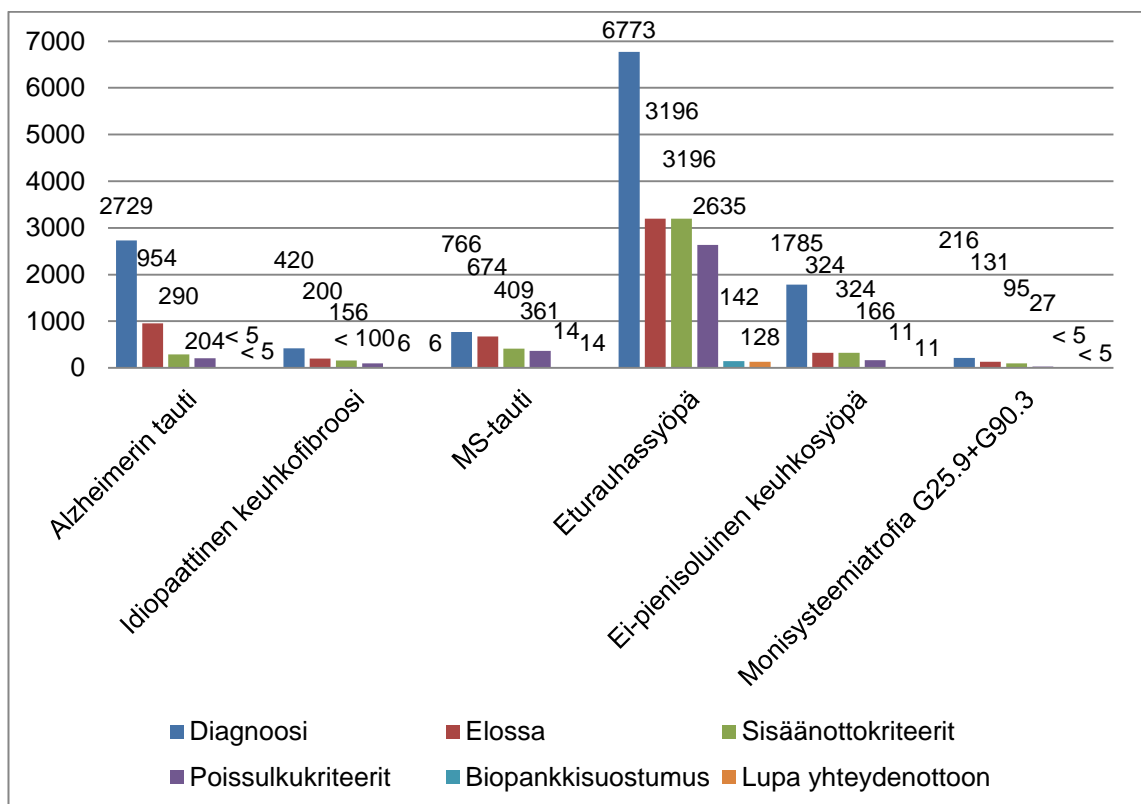
TAULUKKO 1. Tietorekisterihaun suoritusjärjestys.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Diagnoosi2. Elossa3. Mukaanottokriteerit4. Poissulkukriteerit<ol style="list-style-type: none">a) Kukin erikseenb) Kaikki yhdessä5. Biopankkisuostumus6. Lupa yhteydenottoon |
|---|

Auria Biopankin näyte- ja tietorekisterissä on siis sekä ns. vanhoja että uusia näytteitä. Vain ns. uusien näytteiden antajilta on biopankkisuostumuksen yhteydessä tiedusteltu halukkuutta myöhempään yhteydenottoon liittyen sellaisiin lääketieteellisiin tutkimuksiin, joita biopankkisuostumus ei kata. Henkilöt, joiden näytteet ovat siirtyneet biopankin kokoelmiin vanhoina näytteinä, eivät välttämättä ole antaneet aktiivista biopankkisuostumusta, eikä biopankilla näin ollen ole tietoa heidän halukkuudestaan biopankista tuleviin yhteydenottoihin. Tämän vuoksi hakua jatkettiin vielä niin, että mukaanotto- ja poissulkukriteerit täyttäneistä suljettiin pois ne henkilöt, jotka eivät ole antaneet aktiivista biopankkisuostumusta sekä sellaiset biopankkisuostumuksen antaneet henkilöt, jotka eivät ole suostuneet myöhempään yhteydenottoon biopankista. Lopullinen tulos on siis niiden henkilöiden lukumäärä, joihin biopankki voisi olla suoraan yhteydessä ja antaa tietoa tulevista tai käynnissä olevista kliinisistä lääketutkimuksista.

6 TIETOREKISTERIHAUN TULOKSET

Tietorekisterihaku suoritettiin 30.3.2016, joten tulokset vastaavat kyseisen päivämäärän henkilömääriä Auria Biopankin näyte- ja tietorekisterissä. Sairauskohtaiset tulokset on esitelty omissa kappaleissaan ja kuviossa 1 on esitettyä kaikkien kyseessä olevien diagnoosien potilaslukumäärät. Ensimmäinen pylväs kuvastaa ko. diagnoosin saaneiden potilaiden kokonaismäärää Auria Biopankin tietorekisterissä. Seuraavassa pylväässä on elossa olevien henkilöiden määrä. Kolmannessa pylväässä nähdään mukaanottokriteerit täyttävien henkilöiden määrä ja sitä seuraavassa ne, joilla ei ole yhtään poissulkukriteeriä. Näistä henkilöistä on katsottu, kuinka monella on biopankkilain mukainen suostumus (5. pylväs) ja myös lupa myöhempään yhteydenottoon (6. pylväs). Viimeisen pylvään luku kuvastaa sitä henkilömäärää, johon voitaisiin biopankin kautta olla suoraan yhteydessä esimerkiksi kliiniseen lääketutkimukseen liittyen.

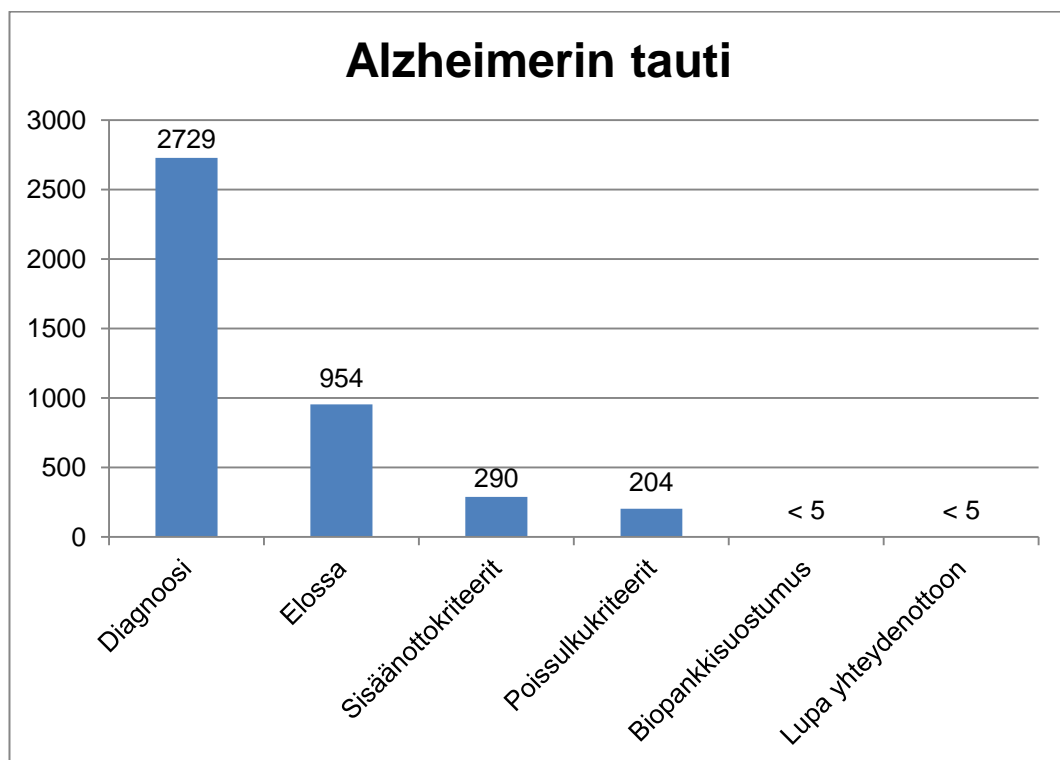


KUVIO 1. Tietorekisterihaun tulokset, kaikki diagnoosit, y-akselilla henkilömäärä.

Poissulkukriteerien kohdalla haku suoritettiin jokainen kriteeri erikseen ja lopuksi kaikki yhdessä. Tällöin nähdään, kuinka paljon kukin poissulkukriteeri pudottavaa tuloksista pois mukaanottokriteerit täyttäviä henkilöitä. Nämä tulokset on esitettyinä sairauskohtaisesti seuraavissa kappaleissa. Tietorekisterihaku on tehty ICD-10-koodistoa apuna käyttäen. Käytetyt koodit löytyvät mukaanotto- ja poissulkukriteerien listalta liitteestä 2.

6.1 Alzheimerin tauti

Alzheimerin tautia (G30) sairastavia henkilöitä (kuvio 2) löytyy Auria Biopankin näyte- ja tietorekisteristä yhteensä 2729 henkilöä ja hakuhetkellä heistä elossa oli 954. Henkilöitä, jotka täyttivät kaikki mukaanottokriteerit, oli 290 ja heistä 204:llä ei ollut yhtään poissulkukriteeriä. Aktiivinen biopankkisuostumus oli alle viideltä henkilöltä, ja heistä kaikki olivat sallineet myöhemmän yhteydenoton biopankista.



KUVIO 2. Alzheimerin taudin tietorekisterihaun tulokset

Poissulkukriteereistä eniten henkilöitä karsiutui epilepsian tai syövän vuoksi, 23 epilepsian ja 54 syöpädiagnoosin perusteella (taulukko 2). Veriteitse tarttuvia virustauteja, HIV, B-hepatiitti ja C-hepatiitti, ei ollut kenelläkään, kuten ei Huntingtonin

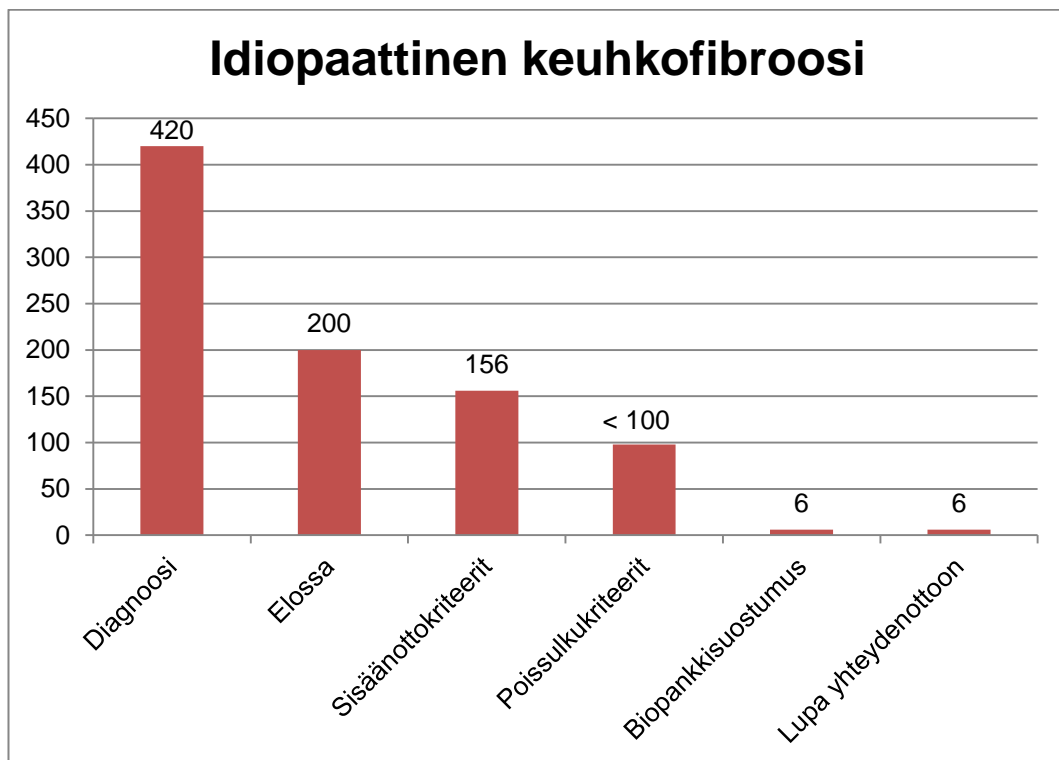
tai Parkinsonin tautia, eikä skitsofreniaa. Verisuoniperäinen dementia oli kymmenellä henkilöllä ja kaksisuuntainen mielialahäiriö, vakava masennus, Downin syndrooma tai aivokasvain alle viidellä henkilöllä. Kun kaikki poissulkukriteerit haettiin yhdellä kertaa, jäljelle jäi 204 henkilöä.

TAULUKKO 2. Poissulkukriteerien vaikutus henkilömäärään Alzheimerin taudissa. Jokaisen poissulkukriteerin haku on suoritettu erikseen toisista riippumatta, luku kertoo kuinka monella mukaanottokriteerit täyttävistä henkilöistä on kyseinen diagnoosi.

Alzheimerin tauti	
Mukaanottokriteerit täyttävät henkilöt	290
Poissulkukriteerit	
HIV, HCV, HBV	0
Huntingtonin tauti	0
Parkinsonin tauti	0
Epilepsia	23
Downin syndrooma	< 5
Syöpä	54
Vakava masennus	< 5
Verisuoniperäinen dementia	10
Skitsofrenia	0
Kaksisuuntainen mielialahäiriö	< 5
Aivokasvain	< 5
Poissulkukriteerit yhteensä	204

6.2 Idiopaattinen keuhkofibroosi

Idiopaattiselle keuhkofibroosille ei ole omaa ICD-10-koodia. Tietorekisterihaussa käytettiin koodia J84.1, joka sisältää myös diffuusin keuhkofibroosin, sidekudostavan alveoliitin, Hamman-Richin oireyhtymän ja keuhkojen diffuusin fibroosin. Tuloksista ei saatu eriteltyä pelkästään idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia henkilöitä. Elossa olevia, diagnoosimerkinnän J84.1 omaavia henkilöitä oli Auria Biopankin näyte- ja tietorekisterissä 200. Kaiken kaikkiaan kyseinen diagnoosi oli 420 henkilöllä (kuvio 3). Mukaanottokriteerit täyttyivät 156 henkilöllä ja heistä kenelläkään ei ollut veriteitse tarttuvia virustauteja (taulukko 3). Jokin muu keuhkosairaus oli 56:lla ja tuberkuloosi, aktiivinen tai latentti alle viidellä henkilöllä. Yhteensä poissulkukriteerien jälkeen jäljelle jäi alle sata henkilöä. Biopankkisuostumus ja lupa yhteydenottoon oli heistä vain kuudella.



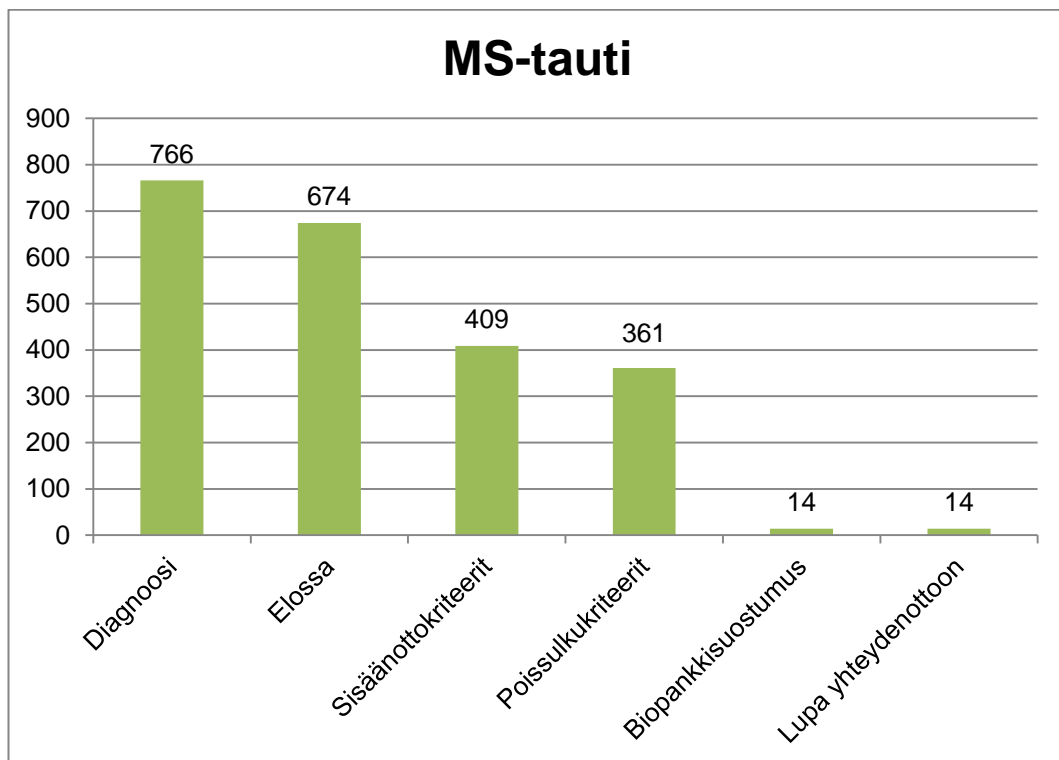
KUVIO 3. Idiopaattisen keuhkofibroosin tietorekisterihaun tulokset.

TAULUKKO 3. Poissulkukriteerien vaikutus henkilömäärään idiopaattisessa keuhkofibroosissa.

Idiopaattinen keuhkofibroosi	
Mukaanottokriteerit täyttävät henkilöt	156
Poissulkukriteerit	
HIV, HCV, HBV	0
Muu keuhkosairaus	56
Tuberkuloosi	< 5
Poissulkukriteerit yhteensä	< 100

6.3 MS-tauti

Auria Biopankin näyte- ja tietorekisterissä oli 766 MS-tautia (G35) sairastavaa henkilöitä, joista 674 oli elossa haku hetkellä (kuvio 4). Elossa olevista mukaanottokriteerit täytti 409 henkilöä ja poissulkukriteerien jälkeen jäljelle jäi 361 henkilöä. Biopankkisuostumus on neljältätoista henkilöltä ja he kaikki olivat antaneet myös luvan myöhempään yhteydenottoon.



KUVIO 4. MS-taudin tietorekisterihaun tulokset

TAULUKKO 4. Poissulkukriteerien vaikutus henkilömäärään MS-taudissa.

MS-tauti	
Mukaanotokriteerit täyttävät henkilöt	409
Poissulkukriteerit	
HIV, HCV, HBV	0
Autoimmuuni kilpirauhastulehduksen aiheuttama kilpirauhasen vajaatoiminta	< 5
Autoimmuuni kilpirauhastulehdus	< 5
Diabetes	8
Yleistynyt punahukka	0
Astma	19
Tulehduksellinen suolistosairaus	8
Kilpirauhasen karsinoma	< 5
Neurodegeneratiiviset sairaudet	< 5
Aivoverenkierron häiriö	7
Poissulkukriteerit yhteensä	361

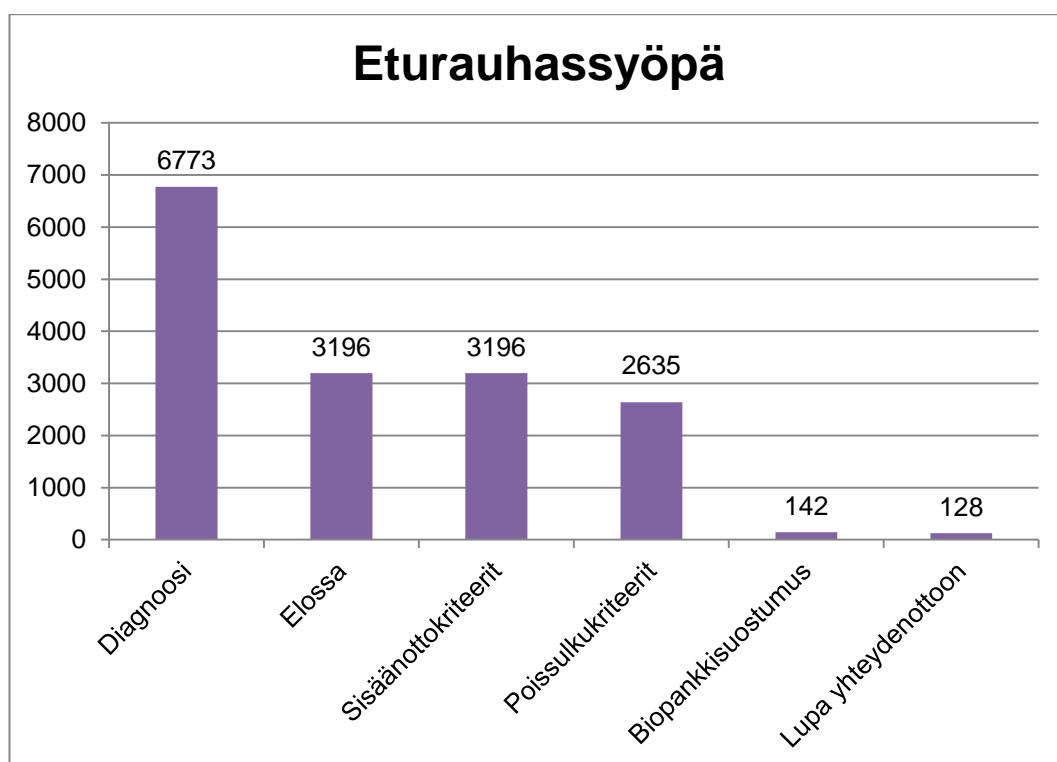
Poissulkukriteerien yksittäishaussa ei löytynyt yhtään MS-tautia sairastavaa henkilöä, jolla olisi myös HIV, HBV tai HCV (taulukko 4). Tulosten mukaan monella MS-tautia sairastavalla oli myös jokin muu autoimmuunisairaus. Eniten oli astmaa sairastavia (19

henkilöä). Nuoruustyyppin diabetes tai jokin tulehduksellinen suolistosairaus oli kahdeksalla henkilöllä ja aivoverenkierronhäiriö seitsemällä. Muilla poissulkukriteereillä karsiutui alle viisi henkilöä per kriteeri.

6.4 Eturauhassyöpä

Valituista sairauksista oli eturauhassyöpää (C61) sairastavia potilaita (6773 kpl) Auria Biopankin näyte- ja tietorekisterissä eniten; heistä elossa oli 3196 henkilöä. Mukaanottokriteerit sisälsivät diagnoosin lisäksi vaatimuksen täysi-ikäisyydestä, yläikärajaa ei asetettu, sekä miessukupuolen. Auria Biopankissa on vain täysi-ikäisten henkilöiden näytteitä, joten kaikki elossa olevat täyttävät ikäkriteerin.

Henkilöitä, joilla oli eturauhassyövän lisäksi myös jokin muu syöpä, oli 557 (noin 17 %). Veriteitse tarttuva virustauti oli alle viidellä henkilöllä. Kaikkien poissulkukriteerien jälkeen jäi jäljelle 2635 henkilöä. 142 henkilöä oli antanut biopankkisuostumuksen ja heistä 128 luvan ottaa yhteyttä biopankista.



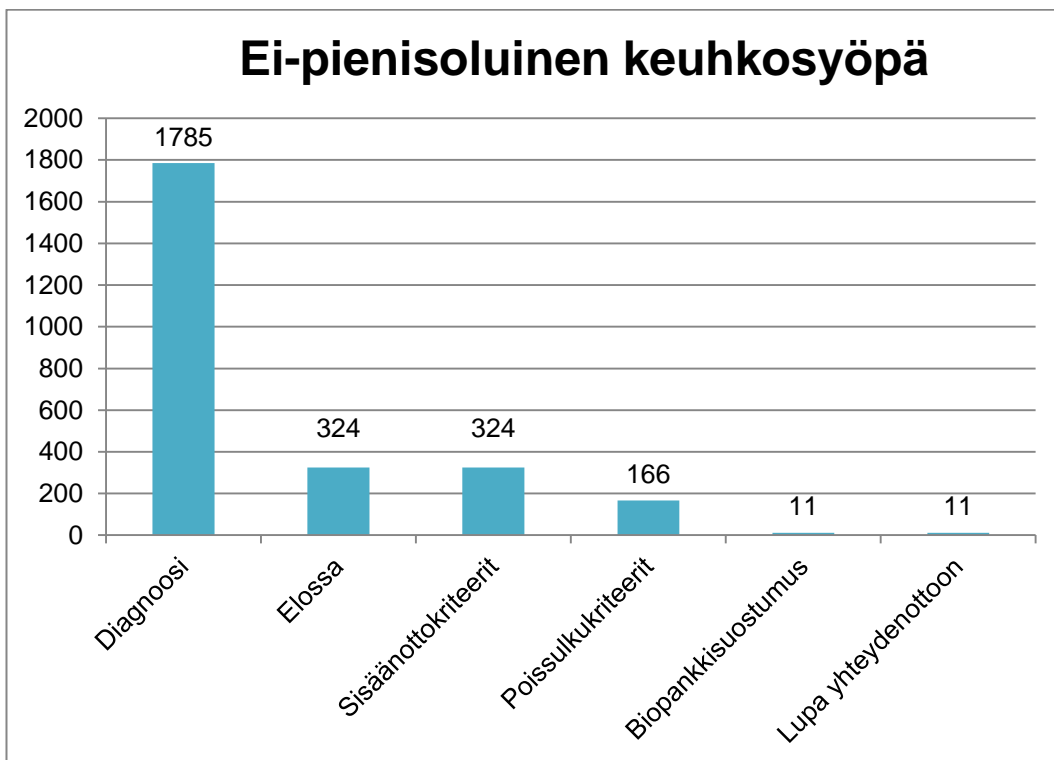
KUVIO 5. Eturauhassyövän tietorekisterihaun tulokset

TAULUKKO 5. Poissulkukriteerien vaikutus henkilömäärään eturauhassyövässä.

Eturauhassyöpä	
Mukaanottokriteerit täyttävät henkilöt	3196
Poissulkukriteerit	
HIV, HCV, HBV	< 5
Muu syöpä	557
Krooninen lisämunaisten vajaatoiminta	0
Metastaasit aivoissa	0
Poissulkukriteerit yhteensä	2635

6.5 Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Ei-pienisoluista keuhkosityöpää (C34, poislukien pienisoluiset muodot: C34.06, C34.16, C34.26, C34.36, C34.86, C34.96) sairastavia oli näyte- ja tietorekisterissä kolmanneksi eniten valituista taudeista. Kyseinen diagnoosi oli 1785 henkilöllä ja heistä 324 oli elossa ja täytti mukaanottokriteerit. Mukaanottokriteereinä oli diagnoosin lisäksi käytännössä vain täysi-ikäisyys.



KUVIO 6. Ei-pienisoluisen keuhkosityövän tietorekisterihaun tulokset.

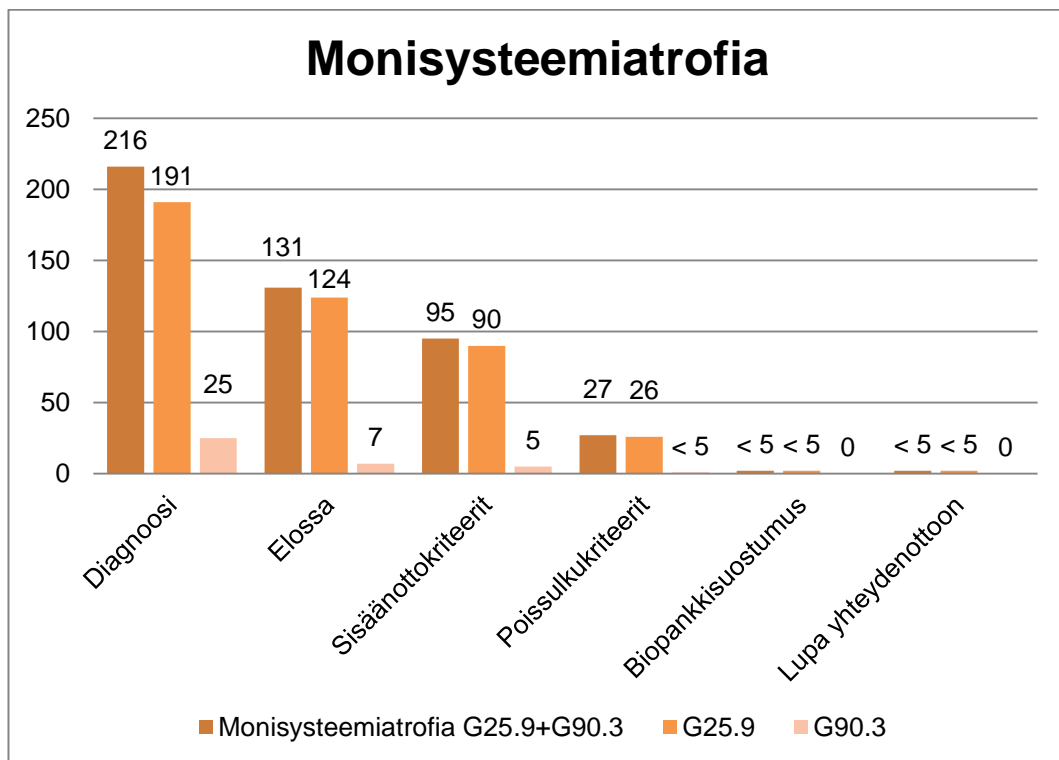
TAULUKKO 6. Poissulkukriteerien vaikutus henkilömäärään ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä	
Mukaanottokriteerit täyttävät henkilöt	324
Poissulkukriteerit	
HIV, HCV, HBV	0
Muu syöpä	105
Sydämen vajaatoiminta	12
Keuhkofibroosi	< 5
Tulehduksellinen suolistosairaus, krooninen ripuli	11
Psykiatrinen sairaus	57
Poissulkukriteerit yhteensä	166

Mukaanottokriteerit täyttäneistä henkilöistä noin 32 %:lla oli myös jokin muu syöpä. Jokin psykiatrinen sairaus oli 57 henkilöllä (noin 17 %). Yli kymmenellä oli myös tulehduksellinen suolistosairaus tai krooninen ripuli tai sydämen vajaatoiminta. Kaikki poissulkukriteerit huomioon ottaen jäljelle jäi 166 henkilöitä, joista yhdellätoista oli biopankkisuostumus ja lupa yhteydenottoon.

6.6 Monisysteemiatrofia

Monisysteemiatrofia on harvinainen neurologinen sairaus (Martikainen 2009). Sen tietorekisterihaku suoritettiin kahdella eri ICD-10 -koodilla. G90.3 sisältää usean autonomisen hermojärjestelmän rappeumat ja G25.9 on "määrittämätön ekstrapyramidaalinen sairaus ja/tai liikehäiriö". Alle viideltä henkilöltä löytyi molemmat diagnoosit, mutta heistä kukaan ei ole enää elossa. Diagnoosi G90.3 löytyi vain 25 henkilöltä koko näyte- ja tietorekisteristä kun taas diagnoosi G25.9 oli 191 henkilöllä. Molemmat diagnoosikoodit huomioon ottaen elossa oli 131 henkilöä ja mukaanottokriteerit täyttyivät 95 henkilöllä. Merkittävimmän pudotuksen henkilömäärässä aiheutti diagnoosi jostain muusta keskushermoston sairaudesta, lähes puolella mukaanottokriteerit täyttäneestä henkilöstä oli tällainen diagnoosi. Toinen tärkeä poissulkukriteeri oli gastrointestinaaliset sairaudet (33 henkilöä). Muut poissulkukriteerit karsivat alle kymmenen henkilöä. Yhteensä poissulkukriteerien jälkeen jäi jäljelle 27 henkilöä. Heistä alle viidellä oli biopankkisuostumus ja lupa ottaa yhteyttä.



KUVIO 7. Monisysteemiatrofian tietorekisterihaun tulokset

TAULUKKO 7. Poissulkukriteerien vaikutus henkilömäärään monisysteemiatrofiassa.

Monisysteemiatrofia	G90.3	G25.9	G90.3+G25.9
Mukaanottokriteerit täyttävät henkilöt	5	90	95
Poissulkukriteerit			
HIV, HCV, HBV	0	0	0
Merkittävä keskushermoston sairaus	< 5	44	47
Munuaisten vajaatoiminta	0	< 5	< 5
Sydämen vajaatoiminta	0	< 5	< 5
Kilpirauhassairaus	0	8	8
Gastrointestinaaliset sairaudet	< 5	31	33
Poissulkukriteerit yhteensä	< 5	26	27

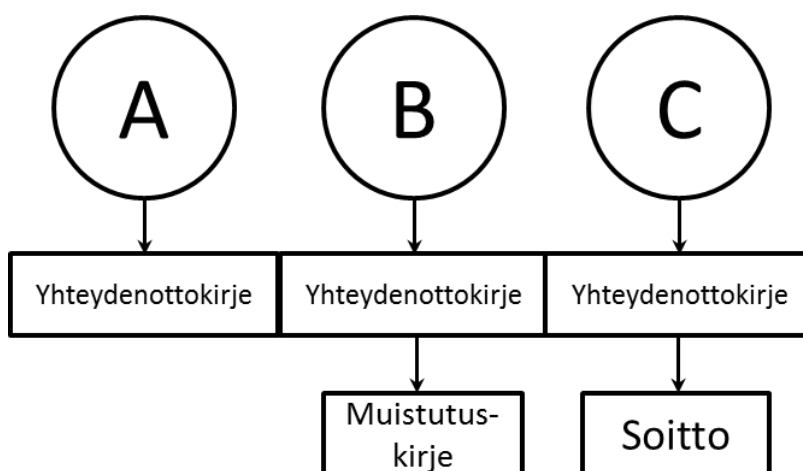
Biopankkilaki ei kiellä yhteydenottoa henkilöihin, joiden näytteet ovat ns. vanhoja näytteitä. Joten kaiken kaikkiaan lähes jokaisen sairauden kohdalla henkilöitä, joihin voisi ottaa yhteyttä, löytyi yli sata, vain monisysteemiatrofia jäi alle tämän. Lopullinen mahdollisten yhteydenottojen lukumäärä saadaan kun vähennetään poissulkukriteerit läpäisseistä henkilöistä ne, joilla on biopankkisuostumus, mutta ei suostumusta myöhempään yhteydenottoon. Vain eturauhassyövän kohdalla löytyi henkilöitä, jotka eivät ole antaneet lupaa yhteydenottoon, heitä oli 14. Tällöin eturauhassyöpää

sairastavia henkilöitä, joihin voidaan biopankista ottaa yhteyttä jää jäljelle 2621, mikä on suurin lukumäärä valituista sairauksista. Alzheimerin taudin kohdalla ko. luku oli 204, idiopaattisessa keuhkofibroosissa 98, MS-taudissa 361, ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä 166 ja monisysteemiatrofiassa 27. Jos siis yhteydenotto laajennetaan koskemaan myös vanhojen näytteiden henkilöitä, yhteydenottojen määrä yli kymmenkertaistuu jokaisen sairauden kohdalla, verrattuna siihen, että yhteyttä otettaisiin vain niihin, jotka ovat aktiivisesti ilmaisseet suostumuksensa siihen biopankkisuostumuksen yhteydessä.

7 TUTKITTAVIEN REKRYTOINTI BIOPANKIN AVUSTUKSELLE

Auria Biopankin avustuksella tapahtuva tutkittavien rekrytointi lääketieteellisiin tutkimuksiin tai kliinisiin lääketutkimuksiin lähtee liikkeelle siitä kun tutkimusta suorittava taho esittää biopankille pyynnön rekrytoinnissa avustamiseksi. Tutkimus voi olla vasta suunnitteilla tai jo käynnissä. Alkaneen tutkimuksen rekrytointi ei ehkä ole sujunut suunnitellussa aikataulussa, ja toimeksiantaja haluaa tehostaa rekrytointia biopankin avustuksella. Toimeksiantaja ja biopankki solmivat sopimuksen, jonka jälkeen biopankki etsii toimeksiantajan antamalla mukaanotto- ja poissulkukriteereillä näyte- ja tietorekisteristään henkilöt, joihin se voi ottaa yhteyttä.

Projektin tavoitteena oli luoda yhteydenottokirjemalleja erilaisia rekrytointitilanteita varten. Kirjeiden lisäksi luotiin toimintamalleja sille, miten yhteydenotto voidaan suorittaa. Kuviossa 8 on havainnollistettu kolme esimerkkiä siitä, miten tutkimukseen mahdollisesti sopiviin henkilöihin voidaan olla yhteydessä biopankista.



KUVIO 8. Kolme esimerkkiä (A-C) siitä, miten tutkimukseen mahdollisesti sopiviin henkilöihin voidaan olla yhteydessä biopankista.

Yhteydenotto voi olla joko kertaluontoinen tai toistettu. Yhteydenottoja ei saisi samaan tutkimukseen liittyen olla enempää kuin kaksi, jottei liiallinen yhteydenpito aiheuta ärtymystä. Toistetulla yhteydenotolla tavoitellaan rekrytoinnin tehostamista siihen verrattuna, että henkilölle lähetettäisiin vain yksi yhteydenottokirje. Henkilön mielenkiinto tutkimuksen suhteen on voinut herätä jo ensimmäisellä yhteydenottokerralla, mutta jostain syystä hän ei ole ilmoittanut kiinnostuneisuuttaan tutkimusryhmälle. Ensimmäinen yhteydenotto tapahtuu aina kirjeitse. Näin kirjeen

vastaanottajalla on mahdollisuus tutustua sen sisältöön rauhassa. Toinen yhteydenotto voi tapahtua joko kirjeitse tai puhelimitse. Nystuenin ja Hagenin tekemän tutkimuksen mukaan rekrytoitujen tutkittavien määrä oli suurempi niiden joukosta, joille soitettiin kahden viikon kuluttua rekrytointikirjeen lähettämistä verrattuna niihin, joille soittoa ei tehty (Nystuen, Hagen 2004). Myös Watson & Togerson ovat saaneet tutkimuksessaan samankaltaisia tuloksia (Watson, Torgerson 2006). Jos henkilöitä, joihin otetaan yhteyttä, on useita satoja, veisi puhelimitse tapahtuva yhteydenotto niin paljon biopankin työntekijöiden työpanosta, että muistutuskirje voi olla järkevämpi lähestymistapa.

7.1 Laaditut yhteydenottokirjeet

Biopankki voi olla suoraan yhteydessä biopankkisuostumuksen tehneisiin henkilöihin, jotka ovat ilmaisseet tahtonsa saada tietoa sellaisista tutkimuksista, joihin henkilö voisi olla sopiva osallistujaksi, mutta joita biopankkisuostumus ei kata. Tällaisia tutkimuksia ovat muun muassa kliiniset lääketutkimukset, joissa tutkimukseen tarvitaan aktiiviseksi osallistujiksi eläviä henkilöitä pelkkien näytteiden ja tietojen sijaan. Biopankkilaki ei ota kantaa siihen, voiko biopankki ottaa yhteyttä sellaisiin henkilöihin, joiden näytteet on siirretty biopankkiin ns. vanhoina näytteinä. Heiltä ei ole aktiivista biopankkisuostumusta, elleivät he ole sitä jossain yhteydessä tehneet, joten he eivät myöskään ole ilmaisseet, haluavatko he mahdollisia yhteydenottoja biopankista.

Yhteydenottokirjemallit suunniteltiin erilaiset tilanteet huomioon ottaen. Erilaisia yhteydenottokirjeitä tehtiin kaksi ja lisäksi laadittiin yksi muistutuskirje. Kaikki laaditut kirjeet löytyvät liitteestä 3. Kirjeiden sisältö vaihtelee sen mukaan mihin tarkoitukseen ne on laadittu. Yhteydenottokirje 1 on tarkoitettu lähetettäväksi henkilöille, jotka ovat antaneet aktiivisen biopankkisuostumuksen sekä luvan olla yhteydessä biopankista. Yhteydenottokirje 2 poikkeaa sisällöltään ensimmäisestä, sillä se on tarkoitettu lähetettäväksi niille, joiden näyte kuuluu ns. vanhoihin näytteisiin. Muistutuskirje on tarkoitettu tilanteeseen, jossa henkilöä lähestytään uudelleen saman tutkimuksen takia kuin yhteydenottokirjeellä 1. Tämän projektin yhteydessä suunnitellut yhteydenottokirjeet voivat toimia malleina tulevissa tutkittavien rekrytointitoimeksiannoissa. Kaikki biopankin tässä tarkoituksessa lähettämät kirjeet tulee aina liittää tutkimuksen lausuntopyyntöön eettiselle toimikunnalle. Nyt luoduille kirjeille ei lausuntoa haettu, koska kirjeitä ei tämän projektin yhteydessä lähetetty kenellekään. Kirjeiden luonnostelussa oli apuna Auria Biopankin henkilökuntaa.

Yhteydenottokirjeet lähetetään biopankin nimissä ja niissä kerrotaan vastaanottajalle hänen mahdollisesta sopivuudestaan tutkimukseen ja tutkimuksen yleinen luonne. Kirjeen mukaan laitetaan myös toimeksiantajan laatima kuvaus tutkimuksesta, josta löytyvät tutkimuksen tarkemmat tiedot. Tutkimuksesta kiinnostuneita henkilöitä pyydetään ottamaan suoraan yhteyttä tutkimusta suorittavaan tahoon, ei biopankkiin.

Yhteydenottokirje 1 on siis tarkoitettu lähetettäväksi jo biopankkisuostumuksen tehneille henkilöille. Tällöin biopankista voidaan ottaa yhteyttä tietorekisterihaun perusteella löydettyihin henkilöihin. On myös mahdollista, että toimeksiantaja tarvitsee tutkimukseen esimerkiksi tietyn genotyypin omaavia tutkittavia. Tällöin tietorekisterihaun lisäksi voidaan suorittaa tallennettuihin näytteisiin tai niistä saatuihin tutkimustuloksiin perustuva biopankkitutkimus, jonka avulla selvitetään löydetyistä henkilöstä heidän genotyyppinsä. Jos henkilöt, joihin otetaan yhteyttä, on valikoitu tällä tavalla, täytyy se myös kertoa heille yhteyttä otettaessa. Tällaiset tilanteet ovat aina tutkimuskohtaisesti yksilöllisiä, joten katsottiin, ettei yleistä yhteydenottokirjemallia voida luoda. Myöhemmin tekstissä tällaisen tilanteen yhteydenottokirjeestä käytetään nimitystä genotyyppityskirje. Genotyyppityskirje poikkeaa yhteydenottokirjeestä 1 niin, että siinä on selostettu tehdyn biopankkitutkimuksen luonne ja myös se, mitä biopankkitutkimuksen tulos käytännössä tarkoittaa. Genotyyppityskirjeiden suunnittelemisessa täytyy huomioida tiettyjä eettisiä kysymyksiä. Jokaisen tämän tyyppisen tilanteen kohdalla tulee ottaa huomioon esimerkiksi määritetyn genotyypin merkitys tiedon vastaanottajalle. Jos biopankista ilmoitetaan henkilölle, että hänellä on esimerkiksi tietty syöväälle altistava geenimutaatio, tulee henkilölle antaa mahdollisuus myös perinnöllisyysneuvontaan. Tähän biopankilla tai toimeksiantajan tutkijalääkärillä ei välttämättä ole valmiuksia tai resursseja.

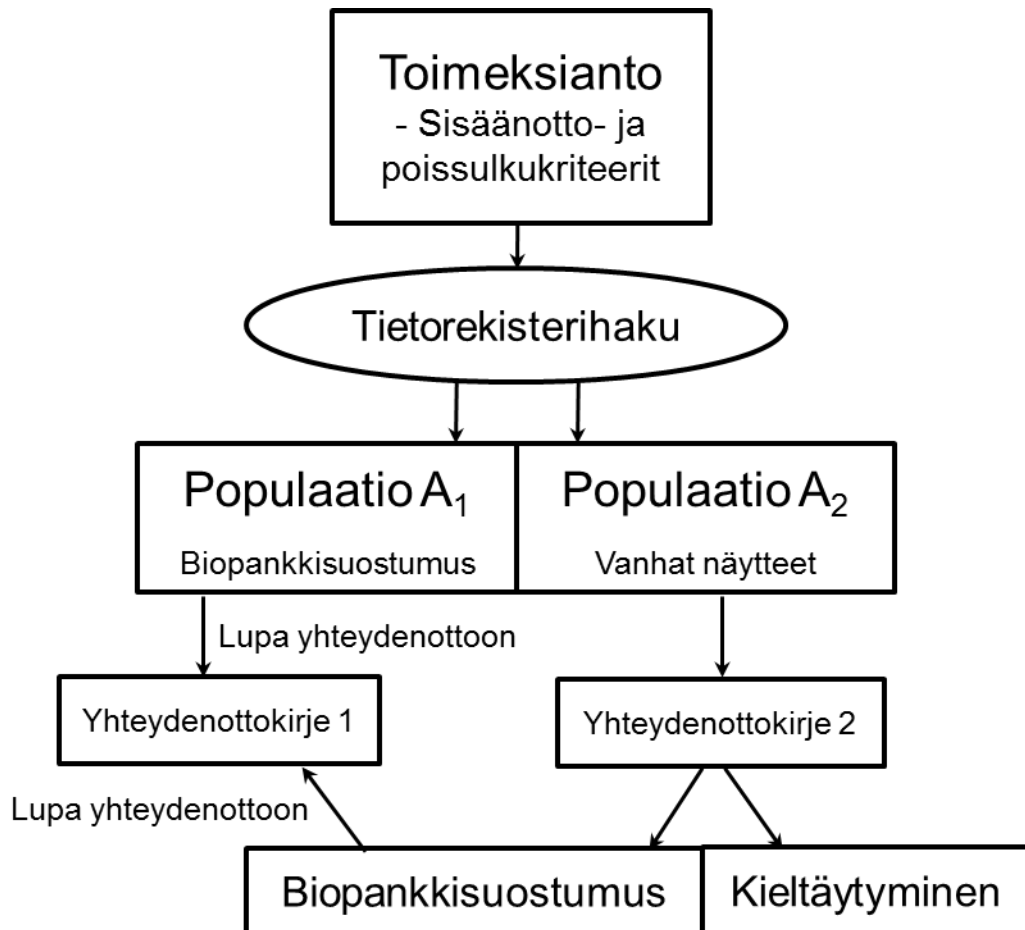
Yhteydenottokirje 2 lähetetään tietorekisterihaussa löytyneille henkilöille, joilta ei ole biopankkisuostumusta, mutta biopankista löytyy heidän näytteitään vanhan näytekokoelman siirron tuloksena. Biopankkilain 13§ mukaan ennen kuin vanhat näytteet voidaan siirtää biopankin kokoelmiin, on siitä tehtävä tiedonanto, jonka tulisi saavuttaa ne henkilöt joiden näytteitä on siirrettäväksi aiotussa kokoelmassa (688/2012). Tiedonannossa kerrotaan menettelyohjeet oman näytteen siirron kieltämiseksi osaksi biopankin kokoelmaa. On todennäköistä, ettei tiedonanto näytteiden siirrosta biopankkiin ole saavuttanut kaikkia näytteen antaneita, joten näytteiden luovuttajien joukossa voi olla myös sellaisia henkilöitä, jotka eivät halua näytteitään käytettävän biopankkitutkimuksiin.

Kirjeen tarkoituksena on tuoda ilmi, miksi henkilöön otetaan yhteyttä ja kertoa yleisesti biopankin toiminnasta. Pyrkimyksenä on saada näiltä henkilöiltä joko biopankkisuostumus tai -kielto, jotta heidän näytteitään ja tietojaan voidaan tai ei voida jatkossa säilyttää biopankissa biopankkitutkimuksia varten. Jos henkilö tekee biopankkisuostumuksen ja sen yhteydessä antaa myös luvan myöhempään yhteydenottoon biopankista, voidaan hänelle tämän jälkeen lähettää yhteydenottokirje 1 tai genotyyppityskirje. Jos taas henkilö haluaa tehdä biopankkikiellon, hänen näytteensä ja tietonsa poistetaan biopankin näyte- ja tietorekisteristä. Kirjeessä pyydetään toimittamaan biopankkisuostumus- tai -kieltolomake tiettyyn päivämäärään mennessä biopankille. Henkilöiden, jotka eivät reagoi lähetettyyn kirjeeseen millään tavalla, näytteet säilytetään edelleen biopankissa biopankkitutkimusten käytettävissä, mutta heistä mahdollisesti otettavia uusia näytteitä ei voida tallettaa biopankkiin, eikä heihin olla myöhemmin yhteydessä biopankista.

Kuvioissa 9 ja 10 on tarkemmin havainnollistettu kaksi eri toimintamallia siitä, miten tutkittavien rekrytointi biopankin avustuksella tapahtuu alkaen toimeksiannosta aina biopankin yhteydenottoon saakka, ja mihin eri yhteydenottokirjeet sijoittuvat tässä prosessissa.

7.2 Yhteydenotto tietorekisterihaun perusteella

Kuviossa 9 on havainnollistettu toimintamalli 1, joka edustaa tilannetta, jossa toimeksiantajan määrittelemät tutkimuksen mukaanotto- ja poissulkukriteerit ovat sellaisenaan kelpoiset tietorekisterihakuun. Kriteerien avulla suoritetaan tietorekisterihaku biopankin näyte- ja tietorekisteristä. Sen avulla saadaan selville populaatiot A1, he, joilla on biopankkisuostumus, ja populaatio A2, he, joiden näytteet on siirretty vanhoina näytteinä, ja joilla suostumusta ei ole. Populaatiosta A1 haetaan henkilöt joilla on biopankkisuostumuksen lisäksi lupa yhteydenottoon ja heille lähetetään yhteydenottokirje 1. Populaatiolle A2 puolestaan lähetetään yhteydenottokirje 2, jonka avulla pyritään saamaan vastaanottajilta joko biopankkisuostumus tai -kielto. Henkilöt, joilta saadaan biopankkisuostumuksen lisäksi lupa myöhempään yhteydenottoon, lähetetään yhteydenottokirje 1. Tapauskohtaisesti kaikille yhteydenottokirjeen 1 saaneille henkilöille lähetetään sovitun ajan kuluttua samaan tutkimukseen liittyen joko muistutuskirje, tai heille soitetaan.

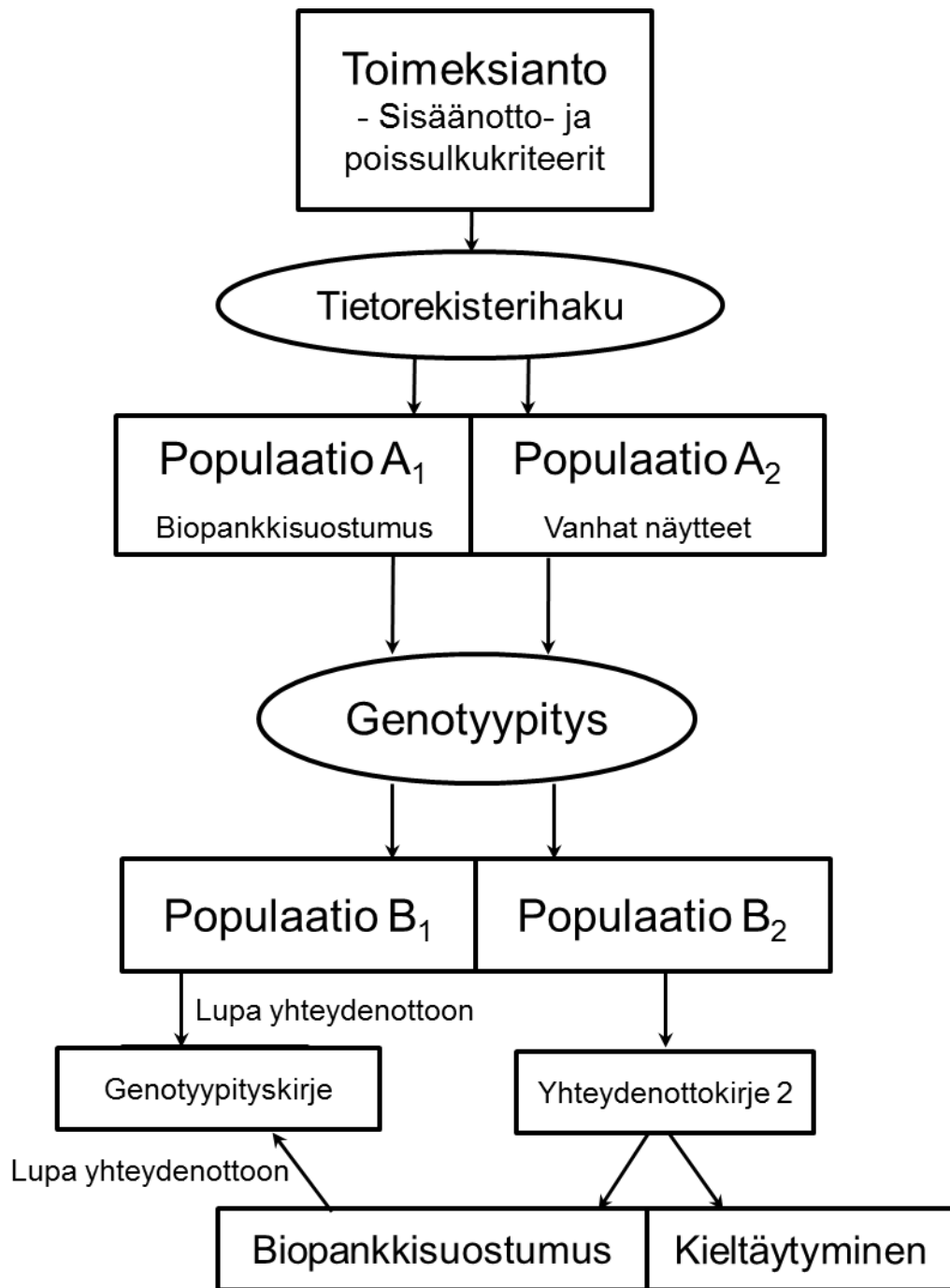


KUVIO 9. Toimintamalli 1, tietorekisterihaku toimeksiantajan määrittelemillä mukaanotto- ja poissulkukriteereillä.

7.3 Tietorekisterihaku ja sitä täydentävä biopankkitutkimus

Toimeksiantajan mukaanotto- ja poissulkukriteerit saattavat sisältää myös sellaisia kriteereitä, joiden perusteella ei voida suoraan tehdä hakua biopankin näyte- ja tietorekisteristä, mutta ne voivat olla selvitettävissä biopankkitutkimuksen avulla. Tällaisia voivat olla esimerkiksi vaatimukset tietyistä genotyypistä. Toimintamalli 2 on tämänkaltaisia tilanteita varten, ja sitä havainnollistetaan kuviossa 10. Toimintamalli 2 poikkeaa toimintamalli 1:stä siinä suhteessa, että tietorekisterihauulla saavutettujen populaation A1 ja A2 henkilöiden biopankkinäytteillä tehdään biopankkitutkimus, jonka tarkoituksena on saada selville ne henkilöt, joilla on toivottu ominaisuus, esimerkiksi tietty genotyyppi. Biopankkitutkimuksen jälkeen jäljelle jää populaatiot B1 ja B2; he täyttävät siis kaikki toimeksiantajan laatimat mukaanotto- ja poissulkukriteerit. Populaation B1 muodostavat jo biopankkisuostumuksen antaneet henkilöt ja heistä yhteydenottoluvan antaneille lähetetään genotyyppityskirje. Populaation B2 kanssa toimitaan samoin kuin populaation A2 kohdalla toimintamallissa 1, eli heille lähetetään

yhteydenottokirje 3 ja sen myötä biopankkisuostumuksen tekeville ja luvan yhteydenottoon antaneille lähetetään edelleen genotyyppityskirje.



KUVIO 10. Toimintamalli 2, kun toimeksiantajan mukaanotto- ja poissulkukriteerien perusteella tehdyn tietorekisterihaun tueksi tarvitaan biopankkitutkimus.

8 POHDINTA

Biopankkien kattavat näytekokoelmat yhdistettyinä tietorekisteriin, joka sisältää näytteisiin liittyvää terveystietoa, luovat uudenlaisia mahdollisuuksia biolääketieteen ja kliinisen lääketieteen tutkimuksille. Rekrytoinnin tehostaminen edistäisi kliinisten lääketutkimusten toteuttamista ja biopankkien käyttö rekrytoinnin apuna voisi olla yksi keino tämän saavuttamiseksi. Biopankkilain mukainen biopankkitoiminta on Suomessa vielä uutta. Biopankit palvelevat tarkoitustaan parhaiten, kun niiden näytepohja on mahdollisimman kattava, joten aktiivisten biopankkisuostumusten kerääminen on avainasemassa biopankkien toiminnan kannalta. Biopankkisuostumusten määrä lisääntyy todennäköisesti nopeasti seuraavien vuosien aikana, mikä mahdollistaa biopankkien näyte- ja tietorekisterien kasvun, ja tiedon entistä paremman hyödyntämisen. Mitä enemmän on biopankkisuostumuksen antaneita henkilöitä, sitä enemmän on henkilöitä tavoitettavissa biopankin välityksellä myös klinisiin lääketutkimuksiin liittyen.

Tällä hetkellä, kun Auria Biopankki on kerännyt biopankkisuostumuksia noin kahden vuoden ajan, ei yksinomaan aktiivisten biopankkisuostumuksen ja luvan myöhempään yhteydenottoon antaneita henkilöitä lähestymällä päästäisi kovin suuriin yhteydenottomääriin. Valituista kuudesta sairaudesta ainoastaan kolmessa löytyi yli kymmenen henkilöä, jotka täyttivät laaditut mukaanotto- ja poissulkukriteerit ja olivat antaneet biopankkisuostumuksen sekä luvan myöhempään yhteydenottoon. Kun yhteydenottomahdollisuus laajennetaan koskemaan myös vanhojen näytteiden henkilöitä, mahdollisten yhteydenottojen lukumäärä moninkertaistuu. Tämän vuoksi onkin tärkeää, että myös vanhojen näytteiden henkilöihin voidaan ottaa yhteys ja pyytää heiltä biopankkisuostumus, minkä myötä myös heitä voidaan lähestyä biopankista tiettyyn kliiniseen tutkimukseen liittyen.

Erityistä huomiota tulosten tulkinnassa tulee kiinnittää siihen, että tietorekisterihaussa käytetyt mukaanotto- ja poissulkukriteerit eivät vastaa laajuudeltaan yleisesti kliinisten lääketutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteereitä. Tietorekisterihaku itsessään asetti tiettyjä rajoitteita hakukriteereille. Pelkästään tieto siitä, kuinka paljon näyte- ja tietorekisterissä on henkilöitä, joihin voidaan ottaa yhteyttä, ei kerro kaikkea. Vielä pitäisi selvittää, kuinka paljon toimeksiantaja todellisuudessa saa yhteydenottoja henkilöiltä, jotka ovat saaneet tietoa tutkimuksesta biopankin kautta. Tämän tyyppinen

selvitys tulee ajankohtaisesti viimeistään siinä vaiheessa kun biopankin välityksellä toteutetaan jokin toimeksiantajalähtöinen rekrytointihanke. Vaikka todellisuudessa yhteyttä otettaisiin esimerkiksi 100 henkilöön, kaikki heistä tuskin täyttävät jokaista toimeksiantajan mukaanotto- ja poissulkukriteeriä. Kiinnostuneista henkilöistä täytyy vielä seuloa ne, jotka täyttävät kaikki tutkimusta varten laaditut mukaanotto- ja poissulkukriteerit, joten lopullinen biopankin avustuksella rekrytoitujen henkilöiden lukumäärä voi pienentyä vielä paljon siihen verrattuna, kuinka monta yhteydenottokirjettä biopankista lähetetään. Tietorekisterihaun perusteella lähetettyjen yhteydenottokirjeiden määrä ei siis vastaa potentiaalisten tutkittavien määrää, koska he kaikki eivät täytä tutkimuksen lopullisia mukaanotto- ja poissulkukriteereitä.

Oletettavasti tärkeimmät tietorekisterihausta poisjääneet kriteerit koskevat henkilön lääkehoitoa ja laboratorioarvoja. Lääkehoitojen listaus biopankin näyte- ja tietorekisterissä ei ole järkevää isojen tietorekisterihakujen kannalta. Tämän lisäksi lääkehoitojen tiedot eivät välttämättä kuvaa tämän hetkistä tilannetta. Näyte- ja tietorekisterissä voi olla merkintä jostain tietystä lääkkeestä, jota henkilö ei enää käytä. Laboratorioarvojen pois jättämistä puoltaa myös niiden ajantasaisuus. Laboratorio tulokset ovat kyllä haettavissa biopankin näyte- ja tietorekisteristä, mutta edellinen kirjattu tulos voi olla sellainen, joka sulkee henkilön pois tietorekisterihaun tuloksista, vaikka tällä hetkellä tulos olisi sallituissa rajoissa. Järkevämpää on siis jättää ajankohtaiset ja muuttuvat tiedot selvitettäväksi niiltä, jotka ovat kiinnostuneita osallistumaan tutkimukseen. Tautikohtaisesti pois jäi myös sellaisia kriteereitä, jotka olivat mukana jokaisessa mallina käytettyjen tutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteereissä, mutta joita ei voida selvittää biopankin näyte- ja tietorekisterin avulla. Esimerkiksi Alzheimerin taudin kohdalla, tämän projektin mukaanotto- ja poissulkukriteereissä ei käytetty ollenkaan muistin ja tiedonkäsittelyn arvioinnissa käytettävän MMSE-testin tuloksia. Tämä johtui sekä siitä, että testin tulokset muuttuvat jatkuvasti taudin edetessä jolloin ne eivät välttämättä ole ajan tasalla, ja myös siitä, etteivät testin tulokset ole tietorekisterihakua varten helposti haettavissa biopankin näyte- ja tietorekisteristä.

Tietorekisterihaun heikkoutena voidaan pitää myös sitä, että ICD-10-koodit eivät kaikilta osin ole täysin yksiselitteisiä. Projektin kohdesairauksista tämä vaikutti eniten idiopaattisen keuhkofibroosin kohdalla, jonka tautiluokituskoodi kattaa myös muita keuhkofibroosin tyyppejä. Monien sairauksien kohdalla olisi myös toivottavaa löytää taudin tiettyä alatyyppejä sairastavat henkilöt. Esimerkiksi MS-taudin oireisto voi ilmetä kolmen tyyppisesti, tauti voi olla joko relapsoiva-remittoiva (RRMS), toissijaisesti

etenevä (SPMS, sekundaarinen progressiivinen) tai ensisijaisesti etenevä (PPMS, primaarinen progressiivinen) (Remes et al. 2015). MS-taudin kohdalla tautityypin erittely tietorekisterihaussa ei ollut mahdollista, joten myös sen selvittäminen on tarpeen kun tutkimuksesta kiinnostuneiden soveltuvuutta tutkimukseen tarkistetaan. Vastaavia rajoituksia voi liittyä myös sairauden vaiheeseen. Esimerkiksi eturauhassyövän diagnoosi jää henkilölle loppuiäksi, vaikka hän olisi saanut parantavan hoidon sairauteensa. Diagnoosi ei myöskään välttämättä tarkoita, että sairauden aktiivinen hoitaminen olisi tarpeen; osaa todetuista alkavista eturauhassyöivistä jäädään seuraamaan taudin aggressiivisuuden ja hoidon tarpeen selvittämiseksi. Pelkkä diagnoosikoodi ei siis kerro riittävästi henkilön mahdollisesta soveltuvuudesta kliiniseen lääketutkimukseen tutkittavaksi.

Rekrytoinnin suunnittelussa on tärkeää huomioida myös ko. sairauden esiintyvyys väestössä. On eri asia rekrytoida tutkittavia MS-taudin kuin MSA:n tutkimukseen. MS-taudin esiintyvyydeksi Suomessa arvioidaan noin 130/100 000 (Remes et al. 2015), kun MSA:ssa se on alle 5/100 000 (Martikainen 2009). Harvinaista tautia sairastavien potilaiden tavoittaminen voi olla erityisen haastavaa. Biopankkien avustuksella saattaa olla mahdollista melko vähällä vaivalla saada yhteys toivottuun potilasryhmään. Rekrytoinnin kohdennettavuus juuri haluttuun ryhmään onkin yksi suurimmista mahdollisista hyödyistä biopankin avustuksella tapahtuvassa rekrytoinnissa. Toki biopankin välityksellä voitaneen rekrytoida myös terveitä vapaaehtoisia tutkittavia, mutta biopankin hyödynnettävyys korostuu juuri rekrytoinnin kohdentamisessa tiettyyn potilasryhmään.

Biopankki voi siis lähestyä myös sellaisia henkilöitä, jotka eivät ole antaneet aktiivista biopankkisuostumusta, mutta joiden näytteet ovat biopankissa jonkin näytekokoelman siirron myötä ns. vanhoina näytteinä. Tällöin ensimmäisen yhteydenoton tarkoitus on kertoa henkilölle, miksi häneen otetaan yhteyttä ja kuinka hänen näytteensä ovat päätyneet biopankkiin. Toivomuksena on, että mahdollisimman moni kirjeen saanut palauttaisi kirjeen mukana tulleen lomakkeen, ja antaisi joko aktiivisen biopankkisuostumuksen tai tekisi biopankkikiellon. Olisi tärkeää saada vastaus mahdollisimman monelta henkilöltä, jolle kirje on lähetetty. Todennäköisesti jo se, että kaavake pitää konkreettisesti palauttaa biopankille postitse, vähentää vastausten määrää, eikä vastausta näin ollen saada kaikilta yhteyttä otetuilta henkilöiltä. Nykyään voi oman tahtonsa muun muassa elinluovutuksen suhteen ilmoittaa sähköisesti Omakanta-palvelussa. Olisiko myös biopankkisuostumus mahdollista tehdä

sähköisesti? Sähköisen biopankkisuostumuksen puolesta puhuisi ainakin sen helppous.

Auria Biopankin näytteet on kerätty sen perustaneiden sairaanhoitopiirien alueelta eli ne käsittävät vain Varsinais-Suomen, Satakunnan ja Vaasan sairaanhoitopiirien potilaat. Kyseisten sairaanhoitopiirien alueella asuu noin 900 000 henkilöä (Sitra 2014), mikä vastaa noin kuudesosaa suomalaisista. Tätä projektia vastaavan selvityksen voisi siis tehdä jokaisen Suomessa toimivan biopankin näyte- ja tietorekisteristä, jos olisi kiinnostusta selvittää koko maan laajuisesti, paljonko henkilöitä olisi biopankin avustuksella tavoitettavissa klinisiin lääketutkimuksiin liittyen. Suomen biopankkien yhdistyminen yhdeksi biopankiksi mahdollistaisi tutkittavien rekrytoinnin maanlaajuisesti yhdellä kertaa, mistä olisi hyötyä erityisesti silloin, jos samaa tutkimusta tehtäisiin useassa Suomen kaupungissa. Aluerajaukset henkilöiden asuinpaikan mukaan tulevat kuitenkin siinä tapauksessa tarpeellisiksi, jos tutkimus on tarkoitus suorittaa vain jossain osissa maata. Esimerkiksi Turussa suoritettavaan tutkimukseen ei liene järkevää yrittää rekrytoida mukaan henkilöitä Lapista.

Biopankista lähetettävien yhteydenottokirjeiden suunnittelussa tulee ottaa huomioon muun muassa se, mitä biopankkitoimintaa ja kliinistä tutkimusta ohjeistavat lait määräävät. Kirjeiden tulee olla selkokielisiä ja ne eivät saisi aiheuttaa lukijassa huolta esimerkiksi hänen terveydentilastaan. Jälkimmäinen koskee erityisesti genotyyppiskirjettä, jossa voidaan tuoda ilmi henkilön mahdollinen alttius jollekin sairaudelle. Ei ole eettisesti hyväksyttävää jättää henkilöä tällaisessa tilanteessa vaille mahdollisuutta tarkempaan lääketieteelliseen neuvontaan. Biopankeilla ei välttämättä ole mahdollisuutta itse antaa perinnöllisyys- tai muuta neuvontaa, joten ennen kuin tällaisia yhteydenottoja toteutetaan, tulee selvittää mihin henkilöt voidaan ohjeistaa halutessaan ottamaan yhteyttä. Vaikka tietty genotyyppi yhtenä tutkittavien valintakriteerinä luokin erityisiä eettisiä haasteita, on se silti ainutlaatuinen tapa löytää tutkittavia ilman, että tutkivan tahon täytyisi ensin itse löytää henkilöt, joilta kartoittaa haluttu genotyyppi. Biopankilla on kokoelmissaan valmiina näytteet, joista kartoitus voidaan tehdä; ja samalla biopankki saa itse arvokasta lisätietoa liitettäväksi näytteisiin.

Biopankit voivat toimia erinomaisena apuna rekrytoitaessa tutkittavia klinisiin lääketutkimuksiin, kunhan muistetaan ottaa huomioon biopankkien näyte- ja tietorekisterien asettamat rajoitukset. Biopankin käyttäminen rekrytoinnin apuna ei kuitenkaan poista tutkimuksesta kiinnostuneiden henkilöiden alkuhaastattelun tarvetta. Vaikka tietorekisterihaun avulla ei saada tavoitettua populaatiota, jonka jokainen

henkilö täyttäisi kaikki toimeksiantajan kliinisen lääketutkimuksen mukaanotto- ja poissulkukriteerit, voi biopankin näyte- ja tietorekisterin sisältämistä tiedoista olla iso apu mahdollisten tutkittavien tavoittamisessa.

LÄHTEET

395/1987 *Lääkelaki.*

488/1999 *Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta.*

643/2013 *Asetus biopankin suostumusasiakirjasta.*

649/2013 *Asetus biopankin tiedonannosta.*

688/2012 *Biopankkilaki.*

82/2011 *Sosiaali- ja terveysministeriön asetus tutkittavalle suoritettavista korvauksista.*

841/2010 *Sosiaali- ja terveysministeriön asetus kliinisistä lääketutkimuksista.*

986/1999 *Asetus lääketieteellisestä tutkimuksesta.*

Auria Biopankki 2016a, *Biopankkitoimintaa vuodesta 2012* Luettu [www-sivuilla:](http://www.sivuilla:https://www.auriabiopankki.fi/auria-biopankki/historia/)
<https://www.auriabiopankki.fi/auria-biopankki/historia/> Hakupäivä 18.1.2016.

Auria Biopankki 2016b, *Näytteidenotto tapahtuu tavallisissa hoitotoimenpiteissä* Luettu [www-sivuilla:](http://www.sivuilla:https://www.auriabiopankki.fi/kansalaisille/naytteen-antaminen/)
<https://www.auriabiopankki.fi/kansalaisille/naytteen-antaminen/> Hakupäivä 26.1.2016.

Auria Biopankki 2016c, *Tiedonanto.*

Auria Biopankki 2016d, *Lehdistötiedotteet: Roche ja Auria Biopankki sopivat tutkimusyhteistyöstä* Luettu [www-sivuilla:](http://www.sivuilla:https://www.auriabiopankki.fi/medialle/)
<https://www.auriabiopankki.fi/medialle/> Hakupäivä 27.4.2016.

Auria Biopankki 2016e, *Ota käyttöön henkilökohtainen biopankkitili* Luettu [www-sivuilla:](http://www.sivuilla:https://www.auriabiopankki.fi/kansalaisille/biopankkitili/)
<https://www.auriabiopankki.fi/kansalaisille/biopankkitili/> Hakupäivä 29.4.2016.

Auria Biopankki 2015a, *Tietoa näytteistä* Luettu [www-sivuilla:](http://www.sivuilla:https://www.auriabiopankki.fi/kansalaisille/tietoa-naytteista/)
<https://www.auriabiopankki.fi/kansalaisille/tietoa-naytteista/> Hakupäivä 20.10.2015.

Auria Biopankki 2015b, *Feasibility selvitykset* Luettu [www-sivuilla:](http://www.sivuilla:https://www.auriabiopankki.fi/service/potilaiden-stratifiointi-ja-yhteydenotot-kliinisiin-laaketutkimuksiin/)
<https://www.auriabiopankki.fi/service/potilaiden-stratifiointi-ja-yhteydenotot-kliinisiin-laaketutkimuksiin/> Hakupäivä 21.10.2015.

Auria Biopankki 2015c, *Mikä on Auria Biopankki?* Luettu [www-sivuilla:](http://www.sivuilla:https://www.auriabiopankki.fi/auria-biopankki/)
<https://www.auriabiopankki.fi/auria-biopankki/> Hakupäivä 19.10.2015.

Auria Biopankki 2015d, *Millaisia näytteitä biopankissa on?* Luettu [www-sivuilta:https://www.auriabiopankki.fi/biopankin-palvelut/biopankin-naytteet/](http://www.sivuilta:https://www.auriabiopankki.fi/biopankin-palvelut/biopankin-naytteet/) Hakupäivä 20.10.2015.

Auria Biopankki 2014, *Näyte- ja tietorekisteriseloste*, Auria Biopankki.

BBMRI Suomi 2015, *Eettisyys ja laki-asiat* Luettu [www-sivuilta:http://www.bbMRI.fi/fi/ethical-and-legal-aspects/](http://www.sivuilta:http://www.bbMRI.fi/fi/ethical-and-legal-aspects/) Hakupäivä 12.9.2015.

Carpén, O. & Launis, V. 2014, "Hyvä biopankki kaikille - mutta miten?", *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 130, 15, sivut 1477-1478.

Dowling, N.M., Olson, N., Mish, T., Kaprakattu, P. & Gleason, C. 2012, "A model for the design and implementation of a participant recruitment registry for clinical studies of older adults", *Clinical Trials (London, England)*, 9, 2, sivut 204-214.

Dugas, M., Lange, M., Berdel, W.E. & Muller-Tidow, C. 2008, "Workflow to improve patient recruitment for clinical trials within hospital information systems - a case-study", *Trials*, 9, 2.

Embi, P.J., Jain, A., Clark, J., Bizjack, S., Hornung, R. & Harris, C.M. 2005, "Effect of a clinical trial alert system on physician participation in trial recruitment", *Archives of Internal Medicine*, 165, 19, sivut 2272-2277.

Euroopan Parlamentti ja Euroopan Unionin Neuvosto 2001, *Direktiivi Hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä*, 2001/20/EY, Euroopan yhteisöjen virallinen lehti L121/34

Euroopan Parlamentti ja Neuvosto 2014, *Asetus ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisistä lääketutkimuksista (EU) N:o 536/2014*, Euroopan unionin virallinen lehti L158.

Fimea 2016, *Tilastotietoa kliinisistä lääketutkimuksista* Luettu [www-sivuilta:http://www.fimea.fi/valvonta/kliiniset_laaketutkimukset/tilastotietoa_kliinisista_laaketutkimuksista](http://www.sivuilta:http://www.fimea.fi/valvonta/kliiniset_laaketutkimukset/tilastotietoa_kliinisista_laaketutkimuksista) Hakupäivä 13.2.2016.

Fimea 2015a, *Kliiniset lääketutkimukset* Luettu [www-sivuilta:http://www.fimea.fi/valvonta/kliiniset_laaketutkimukset](http://www.sivuilta:http://www.fimea.fi/valvonta/kliiniset_laaketutkimukset) Hakupäivä 4.11.2015.

Fimea 2015b, *Kliinisten lääketutkimusten tilasto 2014*, Fimea, Luettu [www-sivuilta:http://www.fimea.fi/download/28479_Kliinisten_laaketutkimusten_tilasto_2014.pdf](http://www.sivuilta:http://www.fimea.fi/download/28479_Kliinisten_laaketutkimusten_tilasto_2014.pdf).

Fimea 2012, *Kliiniset lääketutkimukset - Määräys 2/2012*, Fimea.

- FIMM 2016, *Suomalaisen genomitiedon hyödyntäminen lääkekehityksessä kiinnostaa kansainvälisiä lääkeyhtiöitä* Luettu [www-sivuilta: https://www.fimm.fi/fi/uutinen/1461304802](http://www.fimm.fi/fi/uutinen/1461304802) Hakupäivä 29.4.2016.
- Forsberg, J.S. & Soini, S. 2014, "A big step for Finnish biobanking", *Nature Reviews Genetics*, [Online], 15, 6, [9.12.2015].
- Heino, E. 2015, *Biopankit haluavat yhdistyä* [viimeksi päivitetty: 20.11.2015] Luettu [www-sivuilta: http://www.medi uutiset.fi/uutisarkisto/biopankit-haluavat-yhdistya-6092968](http://www.medi uutiset.fi/uutisarkisto/biopankit-haluavat-yhdistya-6092968) Hakupäivä 11.12.2015.
- Hewitt, R.E. 2011, "Biobanking: the foundation of personalized medicine", *Current Opinion in Oncology*, 23, 1, sivut 112-119.
- Hulley, S., Newman, T. & Cummings, S. 2013, "Choosing the study subjects: Specification, Sampling, and Recruitment" in *Designing Clinical Research*, eds. S. Hulley, S. Cummings, W. Browner, D. Grady & T. Newman, 4th edn, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, sivut 23-31.
- ICH 2015, *Vision* Luettu [www-sivuilta: http://www.ich.org/about/vision.html](http://www.ich.org/about/vision.html) Hakupäivä 20.11.2015.
- ICH 1997, *General Considerations for Clinical Trials*, ICH.
- ICH 1996, *Guideline for Good Clinical Practice*, ICH.
- Kallioniemi, O., Pitkänen, K. & Knowles, J. 2010, "Molekyyli-tason näkökulma potilaan hoitoon Suomesta "henkilökohtaisen lääketieteen" edelläkävijä", 126, 19, sivut 2329-2332.
- Lääketeollisuus Ry 2015, *Lääketutkimus ja tuotekehitys* Luettu [www-sivuilta: http://www.laaketeollisuus.fi/laakkeet/laaketutkimus-ja-tuotekehitys](http://www.laaketeollisuus.fi/laakkeet/laaketutkimus-ja-tuotekehitys) Hakupäivä 18.11.2015.
- Lääketeollisuus Ry 2016, *Tutkimusten ja potilaiden jakaantuminen* Luettu [www-sovuilta: http://www.laaketeollisuus.fi/sites/default/files/attachments/01_tutkimukset_ja_potilaat_2015.pdf](http://www.laaketeollisuus.fi/sites/default/files/attachments/01_tutkimukset_ja_potilaat_2015.pdf) Hakupäivä 14.5.2016
- Lääkäriliitto 2013, *Maailman lääkäri-liiton Helsingin julistus*. [viimeksi päivitetty: 20.3.2014] Luettu [www-sivuilta https://www.laakariliitto.fi/liitto/etiikka/helsingin-julistus/](https://www.laakariliitto.fi/liitto/etiikka/helsingin-julistus/) Hakupäivä: 18.11.2015
- Martikainen, K. 2009, *Monisysteemiatrofia eli MSA* Luettu [www-sivuilta: https://www.parkinson.fi/monisysteemiatrofia-eli-msa](https://www.parkinson.fi/monisysteemiatrofia-eli-msa) Hakupäivä 5.5.2016
- Masoudi, F.A., Havranek, E.P., Wolfe, P., Gross, C.P., Rathore, S.S., Steiner, J.F., Ordín, D.L. & Krumholz, H.M. 2003, "Most hospitalized older persons do not meet

- the enrollment criteria for clinical trials in heart failure", *American Heart Journal*, 146, 2, sivut 250-257.
- McDonald, A.M., Knight, R.C., Campbell, M.K., Entwistle, V.A., Grant, A.M., Cook, J.A., Elbourne, D.R., Francis, D., Garcia, J., Roberts, I. & Snowdon, C. 2006, "What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies", *Trials*, 7, 9.
- Nystuen, P. & Hagen, K.B. 2004, "Telephone reminders are effective in recruiting nonresponding patients to randomized controlled trials", *Journal of Clinical Epidemiology*, 57, 8, sivut 773-776.
- Remes, A., Airas, L., Atula, S., Färkkilä, M., Hartikainen, P., Koivisto, K., Mäenpää, E., Ruutiainen, J. & Sumelahti, M-L. 2015, *MS-tauti* [viimeksi päivitetty: 16.12.2015] Luettu <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi36070> www-sivuilta: Hakupäivä 5.5.2016
- Röhrig, B., du Prel, J.B., Wachtlin, D., Kwiecien, R. & Blettner, M. 2010, "Sample Size Calculation in Clinical Trials: Part 13 of a Series on Evaluation of Scientific Publications", *Deutsches Ärzteblatt International*, 107, 31-32, sivut 552-556.
- Saha, K. & Hurlbut, J.B. 2011, "Research ethics: Treat donors as partners in biobank research", *Nature*, 478, 7369, sivut 312-313.
- Salonen, R. 2014, "Lääkekehitys eilen, tänään ja huomenna.", *Sic!*, vol. 4, sivut 7-11.
- Schneider, L.S., Olin, J.T., Lyness, S.A. & Chui, H.C. 1997, "Eligibility of Alzheimer's disease clinic patients for clinical trials", *Journal of the American Geriatrics Society*, 45, 8, sivut 923-928.
- Schoenmaker, N. & Van Gool, W.A. 2004, "The age gap between patients in clinical studies and in the general population: a pitfall for dementia research", *The Lancet Neurology*, 3, 10, sivut 627-630.
- Sitra 2014, *Biopankeilla on iso potentiaali kahmia Suomeen investointeja ja uutta tutkimustoimintaa* [viimeksi päivitetty: 19.8.2014] Luettu <http://www.sitra.fi/uutiset/biopankeilla-iso-potentiaali-kahmia-suomeen-investointeja-ja-uutta-tutkimustoimintaa> Hakupäivä 11.12.2015.
- Snell, K. & Tupasela, A. 2012, "Miten suomalaiset suhtautuvat biopankkeihin?", *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*, 128, 16, sivut 1685-1690.
- Soini, S. 2013, "Finland on a Road towards a Modern Legal Biobanking Infrastructure", *European Journal of Health Law*, 20, 3, sivut 289-294.

- Sully, B.G., Julious, S.A. & Nicholl, J. 2013, "A reinvestigation of recruitment to randomised, controlled, multicenter trials: a review of trials funded by two UK funding agencies", *Trials*, 14.
- THL 2015, *THL Biopankki* [viimeksi päivitetty: 22.10.2015] Luettu [www-sivuilta: https://www.thl.fi/fi/aiheet/tietopaketit/thl-biopankki](http://www.thl.fi/fi/aiheet/tietopaketit/thl-biopankki) Hakupäivä 10.12.2015.
- Tieteen tiedotus ry 2013, *Tiedebarometri 2013*, Tieteen tiedotus ry, Verkkojulkaisu.
- TUKIJA 2015, *Ennakoilmoitus kliinisestä lääketutkimuksesta* Luettu [www-sivuilta: http://tukija.fi/ennakoilmoitusmenettely](http://tukija.fi/ennakoilmoitusmenettely) Hakupäivä 20.11.2015.
- TUKIJA 2012, *Tutkittavien rekrytoimisen yleisiä periaatteita* [viimeksi päivitetty: 16.2.2012] Luettu [www-sivuilta: http://tukija.fi/documents/1481661/1526255/tutkittavien_rekrytoimisen_yleisia_periaatteita_16022012.pdf/c93b5d12-2fd7-4530-83e7-ff11b3af3031](http://tukija.fi/documents/1481661/1526255/tutkittavien_rekrytoimisen_yleisia_periaatteita_16022012.pdf/c93b5d12-2fd7-4530-83e7-ff11b3af3031) Hakupäivä 30.10.2015.
- Turku CRC 2016, *Tutkittavien rekrytointi ja rekrytointimenettelyt* Luettu [www-sivuilta: http://www.turkucrc.fi/index.phtml?s=78](http://www.turkucrc.fi/index.phtml?s=78) Hakupäivä 19.2.2016.
- Turku CRC 2014a, *Kliininen lääketutkimus* [viimeksi päivitetty: 7.11.2014] Luettu [www-sivuilta: http://www.turkucrc.fi/index.phtml?s=23](http://www.turkucrc.fi/index.phtml?s=23) Hakupäivä 18.11.2015.
- Turku CRC 2014b, *Linkit* [viimeksi päivitetty: 11.12.2014] Luettu [www-sivuilta: http://www.turkucrc.fi/index.phtml?s=9](http://www.turkucrc.fi/index.phtml?s=9) Hakupäivä 10.2.2016.
- U.S. National Institute of Health 2015, *Clinicaltrials.gov* Luettu [www-sivuilta: http://clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) Hakupäivä 21.10.2015.
- Valvira 2013, *Biopankit* [viimeksi päivitetty: 27.6.2013] Luettu [www-sivuilta: http://www.valvira.fi/terveydenhuolto/toimintaluvat/biopankit](http://www.valvira.fi/terveydenhuolto/toimintaluvat/biopankit) Hakupäivä 11.11.2015.
- Valvira 2015, *Biopankkirekisteri*, Valvira.
- Van Spall, H.G., Toren, A., Kiss, A. & Fowler, R.A. 2007, "Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review", *Journal of the American Medical Association*, 297, 11, sivut 1233-1240.
- Watson, J.M. & Torgerson, D.J. 2006, "Increasing recruitment to randomised trials: a review of randomised controlled trials", *BMC Medical Research Methodology*, 6, 34.

LIITTEET

- LIITE 1 Mukaanotto- ja poissulkukriteerien luomisessa apuna käytetyt tutkimukset
- LIITE 2 Tietorekisterihaussa käytetyt mukaanotto- ja poissulkukriteerit
- LIITE 3 Yhteydenottokirjeet ja muistutuskirje

LIITE 1 Mukaanotto- ja poissulkukriteereiden luomisessa apuna käytetyt tutkimukset

Tutkimuksen nimen perässä on sen yksilöintikoodi clinicaltrials.gov -tietokannassa.

Tutkimusten hakukriteerit tietokannassa olivat

- Sairaus
- Interventionaaliset tutkimukset
- Interventio: Lääke
- Faasi 1 tai 2
- Vain tutkimukset, joihin ei hyväksytä terveitä vapaaehtoisia
- Ei tutkimuksia, joiden nykyinen tila on "tuntematon"

Alzheimerin tauti G30

1. Study of the Safety of Two Doses of Investigational Study Drug EVP-6124 in Subjects With Alzheimer's Disease Currently Receiving Memantine NCT02246075
2. ALADDIN Study: Antigonadotropin-Leuprolide in Alzheimer's Disease Drug INvestigation NCT00063310
3. Efficacy and Safety of Filgrastim in Alzheimer's Disease (FFAD) NCT01617577
4. Effects of an Anti-Inflammatory Drug in Alzheimer's Disease NCT00013650
5. Safety and Tolerability of AZD0530 (Saracatinib) in Alzheimer's Disease NCT01864655
6. A Phase IIa Multi-Center Study of 18F-FDG PET, Safety, and Tolerability of AZD0530 in Mild Alzheimer's Disease NCT02167256
7. Safety Study of Nicotinamide to Treat Alzheimer's Disease NCT00580931
8. Efficacy and Safety Study of ABT-384 in Subjects With Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease NCT01137526
9. Riluzole in Mild Alzheimer's Disease NCT01703117
10. Efficacy of Circadin® 2 mg in Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease Treated With AChE Inhibitor NCT00940589

Idiopaattinen keuhkofibroosi J84.1

1. Azithromycin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis NCT02173145
2. A Study to Characterize the Safety, PK and Biological Activity of CC-930 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) NCT01203943
3. Pilot Trial of Omeprazole in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (PPIPF) NCT02085018
4. Macitentan Use in an Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Study (MUSIC) NCT00903331
5. Safety and Tolerability Study of FG-3019 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis NCT00074698
6. Safety and Tolerability Study in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) NCT02503657
7. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Thalidomide NCT00162760
8. To Evaluate the Effect of Different Doses of SAR156597 Given to Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) NCT01529853
9. Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Long Acting Octreotide (FIBROSAND) NCT00463983
10. Zileuton for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis NCT00262405

MS-tauti G35

1. Oral Guanabenz for Multiple Sclerosis NCT02423083
2. Idebenone for Primary Progressive Multiple Sclerosis NCT01854359
3. Natalizumab Treatment of Progressive Multiple Sclerosis (NAPMS) NCT01077466
4. Safety Study of BIIB033 in Subjects With Multiple Sclerosis NCT01244139
5. BG00012 Phase 2 Combination Study in Participants With Multiple Sclerosis (EXPLORE) NCT01156311
6. Treatment of Multiple Sclerosis Using Over the Counter Inosine NCT00067327
7. A Phase 1 Trial of Intrathecal Rituximab for Progressive Multiple Sclerosis Patients NCT02253264
8. ACT-128800 in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis NCT01006265
9. A Phase II Study Comparing Low- and High-Dose Alemtuzumab and High-Dose Rebif® in Patients With Early, Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis NCT00050778
10. Protective Role of Oxcarbazepine in Multiple Sclerosis (PROXIMUS) NCT02104661

Eturauhassyöpä C61

1. Phase 1-2 Study of Onapristone in Patients With Advanced Castration-resistant Prostate Cancer NCT02049190
2. Cabozantinib in Treating Men With Castration-Resistant Prostate Cancer NCT01703065
3. A Phase 2 Study to Investigate the Clinical Activity of IPI-504 in Patients With Hormone-resistant Prostate Cancer (IPI-504-04) NCT00564928
4. Dose Finding Safety Study of VAL201 in Cancer Patients (VAL201-001) NCT02280317
5. Study of Itraconazole in Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) Post-chemotherapy NCT01450683
6. A Phase I/II Study of TRC105 in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) NCT01090765
7. Temsirolimus and Vorinostat in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer NCT01174199
8. Trial of Dasatinib (Sprycel®) in Subjects With Hormone-refractory Prostate Cancer NCT00570700
9. Perifosine in Treating Patients With Recurrent Prostate Cancer NCT00058214
10. BMS-275291 in Treating Patients With Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy NCT00040755

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä C34

1. Study of Ganetespib (STA-9090) + Docetaxel in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (GALAXY) NCT01348126
2. Study of Apatinib in RET Fusion Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer NCT02540824
3. Dasatinib in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer NCT00459342
4. First Line Study of Tamibarotene in Combination for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer NCT01337154
5. S0341: Erlotinib in Treating Patients With Advanced Primary Non-Small Cell Lung Cancer NCT00087412
6. Bortezomib in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer NCT00040768

7. Sorafenib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer NCT00098540
8. Celecoxib and Erlotinib in Treating Former Smokers With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer NCT00088959
9. E7389 in Treating Patients With Recurrent or Progressive Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer NCT00400829
10. Dasatinib and Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) NCT00826449

Monisysteemiatria G90.3 ja G25.9 (7-10 faasi 3)

1. AZD3241 PET MSA Trial, Phase 2, Randomized, 12 Week Safety and Tolerability Trial With PET in MSA Patients (NCT02388295)
2. Lithium in Multiple System Atrophy (LAMU) (NCT00997672)
3. Clinical Trial to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of Rasagiline Mesylate 1 mg in Patients With Multiple System Atrophy of the Parkinsonian Subtype (MSA-P) (NCT00977665)
4. Efficacy of L-threo DOPS on Orthostatic Hypotension Symptoms and Other Non-motor Symptoms in Patients With MSA (DOPS-AMS) (NCT02071459)
5. Fluoxetine in Multiple System Atrophy Patients (MSA-Fluox) (NCT01146548)
6. Treatment of Multiple System Atrophy Using Intravenous Immunoglobulins (NCT00750867)
7. Study of Rifampicin in Multiple System Atrophy (MSA) (NCT01287221)
8. Study About Efficacy and Safety to Treat Multi-System-Atrophy (NCT00146809)
9. Neuroprotection and Natural History in Parkinson's Plus Syndromes (NNIPPS) (NCT00211224)
10. Progression Rate of MSA Under EGCG Supplementation as Anti-Aggregation-Approach (PROMESA) (NCT02008721)

LIITE 2 Tietorekisterihaussa käytetyt tutkittavien mukaanotto- ja poissulkukriteerit

Alzheimerin tauti

Mukaanottokriteerit

- Alzheimerin tauti **G30**
- Mies tai nainen
- Ikä 55-80 vuotta

Poissulkukriteerit

- HIV (**Z21, B20-24**)
- HCV (**B17.1, B18.2**)
- HBV (**B16, B18.1**)
- Huntingtonin tauti (**G10**)
- Parkinsonin tauti (**G20**)
- Epilepsia (**G40**)
- Downin syndrooma (**Q90**)
- Syöpä (**C00-C99**)
- Vakava masennus (**F32.2, F32.3**)
- Verisuoniperäinen dementia (**F01**)
- Skitsofrenia (**F20**)
- Kaksisuuntainen mielialahäiriö (**F31**)
- Aivokasvain (**D33**)

Idiopaattinen keuhkofibroosi

Mukaanottokriteerit

- Idiopaattinen keuhkofibroosi **J84.1**
- Mies tai nainen
- Ikä 18-80 vuotta

Poissulkukriteerit

- HIV (**Z21, B20-24**)
- HCV (**B17.1, B18.2**)
- HBV (**B16, B18.1**)
- Muu keuhkosairaus (**J40-J47, J60-J70**)
- Tuberkuloosi, aktiivinen tai latentti (**A15-A16**)

MS-tauti

Mukaanottokriteerit

- MS-tauti **G35**
- Mies tai nainen
- Ikä 18-60 vuotta

Poissulkukriteerit

- HIV (**Z21, B20-24**)
- HCV (**B17.1, B18.2**)
- HBV (**B16, B18.1**)
- Autoimmuunin kilpirauhastulehduksen aiheuttama kilpirauhasen vajaatoiminta (**E03.80**)
- Nuoruustyyppin diabetes (**E10**)
- Punahukka (**L93#**)
- Astma (**J45**)
- Tulehduksellinen suolistosairaus (**K50-K51**)
- Kilpirauhasen karsinooma (**C73**)
- Aivoverenkierron häiriö (**I63-I66**)
- Neurodegeneratiiviset sairaudet (**G10-G13, G30-G32**)

- Autoimmuunikiipirauhastulehdus (**E06.3**)

Eturauhassyöpä

Mukaanottokriteerit

- Eturauhassyöpä **C61**
- Mies
- Ikä yli 18 vuotta

Poissulkukriteerit

- HIV (**Z21, B20-24**)
- HCV (**B17.1, B18.2**)
- HBV (**B16, B18.1**)
- Muu syöpä (**C00-C97, paitsi C61**)
- Krooninen lisämunaisten vajaatoiminta (**E27.2**)
- Metastaasit aivoissa (**C79.30, C79.31, C79.32, C79.39**)

Ei-pienisoluiainen keuhkosityöpä

Mukaanottokriteerit

- Keuhkosityöpä C34 pois lukien: **C34.06, C34.16, C34.26, C34.36, C34.86, C34.96**
- Mies tai nainen
- Ikä yli 18 vuotta

Poissulkukriteerit

- HIV (**Z21, B20-24**)
- HCV (**B17.1, B18.2**)
- HBV (**B16, B18.1**)
- Muu syöpä (**C00-C97, paitsi C34**)
- Sydämen vajaatoiminta (**I50**)
- Keuhkofibroosi (**J84.1**)
- Tulehduksellinen suolistosairaus, krooninen ripuli (**K50-K51, A09, K58.0**)
- Jokin psykiatrinen sairaus (**F00-F99**)

Monisysteemiatrofia

Mukaanottokriteerit

- Monisysteemiatrofia **G90.3 ja G25.9**
- Mies tai nainen
- Ikä 18-80 vuotta

Poissulkukriteerit

- HIV (**Z21, B20-24**)
- HCV (**B17.1, B18.2**)
- HBV (**B16, B18.1**)
- Merkittävä keskushermoston neurologinen sairaus (**G00-G09, G10-G13, G20-G24, G30-G32, G35-G37**)
- Munuaisten vajaatoiminta (**N18**)
- Sydämen vajaatoiminta (**I50**)
- Kilpirauhassairaus (**E00-E07**)
- Gastrointestinaaliset sairaudet (**K20-K31, K35-K38, K50-K52, K55-K63**)

LIITE 3 Yhteydenottokirjeet ja muistutuskirje

Yhteydenottokirje 1

Arvoisa vastaanottaja,

Olette tehnyt biopankkisuostumuksen Auria Biopankkiin ja samalla ilmaissut kiinnostuksenne saada tietoa sellaisista lääketieteellisistä tutkimuksista, joihin saattaisitte olla sopiva tutkittava, mutta joita antamanne biopankkisuostumus ei kata.

Otamme Teihin nyt yhteyttä kertoaksemme, että **<tutkimuksen suorittaja>** on suorittamassa/aloittamassa/käynnistämässä lääketieteellistä tutkimusta/ kliinistä lääketutkimusta **<mihiin (esim. diagnoosi)>** liittyen. **<Lyhyesti tutkimuksen tarkoituksesta>**

Tutkimuksen tarkemman kuvauksen löydätte oheisesta liitteestä. Mikäli haluatte saada lisätietoja tutkimuksesta, pyydämme Teitä ottamaan suoraan yhteyttä tämän tutkimuksen **<tutkimushoitajaan/tutkijalääkäriin>**. Auria Biopankki ei vastaa tutkimusta koskeviin tiedusteluihin.

<Tutkimushoitajan ja/tai tutkijalääkäriin yhteystiedot>

Ystävällisin terveisin,

Auria Biopankki

Arvoisa vastaanottaja,

Teistä ennen 1.9.2013 otetut <mikä, esim. veri-/kudos-> näytteet on siirretty ns. vanhoina näytteitä <mistä, esim. Turun yliopistollisen keskussairaalan Patologian osaston näytekokoelmista> Auria Biopankin kokoelmiin käytettäväksi biopankkitutkimuksissa. Siirto on tehty Biopankkilain (688/2012) 13§ nojalla ja siinä kuvatulla tavalla. Ennen näytteiden siirtoa, siirrosta ilmoitettiin <missä, esim. Turun sanomissa> <milloin>. Ilmoituksessa kuvattiin miten näytteidenne siirto Auria Biopankkiin oli mahdollista kieltää. Koska emme vastaanottaneet Teiltä tuolloin kieltä, näytteenne siirrettiin biopankkiin.

Lähestymme Teitä nyt, koska haluamme kertoa Teille tarkemmin biopankkitoiminnasta. Pyydämme Teitä tutustumaan liitteenä olevaan tiedotteeseen Auria Biopankin toiminnasta. Auria Biopankin ovat perustaneet Turun yliopisto sekä Varsinais-Suomen, Satakunnan ja Vaasan sairaanhoitopiirit. Sosiaali- ja terveystieteiden lupa- ja valvontavirasto Valvira on merkinnyt Auria Biopankin valtakunnalliseen biopankkirekisteriin keväällä 2014.

Kirjeessä on liitteenä biopankkisuostumus- sekä biopankkikieltolomake. Täyttämällä suostumuslomakkeen Teillä on mahdollisuus tehdä aktiivinen biopankkisuostumus biopankkiimme, jolloin Teistä myös 1.9.2013 jälkeen ko. sairaanhoitopiirien toimipisteissä otetut tai otettavat näytteet voidaan tallettaa biopankkiin ja käyttää biopankkitutkimuksissa. Biopankkisuostumuksen antamisen yhteydessä voitte, myös ilmaista kiinnostuksenne saada tietoa sellaisista lääketieteellisistä tutkimuksista, joihin voisitte olla sopiva osallistujaksi, mutta joita biopankkisuostumus ei kata. Täyttämällä biopankkikiellon, kiellätte näytteidenne tallennuksen biopankkiin ja käytön biopankkitutkimuksissa. Kiellon jälkeen emme ole enää yhteydessä Teihin. Kielto tarkoittaa myös sitä, että jo siirrettyjä vanhoja näytteitänne ei enää käytetä uusiin biopankkitutkimuksiin.

Kirjeen liitteenä lähetämme teille kaavakkeet, joilla voitte tehdä joko biopankkisuostumuksen tai -kiellon. <Mukana on myös vastauskuori, jolla voitte toimittaa täytetyn kaavakkeen meille postikuluitta.> Mikäli ette toimita kumpaakaan kaavakkeista meille <pvm> mennessä, tulkitsemme, että sallitte vanhojen näytteidenne käytön biopankkitutkimuksissa, mutta 1.9.2013 jälkeen otettuja näytteitänne ei edelleenkään kerätä eikä säilytetä biopankissa, eikä käytetä biopankkitutkimuksissa.

Annamme mielellämme lisätietoja toiminnastamme.

Ystävällisin terveisin,
Auria Biopankki

Puh. (02) 333 7090
Sähköposti: info@auriabiopankki.fi

Liitteet:

Auria Biopankin tiedote, Auria Biopankin suostumuskaavake, Auria Biopankin kieltokaavake

Muistutuskirje

Arvoisa vastaanottaja,

Olette tehnyt biopankkisuostumuksen Auria Biopankkiin ja samalla ilmaissut kiinnostuksenne saada tietoa sellaisista lääketieteellisistä tutkimuksista, joihin saattaisitte olla sopiva tutkittava, mutta joita antamanne biopankkisuostumus ei kata.

Tähän liittyen lähestyimme Teitä noin **<milloin, esim. kaksi viikkoa>** sitten kirjeitse. Kirjeessä kerroimme **<tutkimuksen suorittaja>** suorittamasta/aloittamasta lääketieteellisestä/ kliinisestä lääketutkimuksesta **<mihin, esim. diagnoosi>** liittyen.

Tutkimuksen tarkemman kuvauksen löydätte oheisesta liitteestä. Mikäli haluatte saada lisätietoja tutkimuksesta, pyydämme Teitä ottamaan suoraan yhteyttä tämän tutkimuksen **<tutkimushoitajaan/tutkijalääkäriin>**. Auria Biopankki ei vastaa tutkimusta koskeviin tiedusteluihin.

Voitte jättää tämän kirjeen huomiotta, jos olette jo ollut yhteydessä **<tutkimushoitajaan/tutkijalääkäriin>**. Emme tule enää lähettämään uusia muistutuskirjeitä tähän tutkimukseen liittyen.

<Tutkimushoitajan ja/tai tutkijalääkäriin yhteystiedot>

Ystävällisin terveisin,

Auria Biopankki