

ÅRSRAPPORT

2019



Forskningsbiobank for Avdeling for revmatologi, hud og infeksjonssykdommer

**Avdeling for revmatologi, hud og infeksjonsmedisin
Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon
Oslo Universitetssykehus HF**

Innholdsfortegnelse

<i>1. Innledning</i>	<i>2</i>
<i>2. Organisasjon og styringsgruppe</i>	<i>3</i>
<i>3. Aktivitet i biobanken 2019</i>	<i>3</i>
<i>4. Samtykkeregister</i>	<i>4</i>
<i>5. Forskning og prosjekter</i>	<i>4</i>
<i>5.1 Seksjon for revmatologi</i>	<i>4</i>
<i>5.2 Seksjon for hudsykdommer</i>	<i>6</i>
<i>5.3 Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer</i>	<i>6</i>
<i>6. Hjemmelgrunnlag for forskningsbiobank RHI</i>	<i>7</i>
<i>7. Spøringsystem, prøvemottak og fryserie</i>	<i>7</i>
<i>8. Finansiering</i>	<i>7</i>
<i>9. Utfordringer i 2019</i>	<i>8</i>
<i>10. Mål for 2020</i>	<i>8</i>

1. Innledning

Biobanking innebærer samling av biologisk materiale fra pasienter til videre analyser og er en forutsetning for moderne klinisk forskning. Det biologiske materialet kan være alt fra blodprøver og vevsprøver til prøver fra urin og avføring, og det er forskningspolitisk enighet om at man ønsker samling av et bredt pasientmateriale til bruk og gjenbruk i forskjellige studier. Dette stiller nye krav til organisering og utrustning av biobankene og har vært et viktig satsningsområde for Oslo universitetssykehus (OUS).

OUS ved Klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon (KIT) har ønsket å samle forskningsbiobanker i større temabaserte enheter. Hensikten er å sikre data optimalt, oppnå besparelser ved «stordiftsfordeler» og legge til rette for bedre forskningssamarbeid på tvers av seksjoner og avdelinger.

Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer (RHI) inngikk derfor i 2017 en avtale om en felles biobank. Biobanken bygger på den opprinnelige biobanken til Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulittregister (NOSVAR) som har eksistert siden 2002, og er i praksis en videreutvikling og sammenslåing av tidligere spesifikke forskningsbiobanker knyttet til tre av seksjonene ved avdelingen: seksjon for voksenreumatologi, seksjon for hudsykdommer og seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer. Utviklingen av biobanken har skjedd gjennom et nært samarbeid mellom aktive forskningsmiljøer og ledelsen både ved avdelingen og klinikken. Avdelingsleder Jorunn Hagen Rønsen og forskningsleder Tom Heming Karlsen har vært nøkkelpersoner i arbeidet, og bidratt med ressurser og etablering av logistikk, nødvendige samarbeidsavtaler og tro på prosjektet. Institutt for indremedisinsk forskning ved Professor Bente Halvorsen fortjener en spesiell takk for å ha stilt lokaler til disposisjon for biobanken.

Forskningsbiobanken ved Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer (FBB RHI) er en generell biobank med bredt samtykke for pasienter under behandling ved avdelingen. Det innebærer at materiale kan samles inn prospektivt og senere brukes i forskningsprosjekter godkjent av REK og av biobankens styringsgruppe. Det gir en langt større fleksibilitet enn tidligere og bidrar til bedre og riktigere bruk av det verdifulle materialet.

2. Organisasjon og styringsgruppe

FBB RHI forvaltes og driftes av Oslo universitetssykehus (OUS) ved Kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjonsklinikken (KIT). OUS er forskningsansvarlig ved klinikkssjef for KIT Morten Tandberg Eriksen, og leder ved Avdeling for revmatologi, hud og infeksjonssykdommer (RHI), Jorunn Hagen Rønson. Ansvarshavende for FBB RHI er overlege Øyvind Palm.

Styringsgruppen for FBB RHI ble opprettet i 2017. Denne består av en representant fra tre av seksjonene i KIT: Seksjon for revmatologi (Øyvind Palm), Seksjon for hudsykdommer (Kristin Bergersen, sekretær) og Seksjon for kliniske immunologi og infeksjonssykdommer (Børre Fevang, leder).

Biobanken har i løpet av 2019 fått knyttet til seg viktig personell som er helt avgjørende for god drift. Koordinator (Stina Gundersen) og sekretær (Mona Stensland Johansen) ble formelt oppnevnt i mars måned og fra august fikk biobanken egen bioingeniør i 30% stilling (Mohammad Gaeb, og fra 10/1-20 Marte Valde). Koordinator for NOSVAR-registeret (Torhild Garen) og forskningssykepleier fra seksjon fra revmatologi (Kari Fresjar) er viktige støttespillere for biobanken og deltar i arbeidsgruppemøter sammen med biobankens egen koordinator, sekretær, bioingeniør og styringsgruppen.



Fra venstre: Marte Valde, Øyvind Palm, Børre Fevang, Kristin Bergersen.
Foto Øystein Horgmo @UIO

Styringsgruppen har møter hver siste torsdag i måned med ulike tall, mens arbeidsgruppemøtene skjer hver siste torsdag i måned med like tall. Referat fra alle møter i FBB RHI legges ut i fellesområde K\:\felles\KIT\RHI\forskningsbiobank.

3. Aktivitet i biobanken 2019

Biobankens aktivitet fra etableringen og frem til høsten 2019 har i stor grad dreid seg om etablering og innkjøp av infrastruktur, utvikling av rutiner for prøvehåndtering, sikring av formelle godkjenninger og etablering av samarbeidsavtaler med blant annet prøvetakingsenheten ved Avdeling for medisinsk biokjemi. Dette arbeidet kulminerte i inklusjon av den første pasienten i biobanken i oktober 2019 med gradvis økende aktivitet frem mot årsskiftet.

Det er nå etablert en rutine der pasienten tar forskningsprøver sammen med vanlige rutineprøver ved prøvetakingsenheten til MBK, og der vår bioingeniør varsles om prøvene for videre håndtering. Rekvisisjon av forskningsprøver skjer på papirskjema med de begrensningene dette innebærer og det er et ønske om å kunne gå over til elektronisk rekvirering også av forskningsprøver når dette blir tilgjengelig.

Ved årets slutt inneholdt biobanken fullblod, serum og plasma fra 65 pasienter, hovedsakelig fra Seksjon for revmatologi som har gode og faste rutiner for inkludering av sine pasienter til både NOSVAR og biobank.

4. Samtykkeregister

Avdelingen har opprettet et samtykkeregister som er nært knyttet til forskningsbiobanken men som omfatter alle samtykker ved avdelingen, også utenom biobanken. Sikker oppbevaring av pasientenes samtykker for RHI-biobank og relaterte registre er essensielt. Samtidig er det iblant nødvendig å kunne finne den enkeltes samtykke. For å fylle disse kravene inngikk vi 28.06 2018 en avtale med Medinsight om et internt kvalitetsregister (Reg ID 378), Samtykkeregister RHI). Formell registereier er Tone Kristin Bergersen. Kontaktansvarlig ved Medinsight er Gerd Paulsen. Alle nye samtykker registreres forløpende i dette nye samtykkeregisteret. Samtidig inkluderes tidligere samtykker gradvis ved scanning.

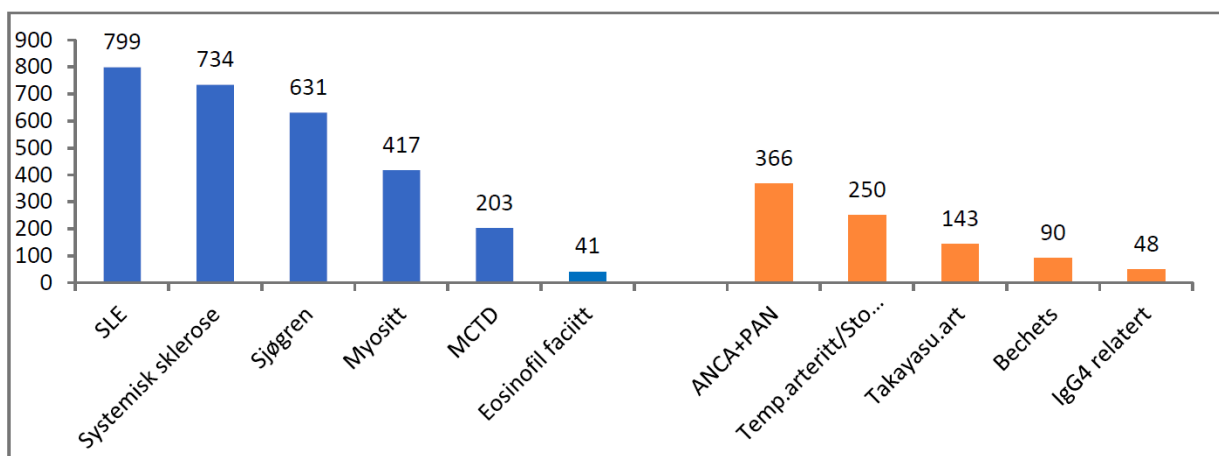
Biobankens sekretær har sammen med NOSVARs koordinator registrert og scannet 2000 samtykker i løpet av 2019.

5. Forskning og prosjekter

5.1 Seksjon for voksenrevmatologi

Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt register (NOSVAR)

Systemiske bindevevssykdommer og vaskulitter er sjeldne, men alvorlige, autoimmune revmatiske sykdommer. Systemiske bindevevssykdommer kjennetegnes ved revmatisk betennelse i bindevev som kan omfatte hud, ledd, indre organer og vevet omkring. Vaskulitter medfører betennelser i blod og organer.



Figur 1: Antall registrerte i NOSVAR med ulike diagnoser. De fleste har blod og serum i RHI-biobank.

De utløsende sykdomsårsakene er fortsatt ukjente, men når sykdommene først har startet, overreagerer immunsystemet med for stor aktivitet. Ved en feil angriper så immunsystemet kroppens eget vev (autoimmunitet). De forskjellige sykdommene skiller ved at reaksjonen fra immunsystemet utløser ulike antistoff og skader forskjellige organer. Blant bindevevssykdommene

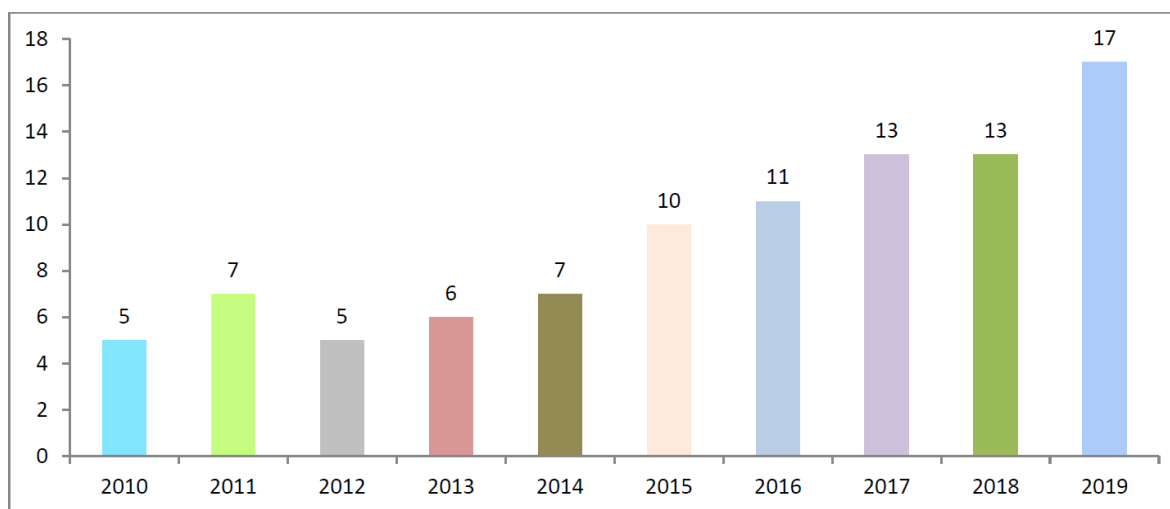
finner en systemisk lupus erythematosus (SLE), Sjøgrens syndrom, polymyositt, dermatomyositt, antisyntetase syndromet, systemisk sklerose og blandet bindevevssykdom (MCTD). Vaskulittsykdommene består blant annet av temporalis arteritt, Takayasu arteritt, granulomatose med polyangiitt (GPA), Mikroskopisk polyangiitt (MPA), eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA), polyarteritis nodosa (PAN) og Behçets syndrom. Selv om mer detaljert kunnskap om immunsystemets funksjoner har gitt bedre forståelse av sykdomsmekanismene, mangler vi ennå effektiv behandling for flere av tilstandene.

Siden 1998 har Revmatologiskseksjon ved OUS, Rikshospitalet (tidligere Oslo Sanitetsforening Revmatismesykehus) bygget opp et stort, samtykkebasert forsknings- og kvalitetssikringsregister for systemiske bindevevssykdommer og vaskulitt (Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulittregister, NOSVAR). Pasienter over 18 år med sikker diagnose blir spurt om deltakelse i registeret. En biobank har vært knyttet til registeret siden 2002. Registeret er utelukkende finansiert gjennom offentlige midler via Revmatologisk Seksjon, OUS, Rikshospitalet. Midlene går til en stilling for en registerkoordinator/rådgiver (siden 1999), en deltidsansatt overlege (siden 2008) og IT- og driftskostnader (siden 1999).

NOSVAR er blitt det største registeret i sitt slag i landet med totalt over 4000 inkluderte pasienter. Doktorgrads (PhD)-prosjekter, annen forskning og kvalitetssikringsprosjekter er delvis eller helt basert på NOSVAR-data og på nasjonalt og internasjonalt samarbeid. NOSVAR data har i 2019 vært brukt i 16 publiserte artikler. Siden 2010 har NOSVAR bidratt med data i 94 PubMed registrerte publikasjoner.

Seksjon for Revmatiske Sykdommer ved overlege dr.med Øyvind Palm administrerer registeret. Overlegen rapporterer direkte til seksjonsleder og utarbeider årsrapport i samarbeid med registerkoordinator Torhild Garen. Registerkoordinatoren står for den daglige drift av registeret. Registermedarbeider Kari Fresjar bidrar til mest mulig komplett registrering på sengeposten. Styringsgruppen består av seksjonsleder professor dr.med Øyvind Molberg, overlege dr.med Ragnar Gunnarsson, overlege dr.med Øyvind Palm, overlege Øyvind Midtvedt og registerkoordinator Torhild Garen. Referansegruppen for registeret består av seksjonsleder ved seksjon for revmatologi, OUS, Rikshospitalet og avdelingsoverlegene ved eventuelle eksterne avdelinger som deltar i registreringene. Større endringer i registeret diskuteres i styringsgruppen før vedtak fattes.

RHI-biobank prøver til NOSVAR i 2019: Totalt 277 prøver, inkludert påfyll av prøver av systemisk sklerosepasienter er avsatt i 2019, en økning på 28 % sammenlignet med året før. Antall avsatt i den nye RHI-biobanken i 2019 er 39.



Figur 2. Antall publikasjoner utgående fra NOSVAR (og biobank) årlig siden 2010

5.2 Seksjon for hudsykdommer

Forskning ved seksjon for hudsykdommer fokuserer i hovedsak på temaene: hudkreft, hudinflammasjon, hudens mikrosirkulasjon og livskvalitet/epidemiologi. Forskningen utgår fra og er tett integrert med det kliniske arbeidet ved seksjonen. Forskningsgruppen har nylig startet en prosess med formål å revidere strategi for forskningsaktiviteten.

Seksjonen har nylig gått igjennom historiske prøver lagret i tidligere tematiske biobanker med tanke på inklusjon i den generelle biobanken. Pga lang historikk har det vært vanskelig å finne informasjon om materialet og det er dessverre blitt nødvendig å destruere et relativt stort omfang av historisk biologisk materiale pga dette, med utgått tidsfrist for hjemmelsgrunnlag. Seksjonen har valgt å holde bevart historisk tematisk biobank utenfor FBI RHI.

Seksjonen har nå økende forskningsaktivitet knyttet til FBB RHI. Prosjekter under utvikling knyttet til FBB RHI er:

Notch signal og inflammasjon ved hidradenitis suppurativa

Man har inntil nylig ikke hatt innsikt i den inflammatoriske prosessen ved hidradenitis suppurativa og således ikke hatt mulighet for målrettet medikamentell behandling. Bredspektrede antibiotika er mye brukt, men med liten til moderat effekt og med risiko for resistensutvikling. Det er derfor svært spennende at det siste år vist god effekt av TNF α blokkere (infiximab, adalimumab) på både anfallfrekvens og alvorlighet av byller. Mange pasienter har fått et helt nytt liv etter start av biologisk behandling. Studien vil ha spesielt fokus på cellulære mekanismer som kan forklare hvorfor TNF α blokkere demper sykdommen. Prosjektet vil således belyse både patogenese bak sykdommen og gi en bedre forståelse av respons på behandling. Behandlingsrespons vil følges i seksjonens kvalitets- og forskningsregister OUS hudsykdommer - Dermareg

Type 2 inflammasjon i hud hos pasienter med atopisk eksem

Atopisk eksem, som er den mest hyppig forekommende av de kroniske hudsykdommene, er drevet av både av patologi i keratinocytene og en kraftig type 2 inflammasjon. Seksjon for hudsykdommer har i 2019 startet å behandle pasienter med atopisk eksem med dupilumab. Dupilumab blokkerer IL-4R og med det hemmer signaleringen av cytokinene IL 4 og IL 13 og har vist svært god effekt på atopisk eksem. Det foreligger en unik mulighet til å studere type 2 inflammasjon ved å følge inflammasjonsprofil hos pasienter som får dupilumab.. Dupilumab er en helt ny type medikamentgruppe for pasienter med type 2 inflammasjon. Man vil derfor registrere klinisk respons hos alle pasienter som settes på denne behandlingen i seksjonens kvalitets- og forskningsregister OUS hudsykdommer - Dermareg, og sammenligne denne med inflammasjonsprofil i biologisk prøvemateriale

5.3 Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer

Seksjonen har ansvar for utredning og behandling av pasienter med forskjellige former for immunsvikt, infeksjoner hos immunsvekkede pasienter og feber av ukjent årsak. Seksjonen har stor selvstendig forskningsaktivitet med spesielt fokus på primær immunsvikt og HIV-infeksjon, og biobanking har vært en helt sentral del av dette arbeidet gjennom mange år. Målet er å øke forståelsen for underliggende sykdomsmekanismer og identifisere nye angrepspunkter for behandlingen. Avanserte biomedisinske metoder anvendes direkte på pasientmateriale med et klart fokus på det som er klinisk relevant.

Kronisk betennelse uten samtidig infeksjon er et kjennetegn ved mange former for immunsvikt og er uttrykk for et immunsystem i ubalanse. Betennelsen bidrar til økt sykkelighet med potensiell påvirkning av en rekke organer og vil dermed være et viktig mål for behandlingen av immunsvikten. Flere av seksjonens forskningsprosjekter er derfor knyttet til kroniske betennelsesmekanismer:

- Immunopatogenetiske mekanismer ved CVID – en sykdomsmodell for autoimmunitet og kronisk betennelse. Seksjonen har gjennom mange år brukt primær immunsvikt i form av Vanlig variabel immunsvikt (Common variable immunodeficiency, CVID) som en modell for å studere immunsystemet. De siste årene har vi hatt særlig fokus på samspillet mellom mikrobiota i tarm, tarmslimhinnen og lokal og systemisk betennelse. Magnhild Eide Macpherson er i ferd med å avslutte sin doktorgrad på dette temaet og Silje Fjellgård Jørgensen startet i 2019 opp et postdoktor-prosjekt som spesielt skal se på såkalte epigenetiske endringer i samspillet mellom mikrobiota og betennelse.
- NLRP3-inflammasomet i HIV. Det er velkjent at selv velbehandlete HIV-pasienter har en økt risiko for kardiovaskulær sykdom og at dette kan knyttes til underliggende kroniske betennelse. Proteinkomplekset NLRP3 er et såkalt inflammasom som vi vet er med og driver betennelsen ved kardiovaskulær sykdom generelt og dette prosjektet har til hensikt å se hvilken betydning det har ved HIV-sykdom. Hedda Hoel er godt i gang med sitt doktorgradsprosjekt på dette.

Seksjonen har et nært samarbeid med Institutt for indremedisinsk forskning som har et bredt repertoar av metoder i tillegg til samarbeid med sterke forskningsmiljøer både nasjonalt og internasjonalt. De følgende prosjektene er helt avhengig av en velfungerende biobank og etableringen av forskningsbiobank RHI bidrar i stor grad til dette: eksisterende prosjektspesifikke biobanker vil nå etter samtykke fra pasientene inngå i forskningsbiobank RHI i tillegg til nye prospektive innsamlinger fra de aktuelle pasientgruppen. Det ble i 2019 utgitt 3 artikler med materiale fra biobankene som nå inngår i FBB RHI.

6. Hjemmelsgrunnlag for forskningsbiobank RHI

Aktuell REK godkjenning for biobanken har REK-nummer 2016/119 og gjaldt opprinnelig biobank knyttet til NOSVAR og inklusjon av voksne pasienter med systemisk bindevevssykdom eller vaskulitt. I vedtak av 24.08 2017 godkjente imidlertid REK:

- Navneendring av biobanken til Forskningsbiobank for Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer.
- Inklusjon av: 1) Pasienter med primære og sekundær immunsvikt inkludert HIV-infeksjon 2) Voksne pasienter og barn med hudsykdommer ved Seksjon for hudsykdommer. 3) Kontrollprøver fra opptil 1000 friske personer.

Biologisk materiale som er REK-godkjent for samling i RHI-biobank er: fullblod, serum, plasma, celler, urin, avføring, biopsimateriale, DNA ekstrahert, RNA ekstrahert, hår og negler.

7. Sporingssystem, laboratorium og fryser

Biobanken benytter eBiobank som er et web-basert elektronisk verktøy som gjør det lettere å håndtere biologisk materiale mht identifisering, sporing av prøver og målrettede uttak av prøvemateriale. eBiobank driftes av Avdeling for biobank- og registerstøtte ved OUS der vi har fått svært god hjelp til oppsett og bruk av det elektroniske sporingssystemet av blant annet Hege Dahlen Sollid.

Biobanken har fått tildelt laboratoriebank og plass til fryser i lokaler som disponeres av Institutt for indremedisinsk forskning og som deles med blant annet Norsk senter for PSC (NoPSC). Denne samlokaliseringen viste seg svært nyttig med gode praktiske råd og løsninger i etableringsfasen fra NoPSCs Liv Wenche Thorbjørnsen.

OUS og Folkehelseinstituttet har inngått samarbeid om felles lokalisering av lagringsplass for biologisk materiale. I 2014 ble det inngått avtale mellom OUS v/Forskningsavdelingen og vår avdeling

RHI om bruk av lagring på Myhrens verksted. I tillegg benyttes lokale fryserer for mellomlagring av prøver.

8. Finansiering

FBB RHI driftes både av interne og eksterne midler. Styringsgruppen har årlig søkt om eksterne midler utlyst fra OUS, UiO og forskjellige forskningsfond. Midlene er brukt til innkjøp av utstyr og opprettelse av Samtykkeregister.

Eksterne midler/Tildelinger:

2019: kr 80 000 UNIFOR/ Arne E. Ingels' legat

2019: k. 80 000 UiO / vit utstyr kl. 3

2018: kr 73 000 Stimuleringsmidler til infrastrukturtiltak eller etableringstiltak OUS

2017: kr 100 000 Stimuleringsmidler til infrastrukturtiltak eller etableringstiltak OUS

Forskningsbiobanken RHI har videre gjennom de siste 3 årene blitt tildelt kr 150 000,- fra KIT.

Det har for 2019 vært bruk av interne midler til:

- Prøvetaking på MBK: kr. 5900
- Leie fryseplass Myhrens verksted: kr. 3331
- Lønn 30% bioingeniør: kr, 84 659 (via Inven2)

9. Utfordringer i 2019

En hovedutfordring i 2019 har vært å etablere gode, praktiske og gjennomførbare rutiner for prøvetaking og inkludering i biobanken. Dette har langt på vei lyktes gjennom stor innsats fra spesielt bioingeniør men også NOSVARs koordinator og forskningssykepleier på sengeposten.

Etablering av laboratoriefasiliteter for prøvehåndtering har vært en krevende oppgave med stadige innkjøp av nødvendig spesialutstyr og forbruksmateriale. Dette hadde ikke vært mulig å gjennomføre uten god og ryddig styring fra biobankens koordinator. Biobanken er i dag fullt operativ og i stand til å håndtere et stort antall prøver .

Vi har greid å sikre finansiering av infrastruktur gjennom eksterne søknader men det har vært vanskelig å få tilslag på søknader om driftsmidler. Forskningsutvalget ved RHI ledet av Marius Trøseid tok imidlertid i 2019 initiativ til intern finansiering av bioingeniør som har vært helt avgjørende for oppstart av driften.

10. Mål for 2020

Biobanken er nå etablert med egen bioingeniør og gode rutiner for håndtering av blodprøver fra pasienter og kontroller. Målet for 2020 vil være å:

- Sikre fortsatt finansiering av bioingeniør gjennom aktiv søking på eksterne utlysninger
- Arbeide for biobanking av forskningsmateriale som en fullt ut integrert del av OUS virksomhet
- Videreutvikle rutiner for prøvetaking gjennom etablering av elektronisk rekvirering av forskningsprøver
- Etablere rutiner og prosedyrer for håndtering og inkludering av andre prøvematerialer enn blod.