

ÅRSRAPPORT

2021



Forskningsbiobank for Avdeling for revmatologi, hud og infeksjonssykdommer

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

1. Innledning.....	2
2. Organisasjon og styringsgruppe.....	3
3. Aktivitet i biobanken 2021.....	4
4. Samtykkeregister.....	4
5. Forskning og prosjekter.....	5
5.1 Seksjon for revmatologi.....	5
5.2 Seksjon for hudsykdommer.....	7
5.3 Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer.....	7
6. Hjemmelgrunnlag for forskningsbiobank RHI.....	8
7. Sporingsystem, prøvemottak og frysere.....	8
8. Finansiering.....	8
9. Utfordringer i 2021.....	9
10. Mål for 2022.....	9

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 stimulere til 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) og Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer (RHI).

Forskningsbiobank RHI (FBB RHI) ble etablert i 2017 med full drift med egen bioingeniør fra 2019. Biobanken fikk i 2020 en samarbeidsavtale med Avdeling for medisinsk biokjemi som innebærer at prøvetaking, alikvotering og innfrysing skjer ved deres prøvetakingsenhet.

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.

2. Organisasjon: styringsgruppe og arbeidsgruppe

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 Rønsen. 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 opprettet en arbeidsgruppe som er helt avgjørende for god drift og er viktige støttespillere. Denne består av koordinator Stina Gundersen, sekretærer Asma Munir og Anette Bæra, koordinator for NOSVAR registeret Torhild Garen, forskningssykepleier fra seksjon for revmatologi Kari Fresjar og Elisabeth Storheim som er koordinator for prøvetaking (vevsprøver) ved hudsykdommer. Biobanken har egen bioingeniør i 20% stilling hvor Britt Olaug Lindestad nå er ansatt.



Fra venstre: Øyvind Palm, Torhild Garen, Kristin Bergersen, Elisabeth Storheim, Britt Olaug Lindestad, Børre Fevang.

Foto Øystein Horgmo@UIO

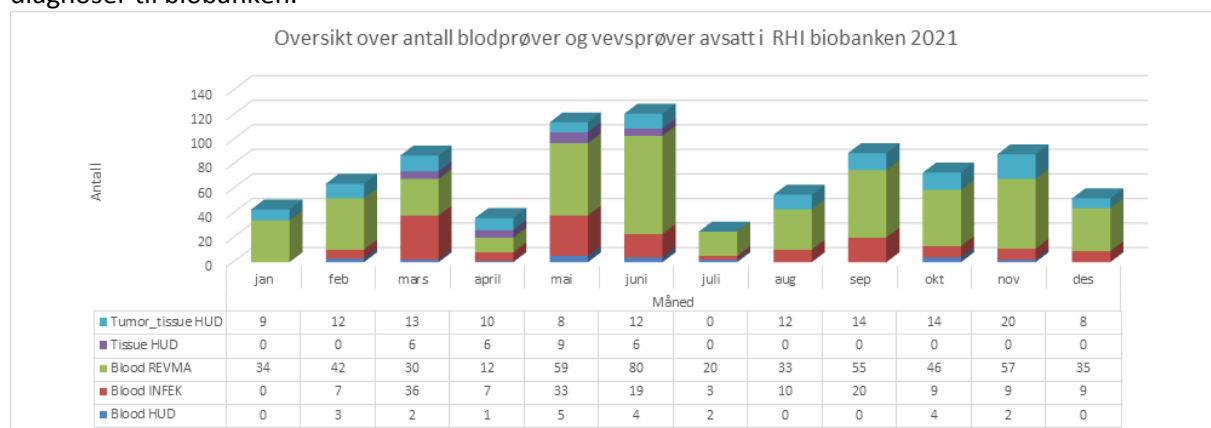
Styringsgruppen har møter hver siste torsdag i måned med ulike tall, mens arbeidsgruppemøtene skjer hver siste torsdag i måned med like tall. Referat fra alle møter i FBB RHI legges ut i fellesområde K:\felles\KIT\RHI\forskningsbiobank.

3. Aktivitet i biobanken 2021

Biobanken har hatt en betydelig og økende aktivitet gjennom 2021 med til sammen over 700 registrerte prøvetakinger. Vi hadde ut fra tidligere innsamlinger stipulert omkring 300 prøvetakinger til biobanken pr år slik at dette innebærer mer enn en dobling av aktiviteten. Det har ikke vært noen vesentlige endringer i pasientgrunnlaget men det ble tatt noe ekstra prøver av avdelingens pasienter i forbindelse med Covid-19 vaksineprosjektet ved OUS som omfattet pasienter med primær eller sekundær immunsvikt. Hovedårsaken til den økte aktiviteten er allikevel bedre rutiner og logistikk rundt prøvetakingen.

Arbeidsdelingen mellom MBK og vår bioingeniør gir mulighet for prøvetaking også i ferier og ved fravær. Prøvetaking, alikvotering og innfrysing skjer ved MBKs prøvetakingsenhet, mens vår bioingeniør inkluderer pasientene i det elektroniske sporingssystemet (e-Biobank) og overfører prøvene til selve biobanken.

Elektronisk rekvirering av forskningsprøver medfører lettere sporbarhet av selve prøvetakingen i de kliniske systemene (DIPS) men vi er fortsatt avhengig av papir-rekvisisjon for registrering av diagnoser til biobanken.



Prøvetakinger ved forskningsbiobanken i 2021.

4. Samtykkeregister

Avdelingen har et samtykkeregister som omfatter alle samtykker ved avdelingen, også utenom biobanken. Sikker oppbevaring av pasientenes samtykker for FBB RHI 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 registreier er Kristin Bergersen. Alle nye samtykker registreres forløpende i dette nye samtykkeregisteret. Samtidig inkluderes tidligere samtykker gradvis ved skanning. Samtykkeregisteret inneholder nå innskannede samtykker fra 5157 pasienter. Det er inngått avtale med UiO sin TSD løsning for mulighet for elektronisk samtykke i samarbeid med Medinsight.

5. Forskning og prosjekter

5.1 Seksjon for voksenrevmatologi

Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt register (NOSVAR)

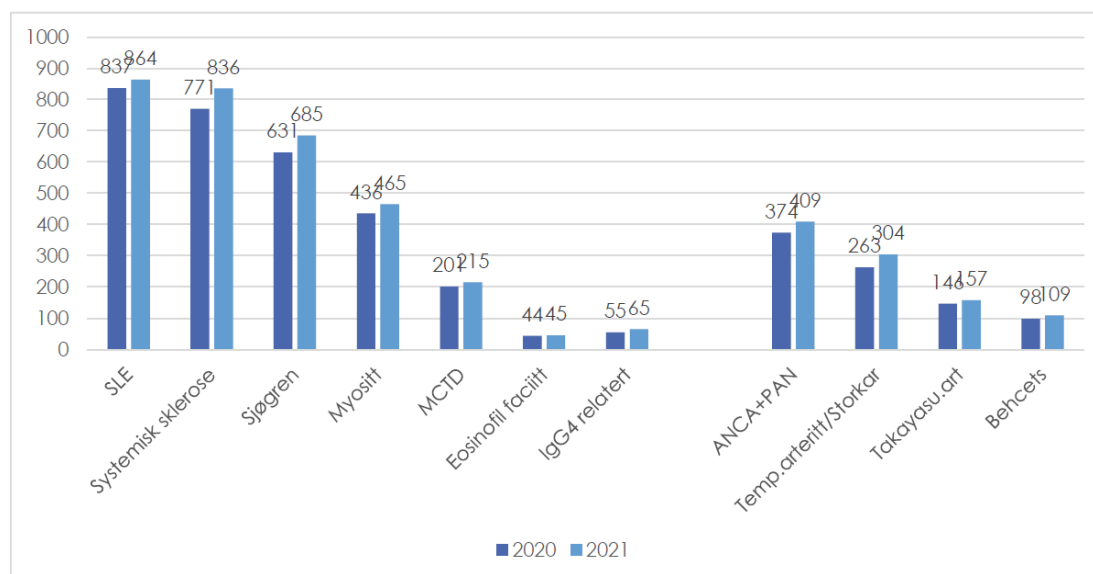
Systemiske bindevevssykdommer og vaskulitter er sjeldne, men alvorlige, autoimmune revmatiske sykdommer.

Selv om mer detaljert kunnskap om immunsystemets funksjoner har gitt bedret forståelse av sykdomsmekanismene, mangler vi ennå effektiv behandling for flere av tilstandene. Sykdommenes sjeldenhet gjør at god forskning ofte må baseres på registre som samler data over mange år og på internasjonalt samarbeid. Tilknyttede biobanker gjør også grunnforskning mulig.

Siden 1998 har Revmatologisk seksjon 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 som senere er integrert i RHI-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).

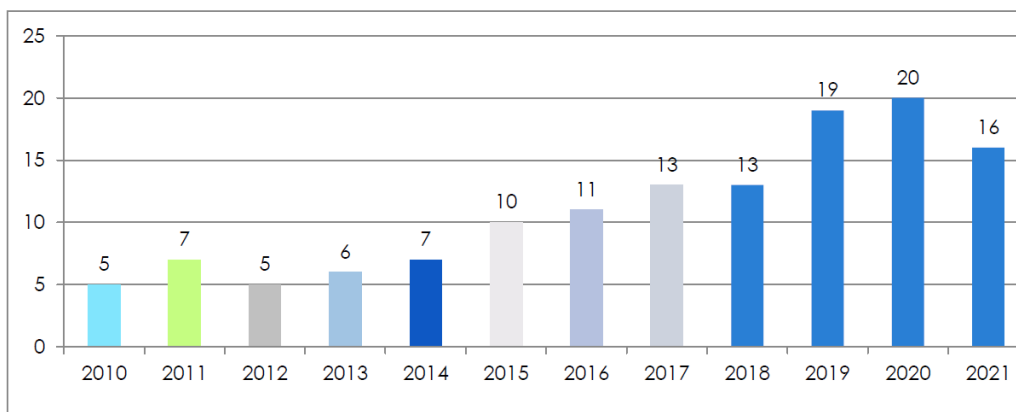


Antall registrerte i NOSVAR med ulike diagnoser. De fleste har blod og serum i RHI-biobank.

NOSVAR er blitt det største registeret i sitt slag i landet med totalt over 4300 inkluderte pasienter. Doktorgrads (PhD)-prosjekter, annen forskning og kvalitetssikringsprosjekter er delvis eller helt basert på NOSVAR-data og på nasjonalt og internasjonalt samarbeid. I 2021 har NOSVAR og data fra biobank vært brukt i 14 publiserte artikler, hvorav 6 er basert på data fra pasienter med systemisk sklerose (SSc).

To avlagte PhD disputaser i 2020 var også delvis basert på NOSVAR-data. Siden 2010 har NOSVAR bidratt med data i over 130 PubMed registrerte publikasjoner.

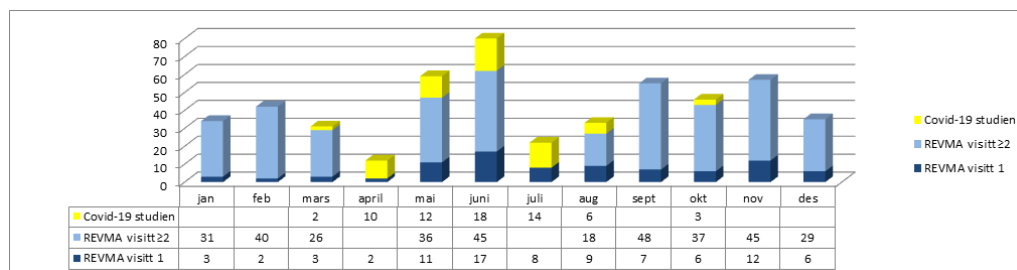
Nytten av biobanken ble tydelig også ved at landets første tilfelle av VEXAS-syndromet ble oppdaget i 2021 på revmatologisk seksjon ved bruk av NOSVAR registeret og RHI-biobank. Dette ble omtalt i pressen der overlege Øyvind Midtvedt kunne bekrefte at det etter hvert er fem tilfeller registrert i vårt register. Dette er et illustrerende eksempel på nytteverdien av register og tilhørende biobank.



Antall nye publikasjoner med NOSVAR-data per år i perioden 2010-2021

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.

Juridisk hjemmelsgrunnlag for NOSVAR: Helseregisterloven fra 1.jan 2015. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven). Registeret har siden 1998 hatt godkjenning av Datatilsynet. Fornytt konsesjon er gyldig foreløpig til 2028. REK (2016/119). Endringer godkjent etter 2016: -Overgang til elektronisk registrering til Medinsight. - Gjentatte registreringer for flere diagnosegrupper enn systemisk sklerose. All registrering baseres på «informert samtykke» som innebærer at hver pasient får muntlig og skriftlig informasjon om registeret og om biobanken før eventuell inklusjon. Det er mulig å trekke seg fra registeret når som helst. For registerbaserte forskningsstudier kreves spesifikk godkjenning fra Regional Etisk Komite (REK).



Blodprøvene som ble avsatt er delvis på nye pasienter inkludert i NOSVAR, men også påfyll der pasienters tidligere prøver er brukt opp i forskning.

5.2 Seksjon for hudsykdommer

Forskningsaktiviteten ved seksjon for hudsykdommer tidligere vært preget av fraksjonering, med svært mange prosjekt i ulike felt. Dette har delvis vært et resultat av at prosjektene i stor grad har utgått fra andre avdelinger. Med opprettelsen av et eget kvalitets- og forskningsregister (OUS Hudregister-Dermareg) samt etablering av FBB RHI får seksjonen nå bedre struktur på forskning som også vil utgå fra seksjonen. Fokusområder er inflammasjon og hudkreft.

Hudinflammasjon: Vi har de senere år hatt en betydelig styrking av forskning på inflammatoriske hudsykdommer. Atopisk eksem og hidradenitis suppurativa er to inflammatoriske sykdommer en har fokusert på. Felles for disse er at en nå er i startgropen for en sannsynlig rask utvikling av nye anti-inflammatorisk behandling. Vi har pågående translasjonelle studier, samt pågående eller planlagte utprøvende kliniske studier for begge tilstander. Vi har også prosjekter som omhandler sjeldne hudtilstander, dels i samarbeid med seksjon for immunologi og infeksjon, som det er ønskelig å videreføre. Det er utført vellykket pilot på biobanking av hudbiopsier/serum før og etter oppstart av biologisk behandling for atopisk eksem. Piloten danner grunnlag for videre planlegging. Biobanking av vev i forbindelse med HS kirurgi inngår som PhD prosjekt.

Hudkreft: Vår seksjon er det eneste senteret i landet som utfører Mohs kirurgi for basalcellecarcinomer. Pasienten inkluderes i vårt forskningsregister, og det er i 2021 startet biobanking av tumorvev i samarbeid med Enhet for felles forskningsstøtte, Avdeling for Patologi, DNR, per nå er det biobanket 184 vevsprøver med basalcellecarcinom. Det er startet prosjekt som omhandler pasienter med Gorlin syndrom, en autosomal dominant tilstand som gir betydelig økt risiko for basalcellecarcinomer. Det vil bli utført tilsvarende biobanking av vev og opptak av registerdata.

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. 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 avsluttet sitt doktorgradsprosjekt på dette i 2021.

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. Materiale fra biobanken som nå inngår i FBB RHI ble brukt i Hedda Hoels doktorgrad avlagt i juni 2021.

6. Hjemmelsgrunnlag for Forskningsbiobank RHI

Aktuelle REK godkjenninger (2016/119)

30.03 2016: REK godkjenner forlengelse av NOSVAR-biobank til 01.01. 2018 jfr helseforskningslover paragr 11.

24.08 2017: REK godkjenner navneendring av biobanken til Forskningsbiobank for avdeling for Revmatologi, Hud- og Infeksjonssykdommer. REK godkjenner også å inkludere: 1) Pasienter med primære og sekundær immunsvikt inkludert HIV-infeksjon som følges opp ved Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin. 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 frysere

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 får god hjelp til bruk av det elektroniske sporingssystemet.

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.

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 frysere 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. Driftsutgifter for FBB RHI belastes avdelingsleders konto.

Biobanken har hatt økende utgifter som resultat av veldrevet biobank med økende aktivitet og med det økt volum av prøver. Prøvetakingen ved bioingeniør er standardisert og prøvematerielat har høy

kvalitet som er av stor betydning for troverdighet for senere forskningsresultater, og for samarbeid med andre forskningsmiljøer. Forskningsbiobank RHI drives i tråd med OUS strategi for forskning. Sikker finansiering av bioingeniør stilling er avgjørende for å sikre denne driften videre. Vi har i løpet av 2021 jobbet for at utgifter til bioingeniørstilling og deler av drift inngår i avdelingens budsjett. Styringsgruppen erfarer at driften ikke kan baseres på søknader på fondsmidler da tilgangen til disse er uforutsigbar.

Eksterne midler/Tildelinger 2021:

	<i>Beløp (kr)</i>	<i>Innkjøp /merknad</i>
Fondsstiftelsen OUS	160 000	Lønnsmidler og drift, tildelt november 2020.
Stimuleringsmidler OUS	204 000	Lønnsmidler/bioingeniørtjenester, for 2021

Kostnadsoversikt 2021:

	<i>Beløp (kr)</i>	<i>Merknad</i>
Prøvetaking MBK	158 000	Sept 2020 – Des 2021
Leie fryseplass Myhrens verksted	21 125	
Lønnsmidler bioingeniør	157 882	20% stilling
Forbruksmateriell	115 980	

9. utfordringer i 2021

Biobanken har vært i full drift gjennom 2021 uten vesentlige problemer knyttet til prøvetaking eller prosessering. Det har vært noe ventetid på leveranse av forbruksmateriell som har løst seg ved lån fra andre biobanker på Rikshospitalet. De største utfordringene for 2021 har vært knyttet til styring av økonomien og økte kostnader som følge av høy aktivitet. Vi har ikke hatt oversikt over fortløpende aktivitet i biobanken men dette er nå kommet inn som eget punkt på arbeidsgruppemøtene. Biobanken har ikke eget kostnadssted og det har gjort oversikten over inntekter og påløpte kostnader vanskeligere. Vi har greid å skaffe midler til å dekke den økte aktiviteten men mangler en langsiktig plan for finansiering av biobanken.

11. Mål for 2022

Mål for 2022 vil være å videreføre de gode innsamlingsrutinene fra pasienter ved alle seksjoner. Avtalen med MBK tilsier et totalt antall prøvetakinger på 300 pr år og dette innebærer en vesentlig redusert aktivitet sammenlignet med 2021. En ny avtale med MBK må i tilfelle på plass og vi har fått signaler om at den blir vesentlig dyrere. Styringsgruppen har tatt kontakt med Forskningsutvalget i KIT for å be om råd. Alle nye prøver i biobanken registreres i eBiobank men biobanken omfatter også eldre biobanker der registreringen enten er gjort skriftlig eller i regneark. Det er et mål for 2022 å begynne arbeidet med å flytte også disse eldre registreringene inn i eBiobank.