

Så skapades covid-19-biobanken

ERFARENHETER FRÅN UPPBYGGANDET AV EN PROVSAMLING OCH ASSOCIERAD FORSKNING VID KAROLINSKA INSTITUTET

Hans-Gustaf Ljunggren, professor, läkare, institutionen för medicin, Centrum för infektionsmedicin, Karolinska institutet
 ● hans-gustaf.ljunggren@ki.se

Kristoffer Strålin, docent, överläkare, ME infektionssjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset

Puran Chen, PhD, läkare, institutionen för medicin, Centrum för infektionsmedicin, Karolinska institutet

Martin Cornillet, PhD, institutionen för medicin, Centrum för infektionsmedicin, Karolinska institutet

Olav Rooijackers, professor, Funktion perioperativ medicin och intensivvård, Karolinska universitetssjukhuset

Lars I Eriksson, professor, överläkare, Funktion perioperativ medicin och intensivvård, Karolinska universitetssjukhuset

Soo Aleman, docent, överläkare, ME infektionssjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset

Niklas Björkström, docent, ST-läkare, institutionen för medicin, Centrum för infektionsmedicin, Karolinska institutet

Systematiskt organiserade biobanker utgör en viktig resurs inom hälso- och sjukvården. En biobank innehåller provsamlingar bestående av biologiskt material som samlas in, registreras, förvaras, tas ut och analyseras för olika ändamål. Tillsammans med kliniska patientdata utgör kliniska provsamlingar en utomordentligt värdefull resurs för att vinna ny kunskap om sjukdomar och/eller förbättra vården.

Stockholm i mars 2020

Covid-19 slog till med kraft i Stockholmsregionen under andra veckan i mars 2020. Som ett svar på situationen etablerades tidigt en resursgrupp bestående av specialister inom infektionssjukdomar, intensivvård och klinisk mikrobiologi samt forskare med erfarenhet inom immunologi och virologi. Resursgruppen kartlade kliniska utmaningar och identifierade behov av forskningsinsatser. Parallellt etablerades interaktioner med internationella kollegor från redan utsatta länder, däribland Italien och Kina, med vilka ett värdefullt utbyte av erfarenheter skedde. Ett tidigt strategiskt beslut från resursgruppen var att ta initiativ till insamling av kliniska prov för uppbyggnad av en covid-19-provsamling. Syftet var att kunna tillgängliggöra kliniska prov för omedelbar immunologisk forskning, men även att tillskapa en resurs för framtida forskning. Insamling av kliniska prov för forskning under pandemiska förhållanden skulle visa sig vara utmanande ur flera perspektiv. De följande månaderna förde med sig många nya lärdomar och erfarenheter, av vilka några sammanfattas i artikeln. De vunna erfarenheterna är av vikt i arbetet inför kommande pandemier.

Insamling och omhändertagande av prov för forskning

Det blev viktigt att snabbt utarbeta en process för insamling av prov från patienter med covid-19. Det beslutades att prov initialt skulle samlas in från infektionsverksamheten och intensivvården vid Karolinska universitetssjukhuset (Figur 1). I senare skede anslöt även andra kliniker till insamlingen, däribland akutverksamheten och geriatrisk akutvård. Prov skulle tas om hand av forskare vid Centrum för infektionsmedicin, Karolinska institutet, ett akademiskt forskningscentrum med stor erfarenhet av infektionsbiologisk och immunologisk forskning (Figur 2). Där hade snabbt tillskapats en organisation för hantering av sars-cov-2-infekterade kliniska prov. Organisationen hade haft att hantera frågor kring laboratoriesäkerhet och risker, tillskapandet av nya anpassade laboratoriemiljöer samt etablerandet av nya informationssystem och kvalitetssäkringssystem för det förestående arbetet.

Kliniska utmaningar

Pandemin ställde sjukvården inom Stockholmsregionen inför en historisk utmaning. Läget på Karo-

liniska universitetssjukhuset blev inom några veckor oerhört ansträngt och läkare, sjuksköterskor och annan vårdpersonal var hårt pressade av den allvarliga situationen, från det ständiga inflödet av nya patienter till arbetet med att hela tiden behöva till skapa nya vårdavdelningar och sängplatser. Situationen var också ansträngd på grund av stort vårdbehov hos ineliggande patienter, ovissheten om förloppet av sjukdomen och brist på specifik medicinsk behandling. Utmaningarna blev naturligt nog en tung mental och fysisk börda för många kliniska medarbetare.

Att under dessa omständigheter genomföra regelbunden provtagning av patienter i forsknings syfte på de kliniska avdelningarna innebar flera utmaningar. Det var många gånger svårt att få patienters samtycke till blodprovstagning. Många patienter var svårt sjuka. Andra motsatte sig provtagning för forskning, då rutinprovtagningen var så frekvent och omfattande. I andra fall var språkförbistring en utmaning. För personal var brist på personlig skyddsutrustning en utmaning. Den begränsade forskningssköterskors åtkomst till patienter för forskningsprovtagning, eftersom skyddsutrustning i första hand behövde prioriteras för den omvårdnadsansvariga personalens arbete. Hanteringen av samtyckesformulär medförde särskilda utmaningar eftersom dokument som hade undertecknats av patienter betraktades som viruskontaminerade och inte kunde lämnas patientrum. Den aktuella situationen, inte minst på intensivvårdsavdelningarna, försvärades också av att samråd med anhöriga kring samtyckes- och andra relaterade frågor inte lätt kun-

HUVUDBUDSKAP

- Kliniska provsamlingar kopplade till patientdata utgör en viktig resurs för forskning inom hälso- och sjukvården.
- Tidigt under covid-19-pandemin fattades ett strategiskt beslut om att bygga upp en klinisk covid-19-provsamling.
- Provsamlingen syftade till att kunna tillgängliggöra kliniska forskningsprov för omedelbar immunologisk forskning samt att utgöra en resurs för framtida forskning.
- Övärderliga i processen var väl etablerade samarbeten mellan kliniska forskare och akademiska forskningsenheter.
- Biobanksprojektet skulle visa sig utmanande i flera avseenden och förde med sig många nya lärdomar och erfarenheter för framtiden.



Figur 1. Covid-19-provtagning vid infektionsmedicinsk vårdavdelning. Foto: Malin Jochumsen



Figur 2. Hantering av nyanlända covid-19-prov i säkerhetslaboratorium vid Centrum för infektionsmedicin för vidare analys. Foto: Peter Holgersson



Figur 3. Förvaring av covid-19-prov i fryshotell med temperaturen $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ i ANA Futura, Karolinska institutet i Huddinge. Foto: Peter Holgersson

de genomförs eftersom sjukhuset med goda skäl infört besöksförbud för anhöriga.

Laboratorieassocierade utmaningar

Sjukvården stod alltså inför en rad utmaningar. Likaså var situationen vid Centrum för infektionsmedicin utmanande. Initialt uppstod svårigheter när det gällde erhållande av tillstånd för upprättande av forskningsprovsamlingen från Etikprövningsmyndigheten, som under flera veckor i mars och början av april inte medgav förtur till ansökningar om forskning kring covid-19 trots påstötningar. Frågor kring biosäkerhet var en parallell utmaning. Initialt fanns av naturliga skäl inga institutionella riktlinjer för arbete med sars-cov-2-infekterat material. Bristen på personlig skyddsutrustning utvecklade sig snabbt till en utmaning även för forskande laboratoriepersonal. Det samma gällde många reagenser och förbrukningsartiklar. I flera omgångar uppstod brist på nödvändigt material, allt från skyddshandskar till pipettspetsar. Ytterligare en utmaning var den oro som en del av forskningspersonalen kände tidigt under arbetet med covid-19-infekterade prov, trots att hanteringen skedde enligt gällande säkerhetsstandarder för laboratoriearbete och att fullgod personlig skyddsutrustning användes.

Upprättande av provsamling

Trots tidvis stora utmaningar kunde, under godkända regulatoriska och säkerhetsmässiga former, kliniska forskningsprov samlas in från över 300 inläggande covid-19-patienter under den första vågen (april-juni 2020). Från insamlat kliniskt material sparades stabiliserat helblod, isolerade celler (PBMC, perifera mononukleära blodceller), serum, plasma och DNA i över 20 000 provrör (Figur 3). Det största flödet av prov skedde direkt via inarbetade kedjor från vårdavdelningar till Centrum för infektionsmedicin. Dock, vilket är viktigt att notera, är det i Region Stockholm (och många andra regioner) också möjligt att via journalsystem beställa prov för direktlagring i biobanker. Denna delvis undernyttjade resurs möjliggör direkta provsamlingsinsatser i den kliniska rutinen. I det aktuella fallet utgjorde denna möjlighet en komplementär strategi, i det att prov från vissa kliniker inte

direkt kunde tas om hand av forskare vid Centrum för infektionsmedicin.

Omedelbara immunologiska forskningsinitiativ

Parallellt med tillskapandet av provsamlingen var det uppenbart att det vid tillfället fanns ett stort behov av djupare kunskap om immunsvaret hos covid-19-patienter. Utifrån den samlade immunologiska expertisen vid Centrum för infektionsmedicin identifierades tidigt 7 separata projekt kring kartläggning av akuta immunreaktioner vid covid-19. Studierna ledde snabbt till en serie artiklar: initialt kring T-cellsvar [1] och NK-cellsvar [2], kort därefter kring monocyter och dendritiska celler [3] samt så kallade MAIT-celler (mukosa-associerade invarianta T-celler) och andra icke-klassiska T-celler [4] och slutligen kring ILC-celler (medfödda lymfoida celler) [5], granulocyter [6] och B-celler [7]. Samtidigt med publicering lades utvalda data också ut i en webbaserad plattform, vilken nu möjliggör öppet tillgängliggörande av data för fortsatt forskning och undervisning (www.covid19cellatlas.com).

Tillgängliggörandet av forskningsprov

För att kunna tillgängliggöra prov också för andra forskare etablerades en särskild process. I detta arbete ingick representanter från Karolinska institutet, Karolinska universitetssjukhuset och Stockholms medicinska biobank (SMB). Ett formulär för ansökan om kliniska prov etablerades och lades ut på webbsidan för SMB (<https://biobankstockholm.se/vara-tjanster/ansokan/k-ki-covid-19-provsamlingen/>). En utvärderingsgrupp tillsattes och har sedan dess träffats en gång i veckan för att hantera ansökningar om uttag av prov. Gruppen ger rekommendationer till Stockholms medicinska biobank, som står för det formella beslutsfattandet kring uttag, vilket sedan kan verkställas av forskare vid Centrum för infektionsmedicin. Parallellt med insamling, lagring och uttag från forskningsprovsamlingen har också stora insatser gjorts för att tillskapa en databas med kliniska patientdata och forskningsdata kring provsamlingen. Dessa omfattar nu bland annat demografiska uppgifter, underliggande sjukdomar, behandling med immunsuppressiva läkemedel, kliniskt status, kliniskt förlopp, kli-

FAKTA 1. Lärdomar för framtiden

Vad gäller insamling av forskningsprov och immunologisk forskning under pandemiska förhållanden är det av vikt att:

ORGANISATION

- Säkerställa ett långsiktigt välfungerande samarbete mellan kliniska vårdavdelningar och akademiska forskningslaboratorier.
- Säkerställa rutiner för provinsamling på kliniska vårdavdelningar och att motsvarande omhändertagande processer finns väl etablerade vid samverkande akademiska forskningslaboratorier.

REGELVERK

- Säkerställa att etiska och andra tillsynsmyndigheter har upprättat strategier för att kunna prioritera särskilt viktiga ansökningar vid en kommande pandemi.
- Säkerställa att etiska och regulatoriska processer för forskning med kliniskt material lärs ut vid utbildningar på forskarnivå.

BIOSÄKERHET

- Säkerställa att biosäkerhetskommittéer vid universiteten har upprättat strategier för att snabbt kunna tillhandahålla biosäkerhetsbestämmelser kring nya, tidigare okända smittämnen.
- Säkerställa att det finns tillräckliga lager av personlig skyddsutrustning och förbrukningsartiklar inför kommande pandemier och efter bästa förmåga säkra nationella lager och organisation för bibehållen produktion och leverans.

LABORATORIEARBETE

- Förstå behovet av att hålla igång laboratorier med hög biosäkerhetsnivå (BSL-2 och -3) i akademiska forskningsmiljöer.
- Förstå vikten av att laboratoriepersonal snabbt ska kunna avbryta pågående forskningsprojekt för att kunna fokusera på nya brådskande uppdrag vid en kommande pandemi.

KLINISKT ARBETE

- Tillhandahålla stöd till kliniska läkare så att de fortsatt ska kunna fokusera på forskningsrelaterad verksamhet i nära samarbete med akademiska forskningslaboratorier vid en kommande pandemi.
- Tillhandahålla stöd för dedikerade forskningssköterskor

som möjliggör forskningsrelaterad verksamhet även under pandemiska förhållanden.

- Värdesätta vikten av stöd från klinikledningar i arbetet med insamling av prov för etablerandet av provsamlingar för forskning även under pandemiska förhållanden.

BIOBANKSRELATERADE FRÅGOR

- Inse värdet av att representanter för biobanker samarbetar nära med forskare vid skapande av nya provsamlingar.
- Inse värdet av att snabbt sätta samman grupper för granskning av förfrågningar och samordning kring uttag från aktuella provsamlingar.
- Utnyttja de möjligheter som sjukvårdsintegrerade biobanker medger utöver vad som sker i direkt samarbete mellan berörda kliniker och akademiska forskningslaboratorier.

FORSKNINGSINSATSER

- Förstå behovet av att utan dröjsmål kunna upprätta samarbete mellan läkare vid vårdavdelningar och akademiska forskare för att gemensamt initiera viktiga forskningsuppdrag.
- Förstå behovet och värdet av att skapa nya forskningsgrupperingar för att snabbt kunna initiera olika forskningsprojekt av stor vikt.
- Förstå vikten av tydliga arbetsroller och ansvarsuppgifter för olika forskare, med specifikt dedikerad personal för koordination och styrning av processer.

FINANSIERING

- Betona vikten av att nationella, regionala och lokala forskningsfinansiärer upprättar processer för att omedelbart kunna ställa finansiella medel till förfogande för forskning under en förestående pandemi.
- Mobilisera intresse hos privata organisationer och stiftelser för liknande uppdrag.

KOLLEGIALT STÖD OCH SOCIALA ASPEKTER

- Betona värdet av kollegialt stöd på alla nivåer, så att medarbetare kan dela kunskap och erfarenheter med varandra och samtidigt bistå med känslomässig, social eller praktisk hjälp i en ansträngd situation.
- När så är möjligt, överväga omedelbar vaccination, inte bara av vårdpersonal i första linjen utan även av forskare som arbetar med infekterade kliniska prov.

niskt resultat, klinisk-kemiska data, mikrobiologiska data och radiologiska data samt information om covid-19-specifika läkemedel under sjukhusvistelsen. Denna information har vid dags dato kompletterats med omfattande flödescytometriska, proteomiska och serologiska data samt helgenomsekvensering/enbaspolymorfi (SNP)-analys och genetisk HLA-/KIR (killer-cell immunoglobulin-like receptor)-typning av alla prov i provsamlingen.

Gjorda erfarenheter

Den etablerade kunskapen som fanns vid Centrum för infektionsmedicin utgjorde en väl inarbetad bas för provhantering och förvaring i biobank och samtidigt immunologisk forskning. Att centrumet de facto ligger inom Karolinska universitetssjukhusets väggar i nära anslutning till infektions- och intensivvårds-

verksamheterna vid Campus Flemingsberg underlättade aktuellt arbete avsevärt. Ovärderliga var de redan etablerade nära samarbetena mellan ovannämnda sjukhuskliniker och forskare vid Centrum för infektionsmedicin. Aktuellt initiativ ledde till att ett stort antal forskare vid Centrum för infektionsmedicin under en kritisk period lämnade sina ordinarie prioriterade forskningsprojekt för att arbeta tillsammans i det aktuella projektet. Arbetet präglades generellt av en stor vilja till samarbete. Viktigt här var ett stort förtroende för varandras förmåga att genomföra projektet inom en mycket begränsad tidsram. Andra bidragande framgångsfaktorer var ett engagerat ledarskap och hängivna projektledare och laboratoriesamordnare för det team som i den mest intensiva fasen bestod av fler än 50 forskare. En unik tillgång i det här sammanhanget var också ett nyligen inrättat

laboratorium med biologisk skyddsnivå 3 (BSL-3) som ännu inte hade tagits i bruk. Det omvandlades snabbt till ett specifikt laboratorium enbart för omhändertagande av kliniska covid-19-forskningsprov, där vi kunde ta höjd för innevarande biosäkerhetsriktlinjer. Det var glädjande att se hur många läkare, sjuksköterskor och övrig sjukvårdspersonal samt forskare som under svåra förhållanden tog sig an det aktuella projektet, något som möjliggjorde allt ifrån omfattande regulatoriskt och organisatoriskt förarbete till klinisk provtagning och därefter avancerad immunologisk forskning. Situationen var ansträngd vid många tillfällen, inte minst med tanke på arbetsbelastningen, tidspresen, oro för infektion bland medarbetarna och andra stressfaktorer. Vi är mycket tacksamma för det arbete som många medarbetare har utfört under svå-

ra förhållanden. Erhållna erfarenheter och lärdomar inför framtida epidemier eller pandemier finns sammanfattade i Fakta 1. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2021;118:21163

REFERENSER

1. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*. 2020;183:158-168.
2. Maucourant C, Filipovic I, Ponzetta A, et al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci Immunol*. 2020;5(50):eabd6832.
3. Kvedaraitė E, Hertwig L, Sinha I, et al. Major alterations in the mononuclear phagocyte landscape associated with COVID-19 severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(6):e2018587118.
4. Parrot T, Gorin JB, Ponzetta A, et al. MAIT cell activation and dynamics associated with COVID-19 disease severity. *Sci Immunol*. 2020;5(51):eabe1670.
5. García M, Kokkinou E, Carrasco García A, et al. Innate lymphoid cell composition associates with COVID-19 disease severity. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(12):e1224.
6. Lourda M, Dzidic M, Hertwig L, et al. High-dimensional profiling reveals phenotypic heterogeneity and disease-specific alterations of granulocytes in COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(40):e2109123118.
7. Sandberg JT, Varnaite R, Christ W, et al. Longitudinal characterization of humoral and cellular immunity in hospitalized COVID-19 patients reveal immune persistence up to 9 months after infection. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(7):e1306.

SUMMARY

Insights from creating a covid-19 biobank in Sweden

Biobanks function as important repositories for biological samples collected in health care. As such, they play an important role in enabling important medical research over time. In response to the covid-19 outbreak in Stockholm, Sweden, a group of specialists in intensive care, infectious diseases, and clinical microbiology, as well as scientists with experience in immunology and viral diseases, rapidly gathered. The group discussed how to cope with the prevailing situation, both from a clinical and a research-oriented perspective. Among strategies decided was an attempt to rapidly organize a biological sample collection organized in a biobank for immediate but also long-term research purposes. Given the pandemic conditions with a new virus, the biobank project and associated immediate immunological research tasks turned out to be challenging. In the following months, many lessons were learned from the systematic collection of clinical samples and associated immunological research. Many insights were gained of value for future pandemic preparedness.