

Biobank kopplad till Swedeheart en resurs för framtida forskning

Erfarenheter av insamling av blodprov i hjärtsjukvården i Uppsala

TOMASZ BARON, med dr, specialistläkare, Kardiologi och klinisk fysiologi; institutionen för medicinska vetenskaper och Uppsala Clinical Research Center
tomasz.baron@ucr.uu.se
ANNA BESKOW, med dr, chef Uppsala biobank
STEFAN JAMES, docent, överläkare, Kardiologi och klinisk

fysiologi; institutionen för medicinska vetenskaper och Uppsala Clinical Research Center
BERTIL LINDAHL, professor, Kardiologi och klinisk fysiologi; institutionen för medicinska vetenskaper och Uppsala Clinical Research Center; samtliga Akademiska sjukhuset, Uppsala och Uppsala universitet

Begreppet biobank används för att beskriva samlingar av biologiskt material: från storskaliga populationssamlingar bestående av flera hundra tusen prov till material primärt samlat inom sjukvården för vård och behandling eller för forskning. I dag förvaras materialet på olika sätt i landet, i allt från stora särskilt inrättade frysutrymmen till enstaka frysar utspridda på sjukhus och forskningsavdelningar. Inom många landsting pågår ett arbete med att omvandla många små biobanker till provsamlingar i en större biobank; ett exempel på detta är Uppsala biobank.

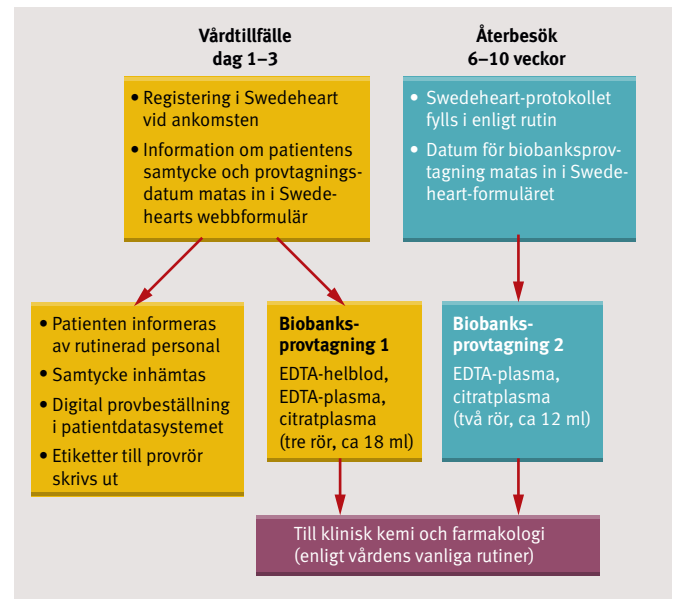
Begreppet biobank är relativt nytt. Den första artikeln där man använt begreppet är från 1996 [1]. Insamling och studier av vävnadsprov började dock långt tidigare, och redan 1858 publicerade Virchow ett arbete med biologiska prov [2]. Enligt en undersökning från Nationella biobanksrådet finns det i dag ca 150 miljoner blod-, cell- eller vävnadsprov insamlade i biobanker för vård och behandling och ca 7,5 miljoner prov i biobanker för forskning inom sjukvården och Karolinska institutet [3]. Varje år införs ca 2–3 miljoner nya prov i landets biobanker [4]. De flesta prov samlas in som en del i en klinisk provning eller i andra tillfälliga studier från högt selekterade eller lokala patientgrupper.

Biobanksforskning

Biobanksprov som vävnads- eller blodprov kan användas för att studera genetiska faktorer eller proteinuttryck vid olika sjukdomstillstånd. För de flesta forskningsprojekt krävs också en detaljerad beskrivning av provgivaren (fenotyp) samt information som kan hämtas från patientjournaler, register eller enkäter. Prov som primärt samlats in för vård och behandling kan användas för forskning om det godkända av etikprövningsnämnd. När det primära syftet med provinsamlingen är forskning krävs både etikprövning och informerat samtycke från provgivaren.

Kvalitetsregister för kranskärslsjukdom

Swedeheart är ett nationellt kvalitetsregister för hjärtintensivvård, kranskärslröntgen, perkutan kornarintervention (PCI), hjärtkirurgi och sekundärprevention. Det skapades 2009 genom en sammanslagning av fyra olika register [5]. Syftet med registret är att utveckla och förbättra hjärtsjukvården genom att kontinuerligt ge information om vårdbehov, behandling och behandlingsresultat lokalt, regionalt och nationellt. Swedeheart och dess fyra ingående, tidigare separata register har bidragit till att kvaliteten på svensk hjärtsjukvård



Figur 1. Praktiskt upplägg av biobanksprovtagning i rutinvård inom ramen för Swedeheart-registret.

har ökat successivt det senaste decenniet [6], vilket bl a inneburit att överlevnaden efter hjärtinfarkt ökat dramatiskt [7]. Men trots att diagnostik, behandling och sekundärpreventiva åtgärder vid kranskärslsjukdom har utvecklats positivt och trots att vården blivit alltmer evidensbaserad, i enlighet med nationella riktlinjer, finns det fortfarande brister som bl a tar sig uttryck i betydande variationer mellan olika sjukhus och sjukvårdsregioner, med konsekvenser för folkhälsa och sjukvårdsekonomi.

Kvalitetsregisterforskning

För att kunna uppnå ännu bättre behandlingsresultat behövs det också ny och bättre kunskap om uppkomst av och genetisk bakgrund till hjärt-kärlsjukdomar, nya diagnostiska och pre-

SAMMANFATTAT

Trots utvecklingen inom hjärtsjukvården och den kraftigt förbättrade överlevnaden efter hjärtinfarkt behövs det bättre kunskap om hjärt-kärlsjukdomarnas genetiska bakgrund, nya diagnostiska metoder och individanpassad behandling. **Prospektiv insamling** av blodprov i en kvalitativ biobank inom ramen för rutinsjukvården ger möjlighet till forskning inom detta område.

Vi beskriver egna erfarenheter av att bygga upp en biobank i anslutning till Swedeheart, ett nationellt kvalitetsregister för

hjärtsjukdomar.

Hittills har vi samlat in biobanksprov från drygt två tredjedelar av konsekutiva patienter med hjärtinfarkt inom rutinvårdkedjan och utan extra resurser.

Det pågår ett arbete inom Uppsala-Örebroregionen och med forskare i andra regioner som har eller planerar liknande initiativ, dvs att bygga upp en nationell biobanksplattform kopplad till Swedeheart med standardiserad provtagning, provhantering och ett gemensamt regelverk kring provuttag för användning i framtida forskningsprojekt.

KLINIK & VETENSKAP RAPPORT

diktiva markörer och ny effektiv och individanpassad behandling. Redan nu bedrivs omfattande forskning med hjälp av data ur Swedeheart [5]. Genom att lägga till insamling av blodprov i en biobank som kan kopplas till Swedeheart ökar möjligheterna ytterligare att ta fram ny kunskap.

Uppbyggnaden av en biobank kopplad till Swedeheart

Det pågår flera regionala initiativ för att bygga upp en biobank/provsamling kopplad till Swedeheart, förutom i Uppsala-regionen också bl a i Stockholm och Lund. Det finns ett utvecklat samarbete mellan de olika initiativen för att möjliggöra att prov ur de olika biobankerna blir nationellt tillgängliga.

I det följande beskrivs uppbyggnaden av biobanken kopplad till Swedeheart inom Uppsala-Örebro-regionen. Målsättningen är att bygga upp ett system inom ramen för ordinarie klinisk verksamhet för insamling av högkvalitativa blodprov från konsekutiva patienter med hjärtinfarkt som kan utgöra en resurs för framtida forskning. Som ett första steg startades i september 2011 insamlingen på Akademiska sjukhuset i Uppsala i nära samarbete mellan kardiologkliniken, Akademiska laboratoriet, Uppsala Clinical Research Center och Uppsala biobank.

För att underlätta spridning av konceptet till andra sjukhus har det varit viktigt att i så stor utsträckning som möjligt använda befintliga system och rutiner. Inklusionen av patienter görs av ordinarie sjukvårdspersonal och proven samlas vid två olika tillfällen, ett under vårdtiden, motsvarande den akuta hjärtinfarktsfasen, och ett vid ordinarie återbesök efter 6–10 veckor, vilket motsvarar ett stabilt skede. Vid dessa tillfällen registreras också i Swedeheart att prov har tagits. De prov som samlas är helblod för att möjliggöra senare DNA-extraktion samt EDTA-plasma och citratplasma för att kunna analysera biomarkörer specifika för bl a hjärtfunktion, ateroskleros, inflammation, koagulation och njurfunktion.

Efter godkännande av etikprövningsnämnd startade blodinsamlingen i september 2011 på kardiologkliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. De ursprungliga inklusions- och exklusionskriterierna modifierades något efter de första tre månadernas utvärdering; Fakta 1 visar nu gällande kriterier.

Praktiskt upplägg

Patienter som vårdas på hjärtintensivvårdavdelningen (HIA) vid Akademiska sjukhuset och som uppfyller kriterierna för inklusion i biobank informeras vid inskrivningssamtalet av en rutinsjuksköterska och tillfrågas om deltagande. Patienter med sänkt medvetandegrad och/eller de som av olika skäl inte är kapabla att ta till sig information tillfrågas inte och inkluderas således inte i projektet. Skriftligt samtycke inhämtas, skannas in och sparas i den elektroniska patientjournalen.

Provbeställning sker elektroniskt via den elektroniska patientjournalen på samma sätt som, och i regel tillsammans med, ordinarie prov som beställs för laboratorieanalys. Proven sänds till sjukhuslaboratoriet, avdelningen för klinisk kemi och farmakologi. Vid den första provtagningen, i regel dagen efter ankomsten, tas EDTA-helblod, EDTA-plasma och citratplasma, vid den andra, efter 6–10 veckor, tas enbart EDTA-plasma och citratplasma. På avdelningen för klinisk kemi och farmakologi hanteras och sorteras proven i en preanalytisk robot efter vilken analys som är beställd. Helblods-rören registreras och sorteras i rack för direkt nedfrysning. EDTA-plasman registreras, centrifugeras (2400 g i 7 minuter) samt avproppas innan det förs över till ett annat rack för vidare behandling. Citratplasman registreras och sorteras i rack för manuell centrifugering (2000 g i 20 minuter) för att säkerställa att den blir trombocytfri.

All centrifugerad plasma förs sedan över till ett gemensamt rack för fördelning i mikrorör i en vätskehanteringsrobot. Roboten delar upp plasman i åtta rör med 225 µl i varje, en volym

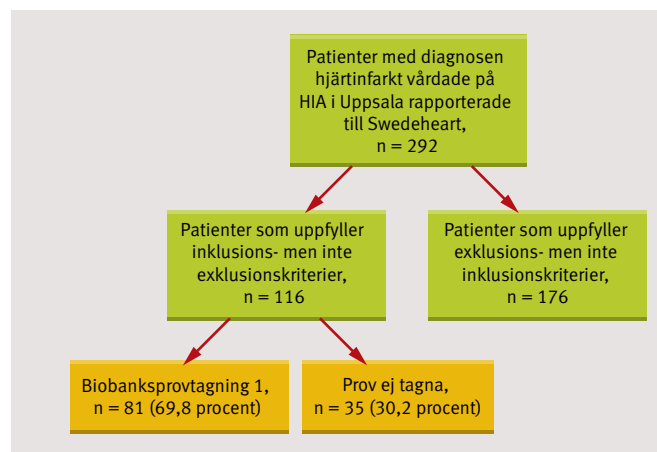
FAKTA 1. Kriterier för deltagande i Swedehearts biobank

Inklusionskriterier (alla uppfyllda)

- Säkerställd hjärtinfarktdiagnos
- Ålder ≤75 år
- Patient inkluderad i Swedeheart
- Undertecknat samtycke till studiedeltagande

Exklusionskriterier (minst ett av följande uppfyllt)

- Patient överflyttad från annan klinik
- >72 timmar från hjärtinfarktdiagnos till planerad biobanksprovtagning
- Procedurrelaterade infarkter (typ 4a eller 5)



Figur 2. Resultat av patientinklusion och provtagning i Swedehearts biobank (12 september–31 juli 2012).

som är tillräcklig för de flesta moderna analyser. Proven fryses sedan ned till -80°C och förvaras i Uppsala biobanks lokaler. All information om hanteringen och provtagningen överförs automatiskt från FlexLab, det labbsystem som används på avdelningen för klinisk kemi och farmakologi, tillsammans med informationen från vätskehanteringsroboten till biobankens datasystem, där fullständig spårbarhet finns samt information om provets kvalitet utifrån den preanalytiska hanteringen. I Swedeheart matas information om lämnat samtycke samt provtagningsdatum in. Konceptet presenteras i Figur 1.

Primära resultat och erfarenheter

Under perioden 12 september 2011 till 31 juli 2012 samlades biobanksprov från drygt två tredjedelar av alla patienter med hjärtinfarkt som uppfyllde inklusionskriterierna och saknade exklusionskriterier (Figur 2). Cirka hälften av dessa hade också lämnat prov i den andra omgången. Patienter med icke-ST-höjningshjärtinfarkt (NSTEMI) utgör 65 procent av det insamlade materialet, vilket avspeglar fördelningen i den totala infarktpopulationen. Efter att inklusionskriterierna modifierats, vilket innebär att patienter som flyttas över från en annan klinik eller som drabbas av procedurrelaterade infarkter inte inkluderas, har täckningsgraden ökat. Den vanligaste orsaken till att patienter inte inkluderats tycks vara samtidigt deltagande i andra parallellt pågående forskningsstudier. Det har gjorts att »rutinbiobanksprovtagning« inte varit prioriterad ($n = 14$).

Vi har tyvärr också missat en del patienter med oklar initial diagnos, särskilt gäller typ 2-hjärtinfarkt (sekundär till andra tillstånd, t ex takarytmier, hjärtsvikt, sepsis eller spridd cancer) eller där man har ändrat den primära diagnosen instabil angina till NSTEMI utifrån resultatet av invasiv kranskärlutredning ($n = 21$). Ett par patienter har flyttats över från en annan avdelning, vilket skapat oklarheter kring tidsförloppet, och några patienter ($n = 9$) har avlidit före den planerade provtagningen. En separat grupp utgjordes av patienter hemma-

KLINIK & VETENSKAP RAPPORT

hörande på annat sjukhus och patienter som inte varit kapabla att ta del av studieinformationen på grund av språksvårigheter eller kognitiv rubbning (n = 10). Av alla tillfrågade är det endast en patient som avböjt deltagande. Det tar vi som intäkt för att patienterna i stort är positiva till biobanksforskning.

Konceptets starka och svaga sidor

Styrkan i konceptet ligger i att alla aspekter, inklusive provtagningen och provhanteringen, sker rutinmässigt genom att vi använder befintliga vårdrutiner och befintlig infrastruktur. Inga extra resurser i form av särskild personal krävs, vilket också gör att studieprovtagningen upplevs som en del av rutinvården. Det innebär att tid och resurser sparas samtidigt som den automatiserade provhanteringen garanterar en jämn och hög kvalitet. Kliniken får ekonomisk ersättning för den tid sjuksköterskorna ägnar åt biobanksprojektet. Den enkla och rutinanpassade arbetsmetoden möjliggör insamling av prov från stora, icke-selekterade patientmaterial där fenotypen kan beskrivas i detalj på individnivå med hjälp av kvalitetsregisterdata. Samlingen av prov i biobanken utesluter inte att patienterna samtidigt kan delta i andra forskningsprojekt.

Eftersom nästan en tredjedel av alla patienter med hjärtinfarkt i Sverige i dag är 80 år eller äldre [8] är åldersgränsen 75 år för insamling av prov en begränsning i det nuvarande konceptet. Åldersgränsen förklaras delvis av att den sekundärpreventiva uppföljningen i Swedeheart för närvarande är begränsad till patienter under 76 år men också av viljan att i ett inledningsskede begränsa personalens arbetsbörda. Det kan finnas skäl att slopa åldersgränsen framöver för att kunna samla in prov också från den stora och viktiga patientgruppen, särskilt som den också är underrepresenterad i många vetenskapliga studier.

Framtida utveckling

Regionalt biobankscentrum i Uppsala-Örebroregionen driver nu ett arbete för att möjliggöra liknande biobanksverksamhet i hela sjukvårdsregionen. Universitetssjukhuset i Örebro står på tur att starta motsvarande verksamhet kopplad till Swedeheart. Det pågår samtidigt ett arbete tillsammans med Swedehearts styrgrupp och med forskare i andra regioner som planerar eller redan har påbörjat biobanksverksamhet kopplad till registret, som i Region Skåne och Stockholm, att standardisera provtagning och provhantering samt att skapa ett gemensamt regelverk kring provuttag. Det lagra-

de materialet kommer tillsammans med registrets möjligheter till noggrann fenotypning och uppföljning att utgöra en nationell resurs för framtida forskning.

Konklusion

Högkvalitativ biobanksverksamhet inom ramen för rutin-sjukvården, genom användning av befintliga vårdrutiner och infrastrukturer, och med vederbörligt beaktande av patienternas säkerhet och integritet enligt biobankslagen, möjliggör storskalig insamling av biologiskt material till rimliga kostnader; detta kopplat till informationen om hjärtinfarktpatienterna som finns i det nationella kvalitetsregistret ger möjligheter till forskning för att bättre förstå hjärt-kärlsjukdomens uppkomst och prognos, utveckla nya diagnostiska metoder och möjliggöra individanpassade behandlingar med högre effektivitet och mindre biverkningar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Projektet finansieras med hjälp av medel från Stiftelsen för strategisk forskning och Hjärt-lungfonden.*

REFERENSER

- Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J Mol Med (Berl)*. 1996;74: 297-312.
- Wagner RP, Rudolph Virchow and the genetic basis of somatic ecology. *Genetics*. 1999;151:917-20.
- Biobanker och biobankstjänster 2011. Inventering utförd av nationellt biobanksråd (NBR). 22 maj 2012 [citerat 11 dec 2012]. <http://www.biobanksverige.se/getNewsAttachment.aspx?id=106>.
- Biobanken – resurs för livet [citerat 11 dec 2012]. <http://www.biobanksverige.se/getdocument.aspx?id=150>
- Jernberg T, Attebring MF, Hambræus K, et al. The Swedish web-system for enhancement and development of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies (Swedeheart). *Heart*. 2010; 96:1617-21.
- Larsson S, Lawyer P, Garellick G, et al. Use of 13 disease registries in 5 countries demonstrates the potential to use outcome data to improve health care's value. *Health Aff (Millwood)*. 2012;31:220-7.
- Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308:998-1006.
- Swedeheart årsrapport 2011 [citerat 11 dec 2012]. http://www.kvalitetsregister.se/BinaryLoader.axd?OwnerID=8759c64a-8dd3-4fba-8721-6c02ff75468c&OwnerType=0&PropertyName=EmbeddedImg_e4efa70d-3f5b-4920-be9f-c8b062f34f37&FileName=Swedeheart_2011.pdf&Attachment=False

■ SUMMARY.

High-quality biobanking within routine health services, through the use of existing health care practices and infrastructure, with respect to safety and integrity of patients in line with the Swedish Biobank Act, enables large-scale collection of biological material at reasonable costs. Complementing the extensive information on myocardial infarction patients from National Registry give unique opportunities for research focusing on better understanding of cardiovascular disease occurrence and prognosis, developing of new diagnostic methods and personalized treatments with greater efficacy and fewer side effects.