

Projektrapport

PKU-biobanken

En nationell resurs för hälsa

För att diagnostisera, förstå, förebygga och lindra sjukdomar

Arbetsgrupp: Elisabeth Norén, Maria Liljander, Christian Bruzelius, Lene Sørensen, Anna Wedell, Sonja Eaker

Om biobank Sverige

Biobank Sverige är ett samarbetsorgan för regionerna och universitet med medicinsk fakultet beträffande biobanksfrågor. I Biobank Sverige ingår även representanter från branschorganisationer från näringslivet och samverkan sker med närstående och patientrepresentanter. Biobank Sveriges roll är bl.a. att vidareutveckla en gemensam, förbättrad och långsiktigt hållbar nationell biobanksinfrastruktur för hälso- och sjukvård, akademi och näringsliv med de bästa förutsättningar för både nationellt och internationellt samarbete. Biobank Sverige arbetar även för att underlätta tillämpningen av biobankslagen. Läs mer på www.biobanksverige.se.

SAMMANFATTNING FÖRSLAG

PKU-biobanken är en nationell, omfattande och viktig provsamling för att tidigt diagnostisera och förebygga sjukdom.

Biobank Sverige och PKU-laboratoriet vid Centrum för medfödda metabola sjukdomar (CMMS) har tittat närmare på hur PKU-biobankens möjligheter till att vara en nationell resurs för hälsa kan förbättras. Detta genom att vara en resurs för forskning som kan generera ny kunskap om hur sjukdomar uppkommer och hur sjukdomar kan förebyggas och lindras. I rapporten har vi också tittat på hur PKU-biobanken i Danmark skiljer sig från den i Sverige.

PKU biobanken - en nationell resurs för prediktion och prevention

PKU-prov tas på alla nyfödda barn i Sverige för att identifiera barn med någon av ett drygt tjugotal allvarliga medfödda sjukdomar. Genom att ställa tidig diagnos, helst innan symtom uppkommer, kan sjukdomen behandlas eller lindras. Efter analys sparas proven i en nationell biobank kallad PKU-biobanken (Karolinska universitetssjukhuset, Region Stockholm).

Syftet med att spara dessa prov i PKU-biobanken är diagnostik av sällsynta sjukdomar, kvalitetssäkring, metodutveckling och etikgodkänd forskning.

PKU-biobanken ger vården och den medicinska forskningen unika möjligheter att tidigt utreda och skapa kunskap för att förstå och förebygga sjukdomar som drabbar barn och unga vuxna. Detta med anledning av dels att prov som sparas i PKU-biobanken är unika då de är tagna under nyföddhetsperioden och därför återspeglar de inte bara barnets egna biologi utan även olika omgivningsfaktorer under fosterlivet och dels att PKU-biobanken är omfattande och innehåller prov från i stort sett alla barn födda i Sverige sedan 1975 vilket motsvarar nästan halva Sveriges befolkning.

PKU biobanken - en ålderdomlig infrastruktur

PKU-biobanken står inför flera utmaningar, vilka till största delen beror på att dedikerade resurser för biobanksverksamheten saknas. Arbetsgruppens bedömning är att PKU-biobanken är en provsamling med en ålderdomlig infrastruktur och med mycket små resurser för hanteringen av prov. För majoriteten av prov finns informationen endast på papper. Sammantaget innebär detta att potentialen för förbättrad hälsa i dagsläget inte kan realiseras fullt ut.

PKU biobanken – en förbättrad infrastruktur krävs

För att PKU-biobanken på ett effektivt vis ska kunna användas för sina syften och åtaganden behövs infrastrukturen förbättras. En förbättrad infrastruktur skulle möjliggöra etikprövad medicinsk forskning för ökad kunskap om sjukdomar och hur de kan förebyggas och lindras. Vidare skulle en sådan utveckling ha positiva synergieffekter för den pågående diagnostiska verksamheten och för införandet av nya eller förbättrade screeningmetoder samt underlätta samtyckeshanteringen.

Förslag på åtgärder

Steg 1: Säkra data och provmaterial genom att scanna in och digitalisera pappersremisser för prov tagna mellan 1975-2005.

Steg 2: Öka möjligheterna att enskilt prov kan identifieras och lagras på ett effektivare sätt samt införa säkrare och förenklade inhämtanden och hantering av samtycken genom att:

- Automatisera uttagsprocessen.

- Införa service som stöder forskare och möjliggör effektivare uttag.
- Införa e-samtycken med olika samtyckesvarianter.
- Synliggöra PKU-biobanken genom information om provsamling på metadatanivå.

Steg 3: Tillgängliggörande av hälsodata. Detta genom att tillhandahålla en service så att prov analyseras på plats och ge tillgång till data istället för prov. Detta är ett *långsiktigt* mål som är viktigt eftersom allt biobanksmaterial är ändligt och en återanvändning av redan genererade data blir ett måste.

Arbetsgruppens bedömning är att de framarbetade förslagen skulle förbättra möjligheterna att på ett säkert sätt få tillgång till prov för etikprövad medicinsk forskning för att skapa kunskap och för att förstå och i framtiden förebygga och lindra sjukdomar. Idag är tillgång till prov för dessa ändamål begränsad framförallt p.g.a. begränsningar i resurser och infrastruktur vid PKU-biobanken. Vår bedömning är också att en förbättrad infrastruktur kommer att ge positiva synergier för den diagnostiska screeningverksamheten. Detta eftersom en förbättrad infrastruktur leder till snabbare och effektivare processer och underlättar implementering av fler screeninganalyser som kan förebygga eller lindra allvarliga sjukdomar. En förbättrad infrastruktur bidrar även till ökad spårbarhet och förenklar inhämtande av nytt samtycke och hantering av samtyckesbegränsningar, vilket innebär en minskad risk att prov felaktigt kasseras. Vidare bidrar bättre förvaring även till att provets livslängd ökas och kvaliteten på morgondagens prov förbättras. Provgivares integritet, prov och hälsodata skyddas av ett flertal lagar, framförallt Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården (biobankslagen), etikprövningslagen och dataskyddsförordningen.

Enorma resurser läggs idag på att bota och lindra sjukdomar hos individer som redan drabbats. Nya diagnostiska metoder och individualiserade behandlingar utvecklas snabbt och kommer i allt högre grad leda till att sjukdomar kan förebyggas. Detta sparar liv och minskar lidande hos individer och anhöriga men sparar även på de gemensamma resurser vi har. En särskild satsning på PKU-biobanken skulle öka dess möjligheter att vara en resurs för preventiv och prediktiv verksamhet till gagn för hälsa.

BAKGRUND

PKU-biobanken är en nationell omfattande och viktig provsamling för ändamålet diagnostik av sällsynta allvarliga sjukdomar, men även för kvalitetssäkring, metodutveckling och etikgodkänd medicinsk forskning med inhämtat samtycke. Genom avancerad medicinsk forskning om allvarliga sjukdomar hos barn, utvecklandet av analysmetoder för att påvisa dessa och ett nationellt sammanhållet screeningprogram kan sjukdomar förebyggas och lindras. PKU-biobanken bidrar i högsta grad till bättre hälsa för Sveriges invånare.

Sjukdomar kan ibland förebyggas eller lindras genom att alla individer som löper en risk för sjukdomen undersöks tidigt och därefter behandlas. För att identifiera barn med någon av drygt ett tjugotal (24) allvarliga medfödda sjukdomar tas PKU-prov på alla nyfödda barn i Sverige. Provtagning erbjuds även till barn som är födda utomlands och är under 18 år. Det föds drygt 100 000 barn per år i Sverige och av dessa har cirka 90-100 barn någon av sjukdomarna som inkluderas i screeningprogrammet. PKU-prov har tagits ända sedan 1965 i Sverige, vilket gör Sverige unikt. De prov som samlades in 1965-1974 har vid tidigare tillfälle kasserats. PKU-provet analyseras på PKU-laboratoriet som är en del av *Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar*, CMMS och sedan 1 januari 1975 bevaras proven efter analys i PKU-biobanken (Karolinska universitetssjukhuset, Region Stockholm) under kontrollerade och standardiserade förhållanden (temperatur och luftfuktighet). Idag består PKU-biobanken av prov från uppskattningsvis 4.6 miljoner individer (Bilaga 1).

PKU-biobanken bidrar till hälsa på flera sätt, framförallt genom:

Att använda befintlig kunskap och metoder för att

- diagnostisera, förebygga och lindra sjukdom

Att skapa ny kunskap genom

- kvalitetssäkring och uppföljning av screeningprogrammet,
- metodutveckling för ny och säkrare diagnostik, samt
- etikprövad medicinsk forskning och epidemiologiska undersökningar.

Diagnostisera, förebygga och lindra sjukdom: Efter rekommendation av Socialstyrelsen kan sjukdomar inkluderas i screeningprogrammet av nyfödda barn. Det enskilda provet benämns PKU-prov. För att inkluderas krävs bland annat att sjukdomen är allvarlig och att undersökningen syftar till att påvisa eller utesluta en sjukdomsrisk som kan förebyggas eller behandlas. Genom att ställa diagnos tidigt, helst innan symtom uppkommer, kan avgörande behandling sättas in och irreversibla skador förhindras eller minimeras.

Antalet sjukdomar som ingår i screeningprogrammet utökas kontinuerligt. Vid starten (år 1965) omfattade PKU-screeningen enbart den medfödda ämnesomsättningssjukdomen fenylketonuri (PKU). Idag ingår 24 sjukdomar (22 metabola- och 2 endokrina sjukdomar) i screeningprogrammet. I april 2018 fattade Socialstyrelsen beslut om att rekommendera inklusion av ytterligare en sjukdom (svår kombinerad immunbrist – SCID) i screeningprogrammet. Förslaget förväntas implementeras under 2019.

Förutom de analyser som utförs när prov inkommer till laboratoriet kan en tidigare analys behöva göras om. Exempelvis är ett bevarat prov viktigt för diagnos av ett äldre syskon, då det finns en

känd diagnos hos det yngre syskonet. Bevarade prov kan även behövas vid retrospektiv diagnos av andra tillstånd som förvärvats i fosterstadiet.

Kvalitetssäkring och uppföljning av screeningprogrammet: Om prov gett falskt negativt eller falskt positivt utfall behöver prov finnas kvar vid PKU-laboratoriet för omanalys. Detta för att säkerställa att ingen provförväxling ägt rum.

Metodutveckling för ny och säkrare diagnostik: Metodutveckling omfattar både arbete för att förbättra metoder för redan inkluderade sjukdomar i screeningprogrammet, samt utveckling och införande av nya metoder vid inklusion av ytterligare sjukdomar.

Etikprövad medicinsk forskning och epidemiologiska undersökningar: PKU-biobanken innefattar nästan hälften av hela Sveriges befolkning, såväl sjuka som friska. Proven är tagna i nyföddhetsperioden och återspeglar därmed inte enbart barnets egna biologi utan även olika omgivningsfaktorer under fosterlivet. Dessa aspekter gör att PKU-provsamlingen är en unik och mycket värdefull för en lång rad olika typer av forskningsprojekt. Forskningen är ett medel för att nå kunskap för en bättre hälsa genom att identifiera upphov till sjukdom, utveckla förbättrad diagnostik och förbättrade behandlingsmetoder.

Exempel på tidigare eller pågående forskningsprojekt som behöver PKU-prov för att besvara frågeställningen:

- *Utökad screening:* Forskning om allvarliga sjukdomar och tidig diagnostik.
- *D-vitaminstatus i fosterlivet:* Finns samband mellan D-vitamin och olika psykologiska diagnoser som till exempel autism eller bipolära tillstånd?
- *Infektionsstatus vid födseln:* Finns samband mellan infektioner vid födseln och olika typer av senare symtom?
- *Cancer:* Kan man hitta leukemiceller redan vid födseln hos dem som senare diagnostiseras med leukemi?
- *Genetiska studier:* Kan man identifiera genetiska varianter som kan förklara dödsfall i unga år (exempel epilepsi och plötslig hjärtdöd)?
- *Undersökningar beträffande miljögifter bland nyfödda i olika områden och/eller olika tidsperioder:* Finns samband mellan miljögifter vid fosterlivet och senare symtom eller utveckling?
- *Metodutveckling för förbättrade screeningmetoder:* Forskning för att förbättra pågående och framtida diagnostik.

UTMANINGAR

Idag finns stora begränsningar i tillgängliga resurser och infrastruktur vid PKU-biobanken. Detta påverkar framförallt möjligheten till medicinsk forskning men även den ordinarie screeningverksamheten och införandet av nya screeningmetoder. PKU-biobanken står inför flera utmaningar.

- PKU-biobankens infrastruktur är ålderdomlig och har inte utvecklats i takt med ökad möjlighet till etikprövad medicinsk forskning för att studera och besvara frågor om sjukdomar och ge bättre kunskap om prevention och prediktion till förmån för hälsa för Sveriges invånare.

- Majoriteten av biobankens provinformation finns endast på papper, utan digitaliserad kopia. Remisser mellan 1975-2005 är varken inskannade eller inlagda i PKU-laboratoriets IT system (LIMS).
- Effektiva processer och automatisering för uttag saknas, vilket kräver omfattande personalresurser när uttag av flera prov ska ske.
- Dedikerad personal att upprätthålla en forskarservice och för att hantera forskningsförfrågningar saknas.
- Det saknas möjlighet till inhämtande och registrering av elektroniska samtycken.
- Provmängden är begränsad (max 200 µl per provgivare) och förfrågningar måste därmed prioriteras samtidigt som det saknas möjlighet att analysera på plats och istället tillgängliggöra data.

Den främsta anledningen till problematiken är att PKU-biobanken aldrig haft en egen finansieringsbas. Kostnaderna för provlagring och uttag finansieras fullt ut via laboratoriets produktionsintäkter. All modernisering under åren har därmed enbart kunnat utgå från vårdverksamhetens behov.

Digitalisering: PKU-laboratoriet påbörjade inskanning och digitalisering av inkommande PKU-remisser november 2005 för att underlätta den vårdrelaterade screeningverksamheten. Det saknades dock resurser inom verksamheten för att retrospektivt skanna in och digitalisera äldre remisser, något som skulle främja möjligheten till medicinsk forskning men även screeningverksamhetens arbete med kvalitetssäkringsarbete och statistik. Provdata från uppskattningsvis 3 miljoner individer (motsvarande 70% av alla individer inkluderade i PKU-biobanken) insamlade januari 1975 fram till oktober 2005 finns följaktligen enbart på papper (vars bläck idag är mellan 14 och 44 år gammalt). Denna provinformation har *ingen* backup om något skulle inträffa med pappersremisserna eller om bläcket börjar försvinna i de fall då icke arkivbeständig penna använts. Vidare är alla icke digitaliserade prov i PKU-biobanken förvarade efter provets ankomstdatum till PKU-laboratoriet och providentiteten är barnets födelsedata och moderns personnummer. En digitalisering möjliggör att i efterhand lägga provgivarens identitet på provet genom att samköra PKU-registret med folkbokföringsregistret. Att kunna koppla prov direkt till en provgivare i stället för indirekt via födelsedatum, mammans personnummer, födelsesjukhus, kön och eventuellt tvillingnummer skulle underlätta mycket i alla led, inte minst för forskning men även för eventuell re-analys och samtyckeshantering.

Automatisering: Med nuvarande lagring av prov och data är effektiva uttag av prov och data inte möjligt. Det kan ta upp till en timme att leta fram ett enskilt prov (Bilaga 2: *Process för insamling och uttag*). Den största delen av tiden går åt till att leta rätt på pappersremissen där providentiteten är dokumenterad. Denna tidsåtgång gör det omöjligt att inom ramen för den ordinarie verksamheten hantera projekt som har behov av hundratals eller till och med tusentals prov. Automatisering av uttag ger en ökad tillgänglighet av prov, säkrare förvaring samt förbättrad arbetsmiljö. Automatisering ger också möjligheten att göra fler och större uttag. En automatisering av uttagsprocessen skulle inte bara främja uttag utan skulle även främja utvecklingen av skalbara lösningar inom PKU-biobanken, då det i framtiden ger utrymme för ”cherry picking”.

Dedikerad personal och utrustning för forskarservice: Det finns inte någon dedikerad budget eller personalresurs vid PKU-biobanken för biobanksarbete i relation till forskning. Detta, tillsammans med avsaknad av digitalisering och automatisering, får konsekvensen att förfrågningar om tillgång till prov för forskning inte kan expedieras såsom önskat eller inte alls (framförallt stora studier).

Användning av prov från PKU-biobanken för forskning är därmed mycket begränsad. Sedan 2010 har endast tio forskargrupper fått godkännande att använda prov från biobanken (sju från Stockholm, en från Göteborg, en från Umeå och en från Uppsala). Provmängderna per individ i PKU-biobanken är små. I många fall skulle det därmed vara bättre att analysera på plats och enbart lämna ut hälsodata, något som både skulle spara på prov och minimera risken att samma analys görs på prov från samma individ. Detta skulle kunna uppnås genom forskningsstödjande verksamhet med utrustning och dedikerad personal vid PKU-biobanken för forskarservice som möjliggör att vissa analyser av prov kan göras på plats.

Elektroniska samtycken: Det finns en bra samtyckeshantering vid biobanken. Dock är den tidskrävande då den sker via papper. En elektronisk samtyckeshantering skulle underlätta. En förutsättning för att prov kommer till nytta för patienterna via forskning är att det skapas användarvänliga redskap för kommunikation för att öka patientens delaktighet och inhämta samtycken.

Kvalitet på bevarade prov: Metoden att samla blod på filtrerpapper gjort av cellulosa beskrevs första gången 1913. Trots att det är en gammal metod är stabiliteten på materialet hög och kontamineringsgraden förvånansvärt låg, även då proven har sparats i kyl eller rumstemperatur. Att spara biologiskt material på papper är således inte bara säkert utan även kostnads- och lagringseffektivt. Påverkan på grund av lagringsförhållandena har utvärderats i flera studier. Faktorer som påverkar är papperstypen, lagringstid, temperatur och luftfuktighet. Även provtagningsrutiner, hur filtrerpapperen lagras före och efter provtagningen, transport av prov etc. har visat sig ha en betydande påverkan. Effekterna av dessa parametrar är ofta beroende av egenskaper hos det ämne man ska analysera – analyten – och typ av filtrerpapper. En allmän rekommendation är att de negativa effekterna på det enskilda provet kan mildras om filtrerpapperna lagras under torra och frusna förhållanden så snart som möjligt efter provtagningen. Det är främst temperatur och luftfuktighet som påverkar möjligheten att detektera specifika aminosyror och metaboliter som rutinmässigt utförs vid neonatalscreening. Genexpressionsanalys från filtrerpapper har visats sig vara mer pålitlig då prov lagrats direkt i -20°C efter provtagningen, jämfört med 4°C. Dock har även studier visat att lägre temperaturer inte är lösningen för alla analyter, vilket gör att det måste finnas en kunskap och medvetenhet om vad som faktiskt ska analyseras.

Prov i PKU-biobanken lagras sedan 1996 under kontrollerade förhållanden i kylrum (4°C ±2°C) med låg luftfuktighet (30 %). Kylförvaring infördes 1981 och reglering av luftfuktighet infördes 1996. Äldre prov har således lagrats under mindre optimala förhållanden jämfört med hur prov lagras idag. Trots detta har ett flertal studier visat att äldre prov bidrar med värdefull information. Framförallt har DNA visat sig vara mycket stabilt på filtrerpapper, men även andra molekyler uppvisar stabilitet över tid. Då är det dock mer beroende på just den analyt man vill mäta – vissa analyter bryts ned fort medan andra uppvisar minimal påverkan över tid (30 år). Sammantaget för att säkerställa optimal provkvalitet för framtiden är det viktigt att prov förvaras på ett och samma ställe och under standardiserade förhållanden. Lagring av prov i en helautomatiserad frys skulle gynna kvaliteten på prov, framförallt då en standardisering och mindre påverkan av yttre faktorer uppnås.

Ur en kvalitetsynvinkel är det största hotet mot PKU-biobanken att kopplingen mellan remiss och prov kan förstöras. Något som händer om remisserna som inte är digitaliserade förstörs. En biobank utan spårbarhet saknar värde. Spårbarheten måste bevaras för att man ska kunna koppla prov till sjukdomsbild. Eftersom materialet innefattar prov från nästa halva Sveriges befolkning, ger detta fantastiska möjligheter för medicinsk forskning som kräver stort statistiskt underlag, t ex

genetiska, immunologiska och epidemiologiska studier. Framtidens forskningsmetoder kommer att bygga på möjligheten att följa ett stort antal individer genom livet och då gå tillbaka för att analysera prov vid olika åldrar. PKU-provet är det första biobankade provet som finns tillgängligt på enskild individ och ger en initial bild av ett faktiskt sjukdomsförlopp.

Sammanfattade konsekvenser: Begränsningar i tillgängliga resurser och infrastruktur vid PKU-biobanken i Sverige ger konsekvenser:

- Då 70% av alla prov i PKU-biobanken enbart finns bevarade på papper (icke digitaliserade) föreligger en risk att de förstörs, läggs fel och inte hittas eller blir oläsbara. Möjligheten att inkludera tidsaxeln 1975 t.o.m. 2005 i studier blir således mindre och mindre.
- Avsaknad av digitalisering, automatisering och forskarservice minskar möjligheten till etikprövad medicinsk forskning för att tidigt utreda och skapa kunskap för att förstå och förebygga sjukdomar. Framförallt sjukdomar som drabbar oss tidigt i livet.
- Avsaknad av digitalisering, automatisering och forskarservice innebär även ett hinder att då prov som Sveriges invånare samtycker till för forskning inte kan användas i den utsträckning som önskas.
- Avsaknad av automatisering och frysförvaring påverkar både provkvalitet och arbetsmiljö negativt. Vissa molekyler degenererar snabbare i kylbevarade prov jämfört med frysförvarade, vilket över tid innebär att kylförvarade prov innehar sämre kvalitet. Manuell hantering av prov i kylrum innebär även sämre arbetsmiljö jämfört med automatiserad hantering.
- Avsaknad av automatisering av uttagsprocess innebär ett hinder för framtida utveckling av skalbara lösningar inom PKU-biobanken.
- Avsaknad av digitalisering och automatisering påverkar screeningverksamheten negativt bland annat med lång arbetstid vid framletning av prov vid eventuell omanalys, metodutveckling och vid samtyckesbegränsningar.

JÄMFÖRELSE MED DANSKA PKU-BIOBANKEN

Arbetsgruppen har gjort en jämförelse med den danska PKU-biobanken. Danmark har lagt hög prioritet och stora resurser på PKU-biobanken, inkluderande både modernisering av infrastrukturen och bemanning. Exempel på satsningar som gjorts i syfte att öka värdet för forskning och utveckling, vilket inte har skett i Sverige:

- I Danmark föreligger fullständig spårbarhet tack vare inskanning och digitalisering av samtliga prov (Danmark prov från 2 miljoner individer, jmf Sverige prov från 4.6 miljoner individer).
- I Danmark finns prov sedan 2009 i en helautomatiserad frys, vilket innebär effektiva och automatiserade uttag.
- I Danmark finns utvecklad infrastruktur för forskning (ex. Biobanks-kommitté och forskarservice), vilket saknas i Sverige.
- PKU-biobanken i Danmark har dedikerad personalgrupp för biobankning, vilket saknas vid den svenska PKU-biobanken.

- Biobankningen av PKU-prov i Danmark har en planerad nationell finansiering, något som den svenska PKU-biobanken inte har.
- PKU-biobanken är inkorporerad i samma lokaler som den nationella biobanken i Köpenhamn. PKU-biobanken i Stockholm har en mycket begränsad lokalyta.

Skillnaderna återspeglas även i användning av prov i forskning.

Inte ens en promille av alla prov i den svenska PKU-biobanken har någon gång använts i forskningsstudier, jämfört med 37.5 % av alla prov i den danska PKU-biobanken (estimering från 2018). Medan det går att hitta ca 20 publikationer som använt sig av PKU-prov från den svenska PKU-biobanken kan man hitta ca 234 som använt sig av PKU-prov från den danska PKU-biobanken. Den största skillnaden mellan Sveriges och Danmarks forskningsstudier är dock att mycket färre prov används i de svenska projekten (ofta mellan 10-80 prov), jämfört de danska projekten (ofta mellan 10 000 – 80 000 prov).

FÖRSLAG TILL KONKRETA ÅTGÄRDER

Mål med förslaget

Det primära målet är att nå ny kunskap för hälsa för Sveriges invånare. Detta genom att underlätta att prov inom PKU-biobanken kan användas för snabbare och effektivare screeningverksamhet samt i etikgodkänd medicinsk forskning för att skapa bättre kunskap om sjukdomar och hur de kan förebyggas och lindras. Ett genomarbetat förslag skulle även underlätta implementering av fler screeninganalyser och gynna driftverksamheten inom PKU-laboratoriet. Detta då data säkras och digitaliserade sökningar möjliggörs, en säkrare långtidsförvaring implementeras, processer automatiseras och arbetet blir tidseffektivt. Genom att effektivisera sökning av enskilt prov möjliggörs snabbare uttagsprocesser för verksamhetens analys- och kvalitetsarbete samt etikgodkända forskningsstudier.

Förslag – i tre steg

Förslaget innefattar framförallt en skalbar utveckling och uppbyggandet av en infrastruktur i tre steg för att *säkra provmaterial och data, öka tillgänglighet och tillhandahålla forskarservice* samt att *ge tillgång till hälsodata*.

Steg 1: Säkra provmaterial och data

Provdatabas från uppskattningsvis 3.1 miljoner individer insamlade januari 1975 fram till oktober 2005 finns enbart på pappersremiss. Denna provinformation har ingen backup om något skulle inträffa med pappersremisserna, eller om bläcket börjar försvinna i de fall då icke-arkivbeständig penna använts.

För att åtgärda detta planeras initialt *ett planeringsprojekt* med en projektledare för att sätta upp hur data ska bevaras på bästa sätt samt planering av praktiska detaljer gällande inskanning av äldre remisser. Planeringsprojektet ska innefatta planering av praktiska detaljer hur inskanning och digitaliseringen av äldre remisser ska ske. Även *inköp av utrustning* för ändamålet samt *personalrekrytering* inkluderas i detta steg (*Aktivitet 1*). Planeringsprojektet beräknas pågå i 6 månader. Därefter följer det praktiska genomförandet av inskanning och digitalisering av äldre remisser samt införande av data i befintligt IT-system (*Aktivitet 2*), vilket beräknas pågå i 18 månader.

Kostnad – steg 1

Kostnad för steg 1 omfattar framförallt projektledare samt IT-resurs, inhyrning av personal, viss utrustning samt lokaler för inskanning (fördelat på flera personer) och utveckling av IT-system för digitalisering. Den sammanslagna tidsplanen för hela projektet uppskattas till 2 år och den de totala budgeterade kostnaderna till ca 5 800 000 kr.

En mer detaljerad ekonomisk sammanställning av steg 1 redovisas i Bilaga 4.

Detta steg kräver även översikt av organisations- och finansieringsmodell.

Steg 2: Öka tillgänglighet och tillhandahålla forskarservice

Det finns begränsningar i tillgängliga resurser och infrastruktur vid PKU-biobanken vilket ger konsekvenser vid tillgängliggörandet av prov i etikgodkänd medicinsk forskning. Steg 2 är ett stort och omfattande delprojekt som syftar till att modernisera och effektivisera PKU-biobankens uttagsprocesser. Observera att alla punkter i steg två inte behöver ske samtidigt och vissa saker kan brytas ut och behandlas som ett eget steg.

Steg 2 innefattar följande:

Alla punkter nedan kräver en förstudie innan genomförande.

- Utökad forskarservice för att underlätta tillgång och kunna ge viss service på plats.
- Implementering av frysrobot för automatisering av prov. Kräver bland annat en förstudie med studiebesök och förberedelser av dokument för upphandling, underökning av lämplig lokal.
- Införande av lämpligt register för datalagring.
- Införande av policy för tillgång till material (införande av en styrgrupp).
- Skapa eller anpassa sig till en plattform för att inhämta samtycken elektroniskt (e-samtycken).
- Visualisering. Synliggörande av provsamlingen på metadatanivå samt underlätta utsökning av prov länkat till andra hälsodata genom exempelvis regionernas biobanksregister (SBR). Kräver införandet av informationsintegrerad biobankning via nationell plattform.

Kostnad – steg 2

För att få en optimal infrastruktur behöver steg 2 ske agilt vilket gör att det är svårt att beräkna exakt kostnad. Kostnad för steg 2 omfattar både tillfälliga kostnader för planering och genomförande såsom projektledare samt IT-resurs, utveckling av IT-system samt lokaler och automatfrys med implementering och tillbehör. En viktig del som kan brytas ut är exempelvis automatisering av prov (uppskattningsvis 12-15 miljoner kronor för automatfrys och 3-5 miljoner för implementering). Hela steg 2 beräknas kunna uppgå till 50 miljoner kronor och planering och genomförande beräknas ta 3-4 år.

Detta steg kräver även framtagande av en långsiktig finansiering gällande drift, lokaler samt personal för forskarservice. En mer detaljerad ekonomisk sammanställning av steg 2 redovisas i Bilaga 4.

Steg 3. Ge tillgång till hälsodata

Provmängderna per individ i PKU-biobanken är små. Detta steg innebär att spara prov genom att analysera på plats och ge tillgång till analys svar (hälsodata) istället för prov. Detta är ett långsiktigt mål som är viktigt eftersom allt biobanksmaterial är ändligt och en återanvändning av

redan genererade data blir ett måste. Förslaget innebär att samma analyser inte behöver göras om på prov från samma provgivare då data, med etikgodkännande och samtycke, kan återanvändas. För att uppnå detta behövs både utrusning och dedikerad personal vid PKU-biobanken för forskarservice som möjliggör att vissa analyser av prov kan göras på plats.

Kostnad – steg 3

Kostnad går ej att beräkna idag. Kostnad är beroende av steg 2 och utveckling av tekniker inom andra områden.

SAMTYCKE, LAGAR OCH ETIK

Biobanker och hälsodata är en resurs för livet. Genom att i akademisk och industriell forskning få tillgång till kombinationen hälsodata och biobanker kan orsaker till sjukdomar hittas och vården kan utvecklas. En viktig grund för att använda data och prov i forskning är att provgivarnas medverkan, att deras självbestämmande respekteras och att prov och data hanteras på ett säkert sätt och skyddas mot obehöriga.

Det finns flera regelverk som skyddar provgivarens integritet, prov och tillhörande hälsodata i biobanker, framförallt Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården (biobankslagen), Lag (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) och Dataskyddsförordningen (2016/679).

Biobankslagen

En utgångspunkt för biobankslagen är att ”viktig kunskap som kan hämtas från biobankerna skall kunna vara tillgänglig för forskning, vård och behandling samtidigt som materialet från bankerna inte får användas på ett sätt som kan skada den enskilde vars prov finns i en biobank och dennes genetiska släktingar.” (ur regeringens proposition 2001/02:44).

Biobankslagen syftar till att reglera hur humanbiologiskt material, med respekt för den enskilda människans integritet, ska få samlas in, förvaras och användas för vissa ändamål. Biobankslagen innebär bland annat att huvudmannen för biobanken utser en biobanksansvarig för biobanken och att prov i en biobank ska kodas och förvaras säkert så att de inte riskerar att förstöras och så att inte obehöriga får tillgång till dem.

Enligt biobankslagen får prov bevarade i PKU-biobanken endast användas till följande ändamål:

- analyser och andra undersökningar för att spåra och diagnostisera ämnesomsättningsjukdomar,
- retrospektiv diagnostik av andra sjukdomar hos enskilda barn,
- epidemiologiska undersökningar,
- uppföljning, utvärdering och kvalitetssäkring av verksamheten, samt klinisk forskning och utveckling.

Under år 2018 har det föreslagits en förändring i biobankslagen som bl.a. innebär att även andra sjukdomar än ämnesomsättningar kan inkluderas i PKU-screeningen. Förslaget är på remiss. 2016 gjordes även en översyn av biobankslagen där det fastställdes att PKU-prov inte får användas i brottsutredningar eller faderskapsutredningar.

Information och samtycke i biobankslagen

I biobankslagen finns också krav på information och samtycke. Det innebär att för att ett prov ska få sparas i en biobank så kräver biobankslagen att den enskilde provgivaren, eller dess vårdnadshavare, ger sitt samtycke till att provet får sparas. Det innebär att provgivare vars prov kan behöva sparas i en biobank måste informeras om att provet bör sparas och om varför det bör sparas. Därefter ska provgivaren själv besluta om han eller hon samtycker till att provet ska få sparas. Provgivaren har även rätt att begränsa den framtida användningen av provet. Det innebär att en individ exempelvis kan samtycka till alla tillåtna ändamål eller enbart samtycka till att provet används för vård och behandling. Samtyckesbeslutet ska dokumenteras på lämpligt sätt enligt bestämmelser i patientdatalagen. Om provgivaren begär att provet inte ska sparas, ska provet destrueras eller avidentifieras utan dröjsmål efter utförd analys. Provgivaren kan även i efterhand begära att tidigare givet samtyckesbeslut ändras i omfattning alternativt begära att prov ska förstöras (innebär destrueras eller avidentifieras). Provgivaren kan dock inte välja mellan destruktion och avidentifiering. Beroende på hur prov lagras kan det i vissa biobanker finnas en risk att andra individers prov förstörs om en individs prov ska destrueras, då väljer biobanken avidentifiering. I PKU-biobanken finns det inte någon sådan risk varför prov alltid destrueras om en nej-talong inkommer.

Regionerna använder sig av en Nej-talong som provgivare skickar in när de vill att prov ska förstöras alternativt om de vill begränsa sitt samtycke så att prov inte får användas för ett eller flera av de tillåtna ändamålen. För PKU-provet finns en särskilt Nej-talong där provgivaren kan välja om de vill förstöra eller begränsa användningen av provet. Mycket få individer väljer att kasta sina prov i PKU-biobanken. Endast 0.1% av samtliga insamlade prov till PKU-biobanken har destruerats med anledning av en inkommen Nej-talong sedan ikraftträdandet av biobankslagen 2003.

PKU information

Det finns särskilt informationsmaterial riktat till provgivare eller vårdnadshavare om PKU-biobanken. I informationen beskrivs vad sparade prov kan användas till, varför det är viktigt att prov får sparas, var det finns mer information om rättigheter samt vad provgivaren (eller vårdnadshavaren) ska göra om hen bestämmer att prov inte ska sparas eller om hen vill begränsa rätten att spara prov till vissa ändamål.

Biobanksprov i forskning

Biobankslagen reglerar också hur prov från människa får användas i forskning och klinisk prövning. Det innebär att biobanksansvarig prövar ansökningar om tillgång till prov för forskning. Förutsättningar för godkännande av en biobanksansökan är ett etikgodkännande enligt etikprövningslagen samt att provgivaren har samtyckt till att prov används för det aktuella ändamålet. Prov får inte heller användas till annat ändamål än det som omfattas av tidigare information och samtycke utan att provgivaren har informerats om och samtyckt till det nya ändamålet. Undantag från denna regel kan beviljas av Etikprövningsmyndigheten.

Etikprövningsmyndigheten är sålunda den som ytterst avgör när, hur och under vilka omständigheter samtycke ska inhämtas.

Prov kan tillgängliggöras för forskning genom att prov kvarstår i biobanken och analyseras på plats, genom att de skickas för analys eller genom att prov utlämnas från biobanken till forskningshuvudmannen. Prov som skickas ska i normalfallet vara kodade.

Etikprövningslagen

Etikprövningslagen trädde i kraft 1 januari 2004 och syftar till att skydda den enskilda individen och respekten för människovärdet vid forskning. Lagen innehåller bestämmelser med krav på etikprövning av forskning som avser *levande och avlidna människor samt biologiskt material från människor som kan härledas till denna människa*, vilket betyder att ett etiskt tillstånd krävs för forskning på mänskligt blod, vävnad mm.

Utgångspunkter för etikprövningen är bland annat - att forskning enbart får godkännas om den kan utföras med respekt för människovärdet, - att människors välfärd ska ges företräde framför samhällets och vetenskapens behov, - att forskning enbart får godkännas om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde, - att forskning inte får godkännas om det förväntade resultatet kan uppnås på ett annat sätt som innebär mindre risker för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet, - att behandling av personuppgifter får godkännas bara om den är nödvändig för att forskningen ska kunna utföras.

Information och samtycke i etikprövningslagen

I etikprövningslagen finns ytterligare regler om information och samtycke. Lagen innebär att forskning enbart får utföras om forskningspersonen (eller i tillämpliga fall dess vårdnadshavare) har fått information om forskningen och därefter samtyckt. Samtycket ska vara frivilligt, uttryckligt och preciserat till viss forskning. Etikprövningsmyndigheten kan dock göra undantag från samtyckesregeln gällande tidigare insamlade prov.

Forskningspersonen har rätt att när som helst ta tillbaka sitt samtycke med omedelbar verkan. Det innebär att prov ska förstöras. De data som har hämtats in dessförinnan får dock användas i forskningen.

RISKER MED FÖRSLAGEN

Biobankslagen, etikprövningslagen och dataskyddsförordningen skyddar provgivares integritet, prov och hälsodata. En förbättrad infrastruktur skulle öka säkerheten, minska risken att prov förstörs, möjliggöra spårning och loggning och förenkla inhämtande av samtycke och registrering av samtyckesbegränsningar för de individer som inte vill medverka med sina eller sina barns prov i medicinsk forskning. Bedömningen är att förslaget till en förbättrad infrastruktur inte leder till ökad risk att prov felaktigt förstörs, att obehöriga får tillgång eller att prov eller information om prov används utan samtycke.

SYNERGIEFFEKTER OCH MERVÄRDE

Medicinen, den kunskap som vården bygger på, genomgår just nu stora förändringar. Ett diagnostiksprång när det gäller sällsynta sjukdomar ger helt nya möjligheter, dels för tidig diagnostik och individualiserad behandling och dels för att uppnå en basal biologisk förståelse för sjukdomsmekanismer. Detta har relevans även för vanligare sjukdomar och är ett första steg i utvecklingen mot precisionsmedicin.

Sverige har mycket goda förutsättningar att ta en ledande position internationellt. Vi ligger redan i frontlinjen vad gäller klinisk implementering av helgenomsekvensering för sällsynta sjukdomar, en utveckling som drivs av CMMS. Den rikstäckande nyföddhetscreeningen med PKU-prov är

en unik verksamhet och ytterligare en viktig komponent i detta. Sverige var internationellt sett mycket tidiga att införa screening med PKU-prov, redan 1965. Vi har även sparat prov längst i världen, från 1975. Detta innebär att i PKU-biobanken finns prov från nästan hälften av Sveriges befolkning, såväl från sjuka som friska. Inget annat land har en så heltäckande biobank med prov från så långt tillbaka i tiden. Dessutom är proven tagna i nyföddhetsperioden. Detta gör provsamlingen unik och mycket värdefull för den kliniska forskningen och medicinska utvecklingen.

Idag finns stora begränsningar vad gäller tillgängliga resurser och infrastruktur vid PKU-biobanken. I den här PKU-rapporten finns konkreta förslag på åtgärder inom befintligt lagrum för att säkra provmaterial, öka tillgängligheten, tillhandahålla forskarservice samt ge tillgång till analysvar istället för prov. Detta ökar möjlighet att prov från samtyckande individer kan tillgängliggöras för forskning som enbart kan ske med hjälp av prov, utan att säkerhet eller personlig integritet äventyras. Genom att analysera prov från provgivare innan sjukdomen debuterar kan forskningen vara en väg att ge svar på vad som påverkar att sjukdomen bryter ut. Något som på sikt kan leda till att sjukdomar kan diagnostiseras tidigt, behandlas och därmed förebyggas och lindras.

PKU-laboratoriet har en unik organisation med en barnläkare som chef, laboratorium för uppföljande analyser inom samma verksamhet, CMMS, och ett väl utvecklat nätverk över landet som försäkrar snabbt omhändertagande på jämlika villkor oavsett var man är född. Denna organisation innebär en stor patientnytta, eftersom varje dygns fördröjning kan göra skillnad mellan liv och död eller grad av handikapp. Denna väl inarbetade struktur ger unika förutsättningar för att ta vara på den expansion och snabba utveckling av nyföddhetscreening som står inför dörren.

Vår sammanslagna bedömning är att de framarbetade förslagen kommer att leda till en förbättring för den diagnostiska screeningverksamheten genom snabbare och effektivare processer. Bättre förvaring av prov kommer även bidra till att provets livslängd ökar och kvaliteten på morgondagens prov förbättras till förmån för förbättrad hälsa för Sveriges invånare.