

ÅRSRAPPORT 2017



Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt register (NOSVAR) og Biobank

Oslo Universitetssykehus HF
Kirurgi-inflammasjonsmedisin-og-transplantasjonsklinikken(KIT)

Avdeling for Revmatologi, Hud- og Infeksjonssykdommer
Seksjon for revmatologi

Overlege dr.med Øyvind Palm
opalm@ous-hf.no

Registerkoordinator Torhild Garen
tgaren@ous-hf.no

1	Registerbeskrivelse	3
1.1	Bakgrunn	3
1.2	Historikk/finanisering	3
1.3	Administrativt og faglig ansvar, styringsgruppe	4
1.4	Pasienter	4
2	Aktiviteten i 2017	5
2.1	Endringer i register og biobank	5
2.2	PRESENTASJON AV PUBLIKASJONER MED BIDRAG FRA NOSVAR OG BIOBANK	5
2.2.1	Antisyntetasesyndrom	5
2.2.2	MYOSITT	6
2.2.3	Sjøgren	6
2.2.4	Systemisk sklerose	6
2.2.5	Takayasu arteritt	7
2.2.1	MCTD	7
2.2.2	Antall publikasjoner PR ÅR i perioden 2010-2017	7
2.3	DISPUTASER	8
2.3.1	Antisyntetase syndrom (ASS) 31.august 2017	8
2.3.2	Vaskulittsykdommer (Takayasus arteritt) 30. november 2017	9
2.4	Pågående PHD prosjekter	9
2.4.1	NorMCTD	9
2.4.2	Systemisk sklerose-Biomarkørstudie	10
2.4.3	Systemisk sklerose-hjertekar	10
2.4.4	Behandlingsstrategier ved systemisk sklerose	10
2.5	Andre pågående prosjekter	11
2.5.1	Dødelighet ved revmatiskE vaskulittSYKDOMMER og systemisk bindevevssykdom	11
2.5.2	Systemisk sklerose-cytokiner (University of California, Los Angeles)	11
2.5.3	Systemisk sklerose -Cytokiner (UniversiTé paris descartes, HÔSPITAL cochin, PARIS)	11
2.5.4	Sikkerhet og effekt ved behandling med Nintedanib MOT sklerodermi	12
2.5.5	Genetiske markører ved systemiske, autoimmune sykdommer (Dissect studien)	12
2.5.6	Bilediagnostikk ved ANCA-assosiert vaskulitter	12
2.5.7	GPA –Wegeners Genetikk studie på ANCA assosiert vaskulitt	13
2.5.8	Sjøgren`*’’s syndrom, kliniske aspekter, biomarkører og dyremodeller	13
2.6	Presenterte registerdata på kongresser	14
2.6.1	Annual European Congress of Rheumatology, EULAR, 2017 madrid, spain,14– 17 June 2017	14
2.6.2	ACR (American Congress of Rheumatology), Annual meeting, san diego, DC. 2017	14
2.6.3	5th Scientific seminar on PH - "Connecting expertise in a rare disease in 2017" Belgium	15
2.7	Internt samarbeid 2017	16
2.8	Internasjonalt samarbeid 2017	16
2.8.1	Systemisk sklerose, genetiske analyser, nye behandlingsformer	16

2.8.2	Genetikk, annet	16
2.8.3	Myositt	16
2.9	Registreringer i 2017	17
2.9.1	Generelt	17
2.9.2	Mortalitet og alder ved død.	17
2.9.3	Sklerodermi/Systemisk sklerose (SSc)	19
2.9.4	Systemisk sklerose forskningsgruppe	19
3	Registerverktøy	19
3.1.1	MEDINSIGHT	19
3.1.2	Rutiner for registrering	19
4	Biobank	20
4.1	Organisering og styring	20
4.2	Registre som er knyttet til Biobanken	20
4.3	Aktiviteten i 2017	20
4.3.1	Utleverte prøvemateriale i 2017	21
4.3.2	Rutiner	21
4.3.3	Lagring biologisk materiale ved Myhrens verksted	22
4.3.4	E-biobank (sporingsverktøy)	22
4.3.5	Nettverksmøte for Biobank	22
5	Utfordringer i 2017	22
6	Mål for 2018	23
7	Nettsider	23

1 REGISTERBESKRIVELSE

1.1 BAKGRUNN

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

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

Blant bindevevssykdommene finner en systemisk lupus erytematosus (SLE), Sjøgrens syndrom, polymyositt, dermatomyositt, antisyntetase syndromet, systemisk sklerose og blandet bindevevssykdom (MCTD).

Vaskulittsykdommene består blant annet av temporalis arteritt, Takayasu arteritt, granulomatose med polyangiitt (GPA) (tidligere Wegeners granulomatose), Mikroskopisk polyangiitt (MPA), eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA) (tidligere Churg Strauss syndrom), polyarteritis nodosa (PAN) og Behçets syndrom.

Selv om mer detaljert kunnskap om immunsystemets funksjoner har gitt bedret forståelse av sykdomsmekanismene, mangler vi ennå effektiv behandling for flere av tilstandene. Systematisk inklusjon i registre

bidrar til forskning og nye medikamentelle behandlingsmetoder.



1.2 HISTORIKK/FINANISERING

Siden 1998 har Revmatologiskseksjon ved OUS, Rikshospitalet (tidligere Oslo Sanitetsforening Revmatisme sykehus) bygget opp et stort, samtykkebasert forsknings- og kvalitetssikringsregister for systemiske bindevevssykdommer og vaskulitt (Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulittregister, NOSVAR).

En biobank er knyttet til registeret. Registeret er utelukkende finansiert gjennom offentlige midler via Revmatologisk Seksjon, OUS, Rikshospitalet. Midlene går til en stilling for en registerkoordinator/rådgiver (siden 1999), en deltidsansatt overlege (siden 2008) og IT- og driftskostnader (siden 1999). NOSVAR er blitt det største registeret i sitt slag i landet med totalt over 3500 inkluderte pasienter. Doktorgrads (PhD)-prosjekter, annen forskning og kvalitetssikringsprosjekter er delvis eller helt basert på NOSVAR-data og på nasjonalt og internasjonalt samarbeid.

1.3 ADMINISTRATIVT OG FAGLIG ANSVAR, STYRINGSGRUPPE

Seksjon for Revmatiske Sykdommer ved overlege dr.med Øyvind Palm administrerer registeret. Overlegen rapporterer direkte til seksjonsleder og utarbeider årsrapport i samarbeid med registerkoordinator Torhild Garen. Registerkoordinatoren står for den daglige drift av registeret. Registermedarbeider Kari Fresjar bidrar til mest mulig komplett registrering på sengeposten.

Styringsgruppen består av seksjonsleder professor dr.med Øyvind Molberg, overlege dr.med Ragnar Gunnarsson, overlege dr.med Øyvind Palm, overlege Øyvind Midtvedt og registerkoordinator Torhild Garen.

Referansegruppen for registeret består av seksjonsleder ved seksjon for revmatologi, OUS, Rikshospitalet og avdelingsoverlegene ved eventuelle eksterne avdelinger som deltar i registreringene. Større endringer i registeret diskuteres i styringsgruppen før vedtak fattes.

1.4 PASIENTER

Pasienter over 18 år med sikker diagnose blir spurt om deltakelse i registeret. Samtlige inklusjoner i 2017 er gjort ved seksjon for revmatologi, Rikshospitalet.

Juridisk hjemmelsgrunnlag

Helseregisterloven. Registeret har siden 1998 hatt godkjenning av Datatilsynet. Fornyet konsesjon er gyldig foreløpig til 2028. REK (2016/119).

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).



2 AKTIVITETEN I 2017

Antall registreringer til registeret har holdt seg på samme nivå som i 2016.

Antall publikasjoner, abstracts til internasjonale kongresser, pågående og nye doktorgradprosjekter samt samarbeid nasjonalt og internasjonalt viser at aktivitet også i 2017 har vært svært god.

Mer om siste års virksomhet er presentert i avsnittene under hver sykdom i pkr.2.2

2.1 ENDRINGER I REGISTER OG BIOBANK

Avdeling for Revmatologi, Hud-og Infeksjonssykdommer har i 2017 inngått en avtale om en felles Biobank. Det ble søkt REK om å utvide pasientutvalget i NOSVAR registeret til også å omfatte medfødt immunsvikt og noen hud-sykdommer. I tillegg ble det søkt om kontrollprøver fra opp til 1000 friske personer. Begge deler ble godkjent. Det vises til godkjent REK søknad (2016/119).

Biobankdata vil etter samtykke fra pasienten knyttes til kliniske opplysninger i Kvalitetsregister for primær immunsvikt og Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt register(NOSVAR) og et nyopprettet register for hudsykdommer(Dermareg). Informasjonsskriv og samtykkeerklæring er felles for registrene (bredt samtykke). Nytt navn på Biobanken er: Forskningsbiobank for Avdeling for Revmatologi, Hud-og Infeksjonssykdommer (FB-RHI).

Styringsgruppen for den nye Biobanken konstituerte seg i begynnelsen av året og består av: Børre Fevang, leder (seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer), Kristin Bergersen, sekretær (seksjon for hudsykdommer), Øyvind Palm, styremedlem(seksjon for revmatologi). Det er utarbeidet vedtekter som regulerer forhold mellom biobanken og de registrene som er knyttet til Biobanken.

Forskningsbiobanken RHI ble tildelt kr 150 000,- fra OUS' «Stimuleringsmidler til infrastrukturtiltak eller etableringstiltak» Midlene skal brukes til innkjøp av ultrafryser, racks, skanner og pc tilknyttet skanner og e-Biobank.

2.2 PRESENTASJON AV PUBLIKASJONER MED BIDRAG FRA NOSVAR OG BIOBANK

2.2.1 ANTISYNTETASESYNDROM

Comparative analyses of muscle MRI and muscular function in anti-synthetase syndrome patients and matched controls: a cross-sectional study.

Andersson H, Kirkhus E, Garen T, Walle-Hansen R, Merckoll E, Molberg Ø. Arthritis Res Ther. 2017 Jan 25;19(1):17. doi: 10.1186/s13075-017-1219-y.

Timing of onset affects arthritis presentation pattern in antisynthetase syndrome.

González-Gay MA, Montecucco C, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Molberg O, Andersson H,

Rojas-Serrano J, Perez-Roman DI, Bauhammer J, Fiehn C, Neri R, Barsotti S, Lorenz HM, Doria A, Ghirardello A, Iannone F, Giannini M, Franceschini F, Cavazzana I, Triantafyllias K, Benucci M, Infantino M, Manfredi M, Conti F, Schwarting A, Sebastiani G, Iuliano A, Emmi G, Silvestri E, Govoni M, Scirè CA, Furini F, Lopez-Longo FJ, Martínez-Barrio J, Sebastiani M, Manfredi A, Bachiller-Corral J, Sifuentes Giraldo WA, Cimmino MA, Cosso C, Belotti Masserini A, Cagnotto G, Codullo V, Romano M, Paolazzi G, Pellerito R, Saketkoo LA, Ortego-Centeno N, Quartuccio L, Batticciotto A, Bartoloni Bocci E, Gerli R, Specker C, Bravi E, Selmi C, Parisi S, Salaffi F, Meloni F, Marchioni E, Pesci A, Dei G, Confalonieri M, Tomietto P, Nuno L, Bonella F, Pipitone N, Mera-Valera A, Perez-Gomez N, Gerzeli S, Lopez-Mejias R, Matos-Costa CJ, Pereira da Silva JA, Cifrian J, Alpini C, Olivieri I, Blázquez Cañamero MÁ, Rodríguez Cambrón AB, Castañeda S, Cavagna L; AENEAS (American and European NEtwork of Antisynthetase Syndrome) collaborative group. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Jul 26. [Epub ahead of print]

2.2.2 MYOSITT

Immune-Array Analysis in Sporadic Inclusion Body Myositis Reveals HLA-DRB1 Amino Acid Heterogeneity Across the Myositis Spectrum. Rothwell S, Cooper RG, Lundberg IE, Gregersen PK, Hanna MG, Machado PM, Herbert MK, Pruijn GJM, Lilleker JB, Roberts M, Bowes J, Seldin MF, Vencovsky J, Danko K, Limaye V, Selva-O'Callaghan A, Platt H, Molberg Ø, Benveniste O, Radstake TRDJ, Doria A, De Bleecker J, De Paepe B, Gieger C, Meitinger T, Winkelmann J, Amos CI, Ollier WE, Padyukov L, Lee AT, Lamb JA, Chinoy H; Myositis Genetics Consortium. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):1090-1099. doi: 10.1002/art.40045. Epub 2017 Apr 4. PMID:28086002

2.2.3 SJØGREN

Identification of potential saliva and tear biomarkers in primary Sjögren's syndrome, utilising the extraction of extracellular vesicles and proteomics analysis. Aqrabi LA, Galtung HK, Vestad B, Øvstebø R, Thiede B, Rusthen S, Young A, Guerreiro EM, Utheim TP, Chen X, Utheim ØA, Palm Ø, Jensen JL. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jan 25;19(1):14. doi: 10.1186/s13075-017-1228-x.

Meibomian gland features in a Norwegian cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. Chen X, Utheim ØA, Xiao J, Adil MY, Stojanovic A, Tashbayev B, Jensen JL, Utheim TP. *PLoS One*. 2017 Sep 8;12(9):e0184284. doi: 10.1371/journal.pone.0184284. eCollection 2017.

Oral disorders, saliva secretion, and oral health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. Rusthen S, Young A, Herlofson BB, Aqrabi LA, Rykke M, Hove LH, Palm Ø, Jensen JL, Singh PB. *Eur J Oral Sci*. 2017 Aug;125(4):265-271. doi: 10.1111/eos.12358. Epub 2017 Jun 23.

Interdisciplinary, Comprehensive Oral and Ocular Evaluation of Patients with Primary Sjögren's Syndrome. Tashbayev B, Rusthen S, Young A, Herlofson BB, Hove LH, Singh PB, Rykke M, Aqrabi LA, Chen X, Utheim ØA, Utheim TP, Palm Ø, Jensen JL. *Sci Rep*. 2017 Sep 7;7(1):10761. doi: 10.1038/s41598-017-10809-w.

2.2.4 SYSTEMISK SKLEROSE

Stromelysin-2 (MMP-10), a novel mediator of vascular remodeling underlying pulmonary

hypertension associated with systemic sclerosis. Avouac J, Guignabert C, Hoffmann-Vold AM, Ruiz B, Dorfmuller P, Pezet S, Amar O, Tu L, Van Wassenhove J, Sadoine J, Launay D, Elhai M, Cauvet A, Subramaniam A, Resnick R, Hachulla E, Molberg Ø, Kahan A, Humbert M, Allanore Y. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug 13. doi: 10.1002/art.40229.

Systemic sclerosis is associated with specific alterations in gastrointestinal microbiota in two independent cohorts. Volkmann ER, Hoffmann-Vold AM, Chang YL, Jacobs JP, Tillisch K, Mayer EA, Clements PJ, Hov JR, Kummen M, Midtvedt Ø, Lagishetty V, Chang L, Labus JS, Molberg Ø, Braun J. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017 Apr 1;4(1):e000134. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000134. eCollection 2017. PMID:28761687

Cardiopulmonary Disease Development in Anti-RNA Polymerase III-positive Systemic Sclerosis: Comparative Analyses from an Unselected, Prospective Patient Cohort. Hoffmann-Vold AM, Midtvedt Ø, Tennøe AH, Garen T, Lund MB, Aaløkken TM, Andreassen AK, Elhage F, Brunborg C, Taraldsrud E, Molberg Ø. *J Rheumatol.* 2017 Jan 15. pii: jrheum.160867. doi: 10.3899/jrheum.160867. [Epub ahead of print]

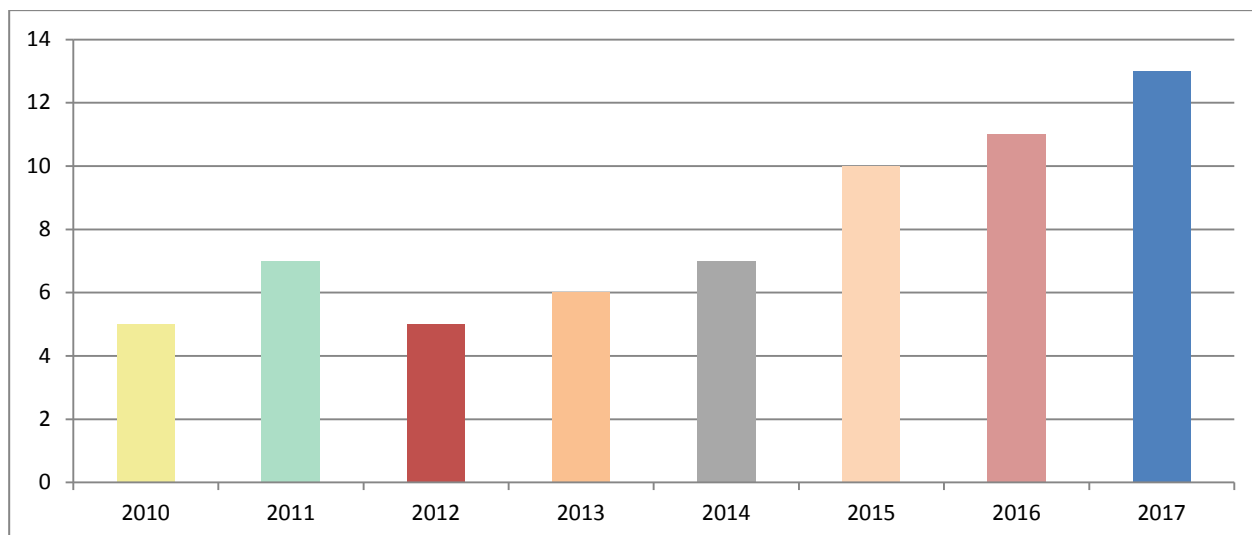
2.2.5 TAKAYASU ARTERITT

TNF inhibitors appear to inhibit disease progression and improve outcome in Takayasu arteritis; an observational, population-based time trend study. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Palm Ø. *Arthritis Res Ther.* 2017 May 18;19(1):99. doi: 10.1186/s13075-017-1316-y.

2.2.1 MCTD

Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. Reiser S, Gunnarsson R, Mogens Aaløkken T, Brit Lund M, Mynarek G, Corander J, Haydon J, Molberg Ø. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Mar 29. doi: 10.1093/rheumatology/kex077. [Epub ahead of print] PMID:28379478

2.2.2 ANTALL PUBLIKASJONER PR ÅR I PERIODEN 2010-2017



2.3 DISPUTASER

2.3.1 ANTISYNTETASE SYNDROM (ASS) 31.AUGUST 2017

MD PhD Helena Andersson, overlege ved Seksjon for revmatologi siden 2006, stipendiat fra des 2013

Tittel: "A comparative study of the Anti-Synthetase Syndrome; Clinical features, outcome and implications.

Anti-syntetase syndrom (ASS) er en meget sjelden sykdom som gir en form for revmatisk betennelse i muskel og lunge. I Norge finns det sannsynligvis 150-200 personer med sykdommen i dag. Veldig lite er kjent om hvordan det går på sikt med pasientene og hvordan sykdommen skal behandles.

I sin avhandling "A comparative study of the Anti-Synthetase Syndrome; Clinical features, outcome and implications" har Helena Andersson og medarbeidere sammenlignet ASS pasienter med friske personer og vurdert deres lunge-, hjerte- og muskelfunksjon. Etter 6 år med sykdom var pasientenes lungefunksjon mellom 30-50 % lavere sammenlignet med de friske. De pasienter som hadde fått behandling med en spesiell medisin som påvirker immunsystemet, fikk bedring av sin lungefunksjon med 20-30 % etter behandlingen.

Muskelstyrken var også betydelig redusert der magnetrøntgen (MR) undersøkelse av lårmuskulatur viste muskelskade hos 45 % av pasientene.

15 % av pasientene utviklet forhøyet trykk i det lille kretsløp mellom hjerte og lunger, en livstruende tilstand. Alle pasientene med forhøyet trykk hadde økt størrelse på det store lungekaret (pulmonalarterien), dvs måling av størrelsen kan tidlig gi informasjon og mistanke om en slik alvorlig tilstand.

Studien er den første i verden som sammenligner ASS pasienters fysiske funksjon med friske kontrollpersoner. Den gir ny og nyttig kunnskap om sykdommens forløp, hvordan man bør følge den

opp og hvilken medisin som kan være effektiv mot den.

Totalt 109 av pasientene i studien er registrert i NOSVAR.

2.3.2 VASKULITTSYKDOMMER (TAKAYASUS ARTERITT) 30. NOVEMBER 2017

MD PhD Birgir Gudbrandsson, overlege ved seksjon for revmatologi siden 2007.

Tittel: Takayasu arteritis in Norway (TANOR-study): An epidemiological and clinical study on patients in South-east Norway in the period 1999-2012.

Takayasu arteritt er en sjelden autoimmun sykdom der pasientene, vanligvis unge kvinner, utvikler betennelse i hovedpulsåren og dens store grener. Ubehandlet fører karbetennelsen til forsnævring av affisert kar og sjeldnere ganger utposing.

I sin avhandling har Birgir Gudbrandsson og medarbeidere kartlagt forekomsten av sykdommen i sør-øst Norge. De fant at sykdommen er mer vanlig i Norge enn i andre europeiske land og at sykdommen øker i forekomst.

Blant gravide ble utfall av svangerskap kartlagt. Høyt blodtrykk og svangerskapsforgiftning var ikke økt, men svangerskapene var kortere og flere fødsler endte opp med keisersnitt. Pasientene hadde også mange bekymringer relatert til sykdommen og svangerskap, blant annet at barna arvet sykdommen (noe som er usannsynlig). Til slutt kartla forskergruppen utviklingen i diagnostisk forsinkelse og behandling over tid. De fant at pasienter diagnostiseres mye tidligere nå en før og med mindre karskade. Immundempende behandling, inklusiv biologiske medisiner startes i tidligere sykdomsfaser nå, noe som ser ut for å hindre videre utvikling av karskader.

2.4 PÅGÅENDE PHD PROSJEKTER

2.4.1 NORMCTD

Prosjektansvarlig: Øyvind Molberg, prof. overlege ved seksjon for revmatologi.

Stipendiat: Silje Reiser, lege i spesialisering ved Seksjon for revmatologi

REK sør-øst:2012/1432 (Hjerte- og lungesykdom ved MCTD)

Studien er en tverrsnittundersøkelse og oppfølgingsstudie av MCTD pasienter bosatt i Norge, og som har deltatt i forskningsprosjektet «Pumonalt Hypertensjon hos norske pasienter med MCTD» Studien skal fokusere på sykdoms- manifestasjoner og sykdomsforløp hos pasienter med MCTD, samt forsøke på å identifisere biokjemiske /immunologiske prediktorer for sykdomsprogresjon hos pasienter med MCTD. Avhandlingen ventes levert i begynnelsen av 2018.

2.4.2 SYSTEMISK SKLEROSE-BIOMARKØRSTUDIE

Prosjektansvarlig: Øyvind Molberg, prof. overlege ved seksjon for revmatologi.

Stipendiat: Henriette Didriksen, master i molekylærbiologi siden des 2015, stipendiat fra sept 2016

Prosjektet utføres som en biomarkørstudie med materiale fra systemisk sklerose pasienter og friske kontroller. Prosjektet omhandler sammenhengen mellom sykdom og nivå av den potensielle biomarkøren CCL21 i pasienter med systemisk sklerose og pulmonal hypertensjon. Arbeidet består av tre arbeidsplaner: 1) Karakterisering av CCL21 på molekylært nivå. 2) Påvisning og lokalisering av CCL21 i lungevev. 3) Analysing av uttrykk og regulering av CCL21 i menneske myofibroblaster. Serumprøver som inngår i prosjektet er en del av NOSVAR

2.4.3 SYSTEMISK SKLEROSE-HJERTEKAR

Prosjekt tittel: **“Identification of novel tools for cardiopulmonary risk prediction in systemic sclerosis”**.

Prosjektansvarlig: Anna-Maria Hoffmann-Vold, lege og post doc. Seksjon for revmatologi.

Stipendiat: Anders Heiervang Tennøe, lege.

REK sør-øst: 2017/1815 Følg hjertet-en sklerodermistudie.

En prospektiv studie av systemisk sklerose (SSc) ved seksjon for revmatologi, Rikshospitalet (RH). Hovedarbeidet består i å kartlegge utvikling av SSc-pasienters hjertefunksjon over tid. Arbeidet innebærer reanalyse av tidligere utførte ekkokardiografi-undersøkelser ved RH. Pasientenes første og siste ekkokardiografi vurderes med hensyn på dimensjoner, samt venstre- og høyresidig systolisk og diastolisk funksjon. Videre innebærer studien kartlegging av eventuell sammenheng mellom ulike SSc-relaterte kjemokiner, som CCL-18, og kardiopulmonal organaffeksjon.

2.4.4 BEHANDLINGSSTRATEGIER VED SYSTEMISK SKLEROSE

Prosjekttittel: **Behandlingsstrategier ved systemisk sklerose**

Prosjektansvarlig: MD PhD (posdoc) Anna-Maria Hoffmann-Vold.

Stipendiat: Håvard Fretheim, lege

Rek sør- øst: 2017/1532 Behandlingsstrategier ved systemisk sklerose

2016/1529 Standardisert fekal mikrobiota transplantasjon ved systemisk sklerose

2014/2330 Tarmens bakterieflora ved systemisk sklerose

Behandlingen av SSc er svært utfordrende. Det finnes ingen medisiner som i stor grad påvirker lidelse eller forlenger overlevelse. Prosjektets overordnede mål er å bidra til at pasienter med SSc får bedre og mer målrettet behandling. Data fra NOSVAR (forløp av hjerte, -lunge, og mage-, tarm-

komplikasjoner) vil bli koblet med pasientenes medikamentbruk fra sykdomsstart og fremover. Målet er å få mer viten om effektene av medikamentene som brukes i dag slik at behandlingen i fremtiden kan tilpasses bedre ut i fra effekt og toleranse. Videre vil stipendiaten undersøke pasientenes tarmflora. Endret tarmflora (mikrobiota) er påvist ved SSc, og dette kan ha betydning for utvikling av sykdommen. Denne dobbelt blindede randomiserte, kontrollerte eksplorative studien har som mål å undersøke effekten av en standardisert fekal mikrobiota i kapsler sammenlignet med placebo i kapsler. Etter 6 måneder krysses pasientene over slik at de som fikk placebo ved oppstart får mikrobiota. Dette er nybrottsarbeid og utfallsmålene vil være: a) Endring i tarmens mikrobiota etter transplantasjonen. b) Behandlingens sikkerhet og toleranse. c) Endring i tarmens mikrobiota etter transplantasjonen. d) Endring i immunologiske markører i tarmslimhinnen og i blodbanen. e) Endring i det total sykdomsbilde ved SSc. Et pilotprosjekt på mikrobiotatransplantasjon starter januar 2018.

2.5 ANDRE PÅGÅENDE PROSJEKTER

2.5.1 DØDELIGHET VED REVMATISKE VASKULITTSYKDOMMER OG SYSTEMISK BINDEVEVSSYKDOM

Prosjekttittel: «Dødelighet ved vaskulitt og systemisk bindevevssykdom».

Prosjektleder: Øyvind Palm. Prosjektmedarbeider: Torhild Garen.

REK sør-øst: 2013-1637

Formålet er å undersøke dødelighet og dødsårsaker ved de forskjellige sykdommer i NOSVAR.

Datakobling mellom registrene NOSVAR, Folkeregisteret og Dødsårsaksregisteret ble gjort i 2017.

Prosjektmidler er innvilget fra Norsk Revmatikerforbund. Prosjektet er godkjent av REK i 2013. Artikkel ventes publisert 2018.

2.5.2 SYSTEMISK SKLEROSE-CYTOKINER (UNIVERSITY OF CALIFORNIA, LOS ANGELES)

Prosjektansvarlig: dr.med Anna-Maria Hoffmann Vold

REK sør-øst: 2017/1816 Interstitiell lungesykdom ved SSc

Hovedmålet med studien er å identifisere cytokiner som kan være assosiert med interstitiell lungesykdom (ILD) eller PH ved SSc og som kan brukes som prediktorer for sykdoms progresjon eller dårlig utfall. Serum på 379 SSc pasienter og 100 kontroller ble sendt fra NOSVAR til UCLA (University of California, Los Angeles) til analyse av 4 paneler med cytokiner og angiogenetiske faktorer med Luminex teknologi.

2.5.3 SYSTEMISK SKLEROSE -CYTOKINER (UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES, HÔSPITAL COCHIN, PARIS)

Prosjektansvarlig: MD PhD (posdoc) Anna-Maria Hoffmann-Vold.

REK sør-øst: 2017/1816 Interstitiell lungesykdom ved SSc

Hovedmålet med studien er å identifisere cytokiner som kan være assosiert med interstitiell lungesykdom (ILD) eller PH ved SSc og som kan brukes som prediktorer for sykdoms progresjon eller

dårlig utfall. Serum av 262 SSc pasienter ble sent fra NOSVAR til Paris for et samarbeidsprosjekt med Dr. Allanore og dr. Muriel Elhai som inkluderer både norske og franske SSc pasienter. Sera ble analysert for CCL18, OX40L, KL6 og S-PD. Resultatene ble koblet mot NOSVAR og prediktiv verdi for ILD progresjon blir sammenlignet i begge kohorter. Sammenskriving pågår.

2.5.4 SIKKERHET OG EFFEKT VED BEHANDLING MED NINTEDANIB MOT SKLERODERMI

Prosjekttittel: Sikkerhet og effekt av nintedanib i sklerodermi

Prosjektansvarlig: MD PhD (posdoc) Anna-Maria Hoffmann-Vold.

REK sør-øst: 2017/370 Sikkerhet- og effektstudie av Nintedanib i sklerodermi.

Senscicis er en multisenter-, internasjonal forskningsstudie for å undersøke effekt og sikkerhet av nintedanib ved systemisk sklerose med lungeinvolvering. Studien skal undersøke hvor om legemiddelet nintedanib kan redusere forverring av lungefibrose, forbedring av lungefunksjonen og om det har effekt på hudforandringene. Totalt 520 pasienter inkluderes, derav 7 i Norge fra NOSVAR registeret.

2.5.5 GENETISKE MARKØRER VED SYSTEMISKE, AUTOIMMUNE SYKDOMMER (DISSECT STUDIEN)

Prosjektansvarlig: professor dr.med Øyvind Molberg

Rek søsr-øst: 2016/685 Genetiske markører ved systemiske, autoimmune sykdommer.

DISSECT-studien er et Astra Zeneca (AZ)-Scilifelab-nordisk myositt samarbeidsprosjekt under ledelse av Professor Lars Rönnblom ved universitetet i Uppsala. Hensikten er å kartlegge koblingen mellom genetiske variasjon, immunologiske avvik og kliniske symptom ved tre ulike systemiske autoimmune sykdommer; SLE, Sjøgrens syndrom og myositt. Prosjektkoordinator er Johanna Sandling. DNA fra 155 myositt-pasienter fra NOSVAR biobanken ble inkludert i 2015. Serum fra de samme pasientene ble sendt i mai 2016. I 2017 er det i tillegg utlevert 143 EDTA av Sjøgren pasienter. Uttak er også gjort på 400 EDTA SLE som er planlagt sendt i januar 2018.

2.5.6 BILDEDIAGNOSTIKK VED ANCA-ASSOSIERT VASKULITTER

Prosjektleder: Sigrun Skaar Holme (Radiologisk avdeling)

Prosjektmedarbeider: Øyvind Molberg og Karin Kilian

REK sør-øst: 2015/1822 ANCA-assosierte vaskulitter i Norge; AAVi Nor-studien.

ANCA assosiert vaskulitt (AAV) er en sjelden gruppe sykdommer, karakterisert ved nekrotiserende inflammasjon i små kar. I blodprøver foreligger oftest en spesiell type antistoff, kalt ANCA. Det er tre typer ANCA-vaskulitt: Granulomatøs polyangitt (GPA), mikroskopisk polyangitt (MPA) og eosinofil

granulomatøs polyangitt (EGPA). Disse sykdommene affiserer flere organsystemer, blant annet bihuler. Radiologi brukes hyppig i diagnostikk og oppfølging av pasientene. Siden sykdommene er sjeldne og klassifikasjonen av sykdommene har variert, er det fortsatt begrenset kunnskap om spesifikke radiologiske funn hos disse pasientene. Dette prosjektet vil kartlegge funn på CT- og MR-undersøkelser av bihuler hos AAV-pasientene for å se om radiologi kan bidra mer i diagnostikken og evalueringen av sykdoms aktivitet enn tidligere antatt. I tillegg vil en se på radiologisk ressursbruk og stråledose hos den enkelte pasient og korrelere det med pasientens sykdomsaktivitet.

2.5.7 GPA –WEGENERS GENETIKK STUDIE PÅ ANCA ASSOSIERT VASKULITT

Prosjekttittel **”Identifisering och funktionella studier av genetiska riskfaktorer för ANCA-associerade vaskuliter”**.

REK sør-øst: 2009/128 Genetiske markører ved systemiske, autoimmune sykdommer.

Prosjektleder: Johanna Dahlqvist, Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala universitet. Medarbeider: Øyvind Palm, OUS. Dette er et genetikk-samarbeidsprosjekt om ANCA assosierte vaskulitter mellom universitetssykehusene i Uppsala, Umeå, Linköping, Lund/Malmö, Karolinska sjukhuset i Solna/Huddinge og Revmatologisk seksjon Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Analyser pågår (pr 2017).

2.5.8 SJØGREN’S SYNDROM, KLINISKE ASPEKTER, BIOMARKØRER OG DYREMODELLER

Prosjekttittel: **”Understanding salivary gland function”**

Stipendiat: Shermin Rusthen og Preet Bano Singh. Postdoc Lara Aqrabi, Odontologisk fakultet UiO.

Prosjektansvarlig: Janicke Liaaen Jensen, Odontologisk fakultet UiO. Medarbeider OUS: Øyvind Palm.

Prosjekttittel **«In search for diagnostic markers of dry mouth and dry eye disease”**

Stipendiat: Bek Tashbayev

Prosjektansvarlig: Tor Utheim, Institutt for Oral biologi, UiO

Prosjektene er i med det Odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo og er en videreføring av prosjektet «Sjøgrens syndrom, orale aspekter, livskvalitet og vurdering av nye årsaksfaktorer», 2010/1292. Studiene kartlegger kliniske aspekter og bakenforliggende sykdomsårsaker ved primært Sjøgrens sykdom i et samarbeid med revmatologisk seksjon, OUS, Rikshospitalet ved overlege Øyvind Palm. Alle pasienter er inkludert i NOSVAR.

2.6 PRESENTERTE REGISTERDATA PÅ KONGRESSER

2.6.1 ANNUAL EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY, EULAR, 2017 MADRID, SPAIN, 14– 17 JUNE 2017

MYCOPHENOLATE MOFETIL VERSUS CYCLOPHOSPHAMIDE IN SCLERODERMA-RELATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN A REAL-LIFE SCENARIO

H. Fretheim* 1, Ø. Midtvedt1, E. Volkmann2, T. Garen1, M. B. Lund1, T. Aaløkken1, Ø. Molberg1, A.-M. Hoffmann-Vold1
1OSLO UNIVERSITY HOSPITAL, Oslo, Norway, 2UCLA, LA, United States

DIFFERENCES IN RIGHT HEART CATHETERIZATION AND CARDIAC MRI DERIVED RIGHT VENTRICULAR FUNCTION AND MORPHOLOGY IN IPAH AND SSC-PAH

Anna-Maria Hoffmann-Vold, MD PhD, Dept. of Rheumatology, Oslo, Øyvind Midtvedt, MD, Dept. of Rheumatology, Torhild Garen, Dept. of Rheumatology, Peter Szodoray, MD PhD, Institute of Immunology, Øyvind Molberg, MD PhD, Dept. of Rheumatology, Einar Hopp, MD PhD, Dept. of Radiology and Nuclear Medicine, Arne Andreassen, MD PhD, Dept. of Cardiology, University Hospital (OUH)

LONGITUDINAL ANALYSIS OF THE GASTROINTESTINAL MICROBIOTA IN SYSTEMIC SCLEROSIS

E.R. Volkmann¹, A.-M. Hoffmann-Vold², Y.-L. Chang¹, J. Jacobs¹, K. Tillisch¹, E. Mayer¹, P.J. Clements¹, J. Hov², M. Kummen², Ø. Midtvedt², V. Lagishetty¹, Ø. Molberg², J. Braun¹

¹University of California, Los Angeles, Los Angeles, United States

²Oslo University Hospital, Oslo, Norway

A MIF PROMOTER POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH THE SUSCEPTIBILITY TO PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN DIFFUSE CUTANEOUS SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

E. López-Isac¹, L. Bossini-Castillo¹, D. Campillo-Davó¹, F.D. Carmona¹, C.P. Simeón², P. Carreira³, J.L. Callejas-Rubio⁴, I. Castellví⁵, A. Fernández-Nebro⁶, L. Rodríguez-Rodríguez⁷, M. Rubio Rivas⁸, F.J. García Hernández⁹, A.B. Madroñero¹⁰, S. Scleroderma Group¹, L. Beretta¹¹, A. Santaniello¹¹, C. Lunardi¹², P. Airó¹³, A.-M. Hoffmann-Vold¹⁴, A. Kreuter¹⁵, G. Riemekasten¹⁶, T. Witte¹⁷, N. Hunzelmann¹⁸, M.C. Vonk¹⁹, A.E. Voskuyl²⁰, J.D.V. Bouwstra²¹, P. Shiels²², A. Herrick²³, J. Worthington²³, T.R.D.J. Radstake²⁴, J. Martin¹

PREDICTION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Silje Reiseret¹, Ragnar Gunnarsson², T. Mogens Aalokken⁴, May Brit Lund³, Jukka Corander⁴ and Øyvind Molberg^{1,2} 1. Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Norway 2. Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Norway 3. Department of Radiology, Oslo University Hospital, Norway 4. Department of Respiratory Medicine, Oslo University Hospital, Norway 5. Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Norway

MORTALITY PREDICTION IN MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Silje Reiseret¹, Ragnar Gunnarsson², T. Mogens Aalokken⁴, May Brit Lund³, Jukka Corander⁴ and Øyvind Molberg^{1,2} 1. Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Norway 2. Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Norway 3. Department of Radiology, Oslo University Hospital, Norway 4. Department of Respiratory Medicine, Oslo University Hospital, Norway 5. Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Norway

2.6.2 ACR (AMERICAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY), ANNUAL MEETING, SAN DIEGO, DC. 2017

FREQUENCIES OF BORDERLINE PULMONARY HYPERTENSION BEFORE AND AFTER THE DETECT ALGORITHM; RESULTS FROM A PROSPECTIVE SYSTEMIC SCLEROSIS COHORT

Hoffmann-Vold AM¹, Fretheim H¹, Midtvedt Ø¹, Kilian K¹, Angelshaug M¹, Chaudhary A¹, Gunnarsson R¹, Brunborg C², Garen T¹, Andreassen AK³, Gude E³, Molberg Ø¹¹ Dept. of Rheumatology; ²Oslo Centre for Biostatistics and Epidemiology, Research Support Services; ³Dept. of Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

LONG-TERM DISEASE EVOLUTION IN PATIENTS ORIGINALLY CLASSIFIED AS MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Silje Reiseter¹; Ragnar Gunnarsson^{1, 2}; Jukka Corander³; Joanna Haydon⁴; May Brit Lund^{1, 5}; Trond Mogens Aaløkken⁶; Eli Taraldsrud⁷; Siri Opsahl Hetlevik^{1, 2}; Torhild Garen², Øyvind Molberg^{1, 2} 1 Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Norway; 2 Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Norway; 3 Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Norway; 4 Department of Rheumatology, Vestre Viken, Norway; 5 Department of Respiratory Medicine, Oslo University Hospital, Norway; 6 Department of Immunology, Institute for Cancer Research, Oslo University Hospital, Norway; 7 Departments of Radiology and Nuclear Medicine, Oslo University Hospital, Norway

PREDICTION OF ALL-CAUSE MORTALITY AND PULMONARY HYPERTENSION (PAH) PROGRESSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS (SSC), AN ECHOCARDIOGRAPHY STUDY

Anders H. Tennøe^{1,4}, Håvard Fretheim^{1,4}, Johanna Andreassen², Øyvind Midtvedt¹, Torhild Garen¹, Arne Andreassen², Einar Gude², Svend Aakhus³, Øyvind Molberg^{1,4}, Klaus Murbræch², Anna-Maria Hoffmann-Vold¹ ¹Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway, ²Department of Cardiology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway, ³Department of Circulation and Medical Imaging, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway, ⁴Institute of Clinical Medicine, University of Oslo.

SURVIVAL AND YEARS OF POTENTIAL LIFE LOST IN CONNECTIVE TISSUE DISEASE AND VASCULITIS; DATA FROM THE NORWEGIAN CONNECTIVE TISSUE DISEASES AND VASCULITIS REGISTRY (NOSVAR)

Torhild Garen¹, Karoline Lerang¹, Anna Maria Hoffmann-Vold², Helena Andersson¹, Øyvind Midtvedt¹, Karin Kilian¹, Ragnar Gunnarsson¹, Birgir Gudbrandsson¹, Gudrun Norby¹, Oyvind Molberg² and Øyvind Palm¹, ¹Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, OSLO, Norway, ²Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, Oslo, Norway

2.6.3 5TH SCIENTIFIC SEMINAR ON PH - "CONNECTING EXPERTISE IN A RARE DISEASE IN 2017" BELGIUM

Serum levels of Vascular Endothelial Growth Factor C is associated with pulmonary arterial hypertension in Systemic Sclerosis

Henriette Didriksen MS^a, Anna-Maria Hoffmann-Vold PhD^{a,b}, Håvard Fretheim MD^{a,b}, Arne K Andreassen PhD^c, Cathrine Brunborg MS^d, Vyacheslav Palchevskiy PhD^e, Øyvind Midtvedt MD^a, Torhild Garen MS^a, John A Belperio Prof^e, Øyvind Molberg Prof PhD^{a,b}

Departments and institutions:

^a Department of Rheumatology, Oslo University Hospital - Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo, Norway

^b Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Pb 1072 Blindern 0316 Oslo, Norway

^c Department of Cardiology, Oslo University Hospital - Rikshospitalet, Pb 4950 Nydalen, 0424 Oslo, Norway

^d Oslo Centre for Biostatistics and Epidemiology, Research Support Services, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

^e Department of Pulmonary Diseases, University of California Los Angeles, Los Angeles, California 90095, USA

2.7 INTERNT SAMARBEID 2017

Felles prosjekter med Immunologisk institutt og Institutt for indremedisinsk forskning er etablert for å avdekke sykdomsmekanismer ved systemiske bindevevssykdommer.

Samarbeidsprosjekt med Odontologisk fakultet, Universitetet i Oslo: "Sjögrens syndrom, kliniske aspekter og biomarkører". Dette er et kombinert Sjögrens - og oppbygging av Munntørrhetklinikken-prosjekt. Det utføres omfattende odontologiske og oftalmologiske undersøkelser av pasientene inkludert fra NOSVAR.

2.8 INTERNASJONALT SAMARBEID 2017

2.8.1 SYSTEMISK SKLEROSE, GENETISKE ANALYSER, NYE BEHANDLINGSFORMER

Genetikk (kartlegging av arvelige faktorer som disponerer for sykdommen) er undersøkt ved GVAS (genome-wide association studier). Genetiske disposisjoner for systemisk sklerose undersøkes i samarbeid med forskergruppen til professor Javier Martin og Spanish Scleroderma Group i Spania.

Data fra NOSVAR-pasienter med Systemisk sklerose inngår i det store felleseuropeiske forskningsnettverket European Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR: <http://www.eustar.org/>). Nettverket har fokus på epidemiologi og nye behandlingsformer. Vi bidrar med data som er tiltenkt å føre til bedre fremtidige behandlingsmuligheter.

2.8.2 GENETIKK, ANNET

Universitetet i Uppsala, leder Lars Röonblom (Dissect-studien).

University of Zürich, Department of Rheumatology (Prof. Dr. med. Oliver Distler) Zürich.

University of California, Los Angeles (UCLA).

2.8.3 MYOSITT

Epidemiologi: Samarbeid om myositter, både epidemiologiske aspekter og prosjekter mer rettet mot sykdomsmekanismer gjøres gjennom vår deltagelse i EuMyoNet (<http://myonet.eu/about-us/what-is-eumyonet/>).

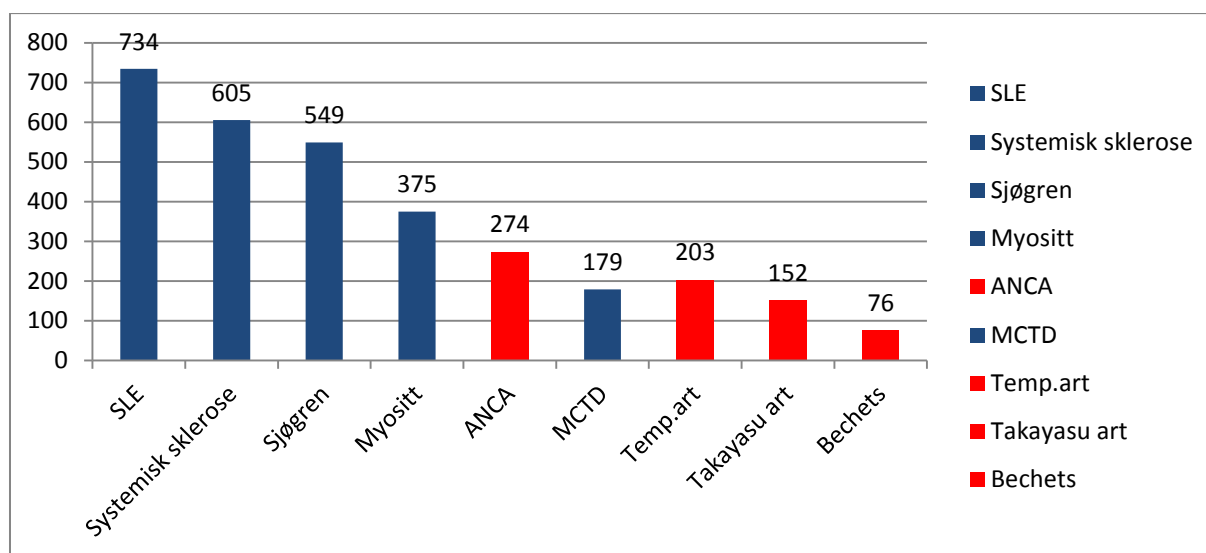
2.9 REGISTRERINGER I 2017

2.9.1 GENERELT

I 2017 ble det inkludert 200 nye pasienter i NOSVAR. Aktiviteten er på samme nivå som i 2016.

I tillegg ble det på SSc pasienter gjort 130 oppfølgingsregistreringer. Totalt er 3507 pasienter inkludert i NOSVAR siden 1999. Oversikt over antall pasienter registrerte i 2017 per diagnose samt totalt antall per diagnose er vist i Tabell 1. De største diagnosegruppene innen bindevevssykdommer og vaskulitter er vist i Figur 1. Samtlige diagnoser i NOSVAR er vist i Tabell 1.

Figur 1: Figuren viser antall personer med et utvalg diagnoser i NOSVAR pr desember 2017. Blå søyler er bindvevssykdommer. De røde er vaskulitter.



*ANCA: M31.3, M30.1, M31.7 Myositt:M33.1, M33.2, M33.9, M60.8

Oversikt over de største diagnosegruppene er vist i Figur 1

2.9.2 MORTALITET OG ALDER VED DØD.

I perioden 1999 -31.12.2017 døde 572 av de inkluderte pasientene (16 %), herav døde 55 i 2017. Gjennomsnittlig alder ved død var 69 år (22-98).

Pasientenes gjennomsnittlige alder ved sykdomsdebut, diagnostidspunkt og inklusjon var 43 år (2-93), 46 år (1-94) og 52 år (17-94). Kvinneandelen er 79 %.

Tabell 1: Oversikt over antall bindevevssykdommer og vaskulitter registrerte i NOSVAR i perioden 1999-2016

ICD-10	BINDEVEVSSYKDOMMER	2017	Totalt
D68.8	Antifosfolipidsyndrom	1	29
D69.0	Henoch-Scönlein purpura	0	7
M06.1	Adult Stills sykdom	1	15
M32.0	Legemiddelutløst systemisk lupus erythematosus	0	7
M32.1	Systemisk lupus erythematosus med aff av nærmere bestemt organ	10	151
M32.8	Andre spesifiserte former for systemisk lupus erythematosus	3	104
M32.9	Uspesifisert systemisk lupus erythematosus	1	472
M33.0	Juvenil dermatomyositt	2	18
M33.1	Annen dermatomyositt	5	69
M33.2	Polymyositt	4	84
M33.9	Uspesifisert dermatomyositt	2	22
M35.8	Antisyntetase syndrom	7	117
M34.0	Progressiv systemisk sklerose (diffus form)	9	151
M34.1	CREST-syndrom	37	391
M34.8	Andre spesifiserte former for systemisk sklerose	2	29
M34.9	Uspesifisert systemisk sklerose	2	34
M35.0	Sjøgrens syndrom	10	549
M35.1	MCTD	11	179
M35.2	Behçets sykdom	6	76
M35.4	Diffus eosinofil fasciitt	1	35
M35.5	Multifokal fibrosklerose (IgG4)	10	36
M35.6	Weber-Christian pannikulitt	0	4
M60.8	Inklusjonslegememyositt	1	65
M94.1	Relapsing Polychondritis	0	14
D68.8/M31.3	Antifosfolipidsyndrom/GPA		1
M31.8/M30.8	Cogan's syndrom/M30.8 Andre tilstander beslektet med polyarteritis nodosa		1
M32.9/M35.0	Uspesifisert systemisk lupus erythematosus/Sjøgren		1
M33.1/M34.1	Annen dermatomyositt/CREST-syndrom		1
K66.2	Retroperitoneal fibrose(ikke IgG4 relatert)	1	1

ICD-10	VASKULITTER		
M30.0	Polyarteritis nodosa	1	24
M30.1	Churg-Strauss' sykdom (EGPA)	4	44
M31.3	Wegeners granulomatose (GPA)	15	189
M31.4	Aortabuesyndrom [Takayasu sykdom]	4	152
M31.5	Kjempecellearteritt med polymyalgia rheumatica	12	105
M31.6	Annen kjempecellearteritt	9	98
M31.7	Mikroskopisk polyangiitt (MPA)	3	41
M31.8	Cogan's syndrom	2	6
I 67.7	Cerebral vaskulitt	0	4

	Uferdige registreringer	32	161
	Totalt	206	3507

2.9.3 SKLERODERMI/SYSTEMISK SKLEROSE (SSC)

Totalt er 605 pasienter registrert. I 2017 ble 49 nye SSc pasienter inkludert. SSc er den eneste diagnosegruppen i registeret som i 2017 er fulgt opp med årlige registreringer. Antall årsregistreringer er 131. Den utvidede registreringen er en longitudinell kvalitetsstudie som er omtalt i årsrapporten for 2011 (<http://nosvar.no/arsmelding-2012-2/>).

Årlige kontroll-registreringer gjøres ved systemisk sklerose første fem år fra sykdomsdebut, deretter hvert andre år. I SSc registreringen inngår tre pasientrapporterte skjemaer; SF36, SHAQ og UCLA GIT skår som måler henholdsvis livskvalitet, dagliglivets aktiviteter, og problemer med tarm.

Årlige oppfølginger av SSc pasienter siden 2008 har gjort det mulig med både internt- og internasjonalt samarbeid.

2.9.4 SYSTEMISK SKLEROSE FORSKNINGSGRUPPE

Gruppen består av: Anna-Maria Hoffmann -Vold, postdoc. og leder for møtene, forskningsleder Øyvind Molberg, stipendiat Anders Heiervang Tennøe, stipendiat Henriette Didriksen, stipendiat Håvard Fretheim og registerkoordinator Torhild Garen. Gruppen har hatt møter jevnlig i 2017.

3 REGISTERVERKTØY

3.1.1 MEDINSIGHT

Registreringen utføres elektronisk i Medinsight som besørger sentral lagring og sikker håndtering av registerdata. Medinsight er et viktig verktøy for kvalitetsmålinger og forskningen på Oslo Universitetssykehus og flere andre helseforetak.

3.1.2 RUTINER FOR REGISTRERING

Det er lagt opp til noen endringer av rutiner ved overføring til elektronisk registrering. Alle leger har fått tilsendt informasjon- og samtykkeskriv og rekvisisjonen for blodprøvetaking til NOSVAR per mail og oppfordret til å lagre skrivene lett tilgjengelig på skrivebordet. Kari Fresjar på sengeposten sjekker innleggelseslister mot Medinsight for å finne pasienter som skal registreres med blodprøver, påser at samtykkeskrivet er undertegnet av lege og pasient og minner legene om registrering.

Registerkoordinator sjekker lister over pasienter som kommer på Dagenheten og gjør klar samtykkeskriv, blodprøverequisisjon og eventuelle papirskjema for pasientrapporterte data på systemisk sklerose. Revma-sykepleierne på Dagenheten hjelper pasienter med skjemaer ved behov.

Samtykkeskriv og blodprøverekvisisjoner er også lagt ut på Dagenheten og alle legekontorer på poliklinikken.

4 BIOBANK

4.1 ORGANISERING OG STYRING

Forskningsbiobank for Avdeling for Revmatologi, Hud- og Infeksjonssykdommer (RHI) ved Oslo universitetssykehus forvaltes og driftes av Oslo universitetssykehus ved Kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjonsklinikken (KIT).

Forskningsansvarlig er Oslo universitetssykehus ved klinikkjef for KIT Morten Tandberg Eriksen. Ansvarshavende for forskningsbiobanken er leder ved Avdeling for revmatologi, hud og infeksjonssykdommer (RHI), Jorunn Hagen Rønsen. Styringsgruppen tar beslutninger som angår bruk og drift.

Styret består av:

- Overlege Børre Fevang, PhD, Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer. (Leder)
- Overlege Øyvind Palm, dr med, Seksjon for revmatologi.
- Overlege Helga Sanner PhD, Seksjon for revmatologi.
- Førsteamanuensis Overlege Kristin Bergersen, PhD, seksjon for hudsykdommer. (Sekretær).

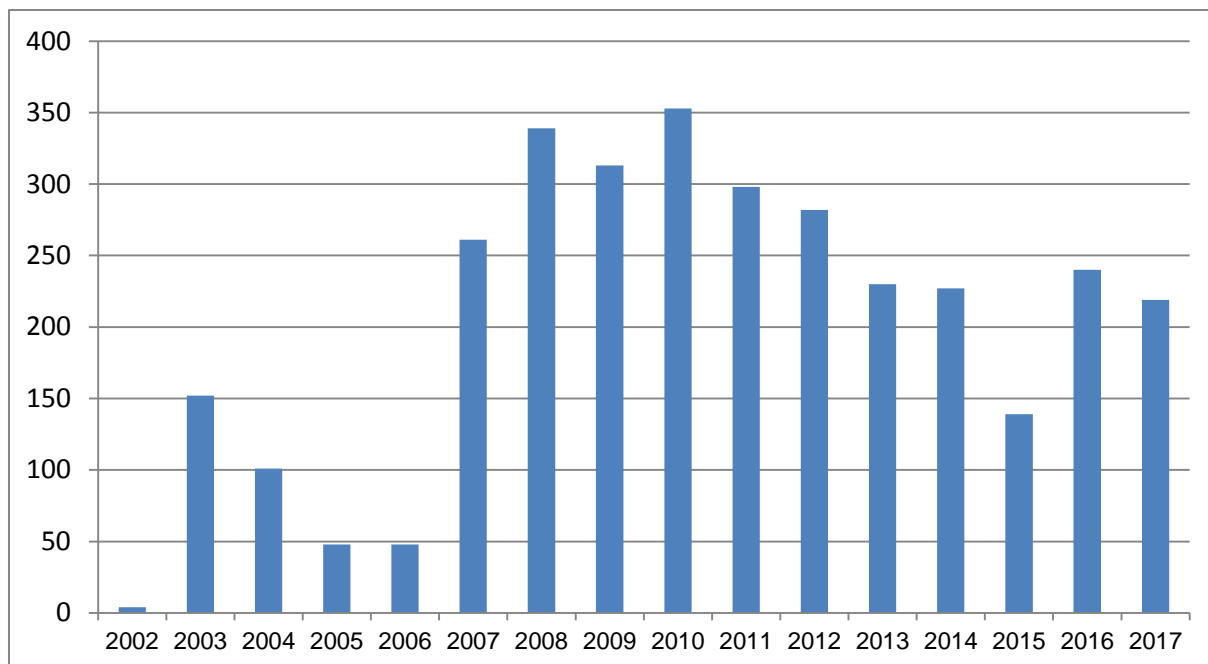
4.2 REGISTRE SOM ER KNYTTET TIL BIOBANKEN

- Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt register(NOSVAR)
- Dermareg. Kvalitets- og forskningsregister for hudsykdommer.
- Kvalitetsregister for primær immunsvikt

4.3 AKTIVITETEN I 2017

Totalt 219 serumprøver, inkludert påfyll av prøver av systemisk sklerosepasienter er avsatt i 2017, en liten nedgang sammenlignet med året før.

Figur 5: Antall blodprøver i perioden 2002 -2017.



4.3.1 UTLEVERTE PRØVEMATERIALE I 2017

University of Zurich, Department of Rheumatology, Sveits (Prof. Dr. med. Oliver Distler). Serum fra 200 SSc pasienter og 50 serum fra friske kontroller ble utlevert til University of Zürich. Studien skal undersøke i en tverrsnitts- og longitudinell studie biomarkører i serum og sammenligne med friske kontroller. I tverrsnittsstudien skal korrelasjoner mellom biomarkører og hud- og lungeforandringer undersøkes. I den longitudinelle delen skal det undersøkes om biomarkører ved baseline kan predikere hud- og lungeendringer. Det skal også undersøkes biomarkørnivå i stabile og progressive pasienter. Serum fra NOSVAR biobanken ble utlevert for å validere funnene i Zürich kohorten. MTA (Material Transfer Agreement) er signert av begge parter.

2. Universitetet i Uppsala, Sverige (prof.dr.med Lars Rönnblom) I 2017 er det utlevert 143 EDTA av Sjøgren pasienter. Uttak er gjort på 400 EDTA SLE som er planlagt sendt i januar 2018. Vennligst les mer om studien under pkt. 2.4.6.

4.3.2 RUTINER

Det avsettes 1 glass serum, 1 glass plasma (fra august 2015) og 1 glass EDTA blod ved hver inklusjon. Serum fordeles i tre rør før nedfrysing. Sykepleiere på poliklinikken henter prøvene på laben, sentrifugerer, aidentifiserer, merker og plasserer i ultrafryser. Registerkoordinator registrerer

prøvene i Access som senere importeres i Medinsight.

4.3.3 LAGRING BIOLOGISK MATERIALE VED MYHRENS VERKSTED

Oslo universitets sykehus (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 Avdeling for Revmatologi, Hudsykdommer og Infeksjonsimmunologi (RHI) om bruk av lagring på Myhrens verksted. Avdelingen belastes for en årlig lisens på ca. kr. 17 000. Også i 2017 er prøver knyttet til avsluttede prosjekter, flyttet til Myrens.



4.3.4 E-BIOBANK (SPORINGSVERKTØY)

eBiobank er et web-basert elektronisk verktøy som gjør det lettere å håndtere biologisk materiale mht identifisering, sporing av prøver og målrettede uttak av prøvemateriale. Systemet skal tas i bruk i OUS og prøves ut som pilotprosjekt av utvalgte avdelinger. eBiobank er en regional anskaffelse i Helse Sør-Øst og et lisensbasert verktøy. Lisensen vil ha en årlig pris på 18.000,- NOK.

OUS har installert eBiobank på sykehusnettet og opplæring er i gang. Etter hvert vil nye forskningsgrupper få mulighet til å bruke eBiobank. Seksjon for revmatologi har ønsket å benytte eBiobank for effektivisering og håndtering av humant biologisk materiale. Vi venter fortsatt på klarsignal om oppstart bruk e-Biobank.

4.3.5 NETTVERKSMØTE FOR BIOBANK

Registerkoordinator har i 2017 deltatt på to nettverksmøter i regi av Avdeling for Forskningsadministrasjon og Biobank, 25.mai og 1.desember; informasjon om lokale, infrastruktur, søknad om midler og statusoppdatering eBiobank, Biobank Norge, Personvern og informasjonssikkerhet er blant temaene som er tatt opp på møtene.

5 UTFORDRINGER I 2017

Innføring av e -Biobank med merking, registrering og sporing av prøver har vært tema også i 2017.

Et krav er at kliniske data i Medinsight og blodprøvemateriale skal kunne kobles slik at prøvemateriale kan velges ut på grunnlag av valgte kliniske parametere i registeret.

Forskningsstøtte informerte på en forskningsgruppesamling at e-Biobank ikke er direkte integrerbart med Medinsight noe vi mente var en stor ulempe. På bakgrunn av dette tok vi initiativ til et møte mellom Forskningsstøtte (Hege Dahlen Sollid e-Biobank), Institutt for kreftgenetikk og informatikk (Camilla B. Lund, Laima Bulavaite, Pengpeng Ni og Gerd Paulsen) og Seksjon for voksenrevmatologi (Øyvind Molberg og Torhild Garen) for å få en avklaring på hvordan kliniske data i Medinsight kan knyttes til e-Biobanken. Følgende løsning ble skissert: I Medinsight registreres kliniske data, samtykke og diagnose som vi allerede gjør. Idnummeret i Medinsight blir det samme i e-Biobanken slik at donor-info kan eksporteres til e-Biobanken. Løsningen er ved utgangen av 2017 ikke sikkerhetsklarert

Videre vil det være et ønske om å importere registrerte prøvemateriale i dagens Biobank (Access database) til ny løsning. Dette er planlagt som et samarbeidsprosjekt med Seksjon for Immunologi (Fridjof Lund-Johansen) der serum fra ca 2000 pasienter fordelt på ulike bindevevssykdommer og vaskulitter vil bli testet. Serum overføres til ferdig 2D bar-kodede Matrix-rør som senere overføres til eBiobankløsningen. Dette er en stor arbeidsoperasjon som vil gi oss et system med fullstendig prøve-informasjon, sporbarhet, oversikt over beholdning, uttak og bruk.

6 MÅL FOR 2018

- Innføre e-Biobank
- I løpet av 2018 vil det bli opprettet et nytt samtykkeregister i Medinsight. Når dette er på plass, vil alle samtykker scannes inn eller gå direkte inn ved signering på iPad.
- Motivere til registrering i Medinsight.

7 NETTSIDER

<https://oslo-universitetssykehus.no/personvern/informasjonsportal-for-deg-som-har-avgitt-bredt-samtykke/norsk-systemisk-bindevevssykdom-og-vaskulittregister-nosvar-nosvar.no/>

<https://oslo-universitetssykehus.no/personvern/informasjonsportal-for-deg-som-har-avgitt-bredt-samtykke/forskningsbiobank-for-avdeling-for-revmatologi-hud-og-infeksjonssykdommer-ous-research.no/rheumatology/>