

ÅRSRAPPORT 2018



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 ,MSc ,Torhild
Garen tgaren@ous-hf.no

INNHOLDSFORTEGNELSE

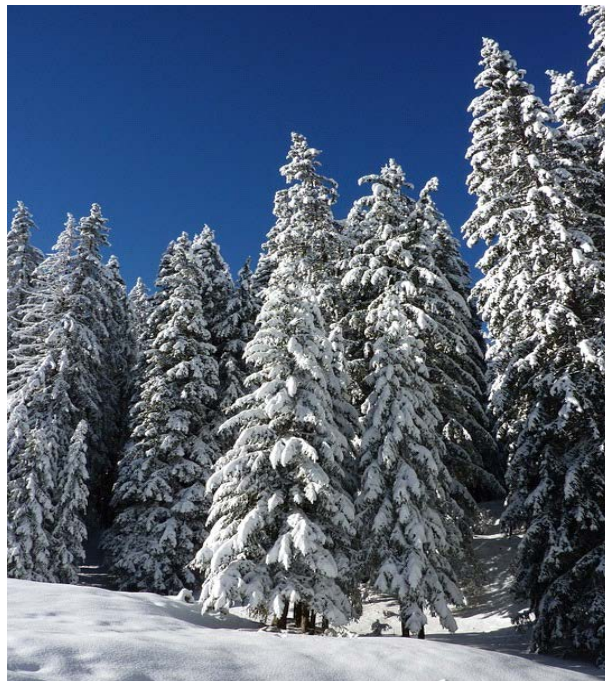
• Registerbeskrivelse	4
Bakgrunn	4
Historikk/finansiering	5
Administrativt og faglig ansvar, styringsgruppe	5
Pasienter	5
• Aktiviteten /nytt i 2018	6
Presentasjon av publikasjoner med bidrag fra NOSVAR og BIOBANK	6
Bindevevssykdommer og vaskulitter (NOSVAR)	6
SjøgrenS Syndrom	6
Systemisk sklerose	7
Myositt	7
MCTD.....	8
Antall publikasjoner pr år i perioden 2010-2018	8
Disputaser	8
NordMCTD	8
MCTD(JMCTD)	9
Pågående PHD /postdoc prosjekter	9
Bilddiagnostikk ved ANCA-assosiert vaskulitter	9
Systemisk sklerose-Biomarkørstudie	10
Systemisk sklerose-hjertekar	10
Behandlingsstrategier ved systemisk sklerose.....	10
ANCA-assosierte vaskulitter i Norge; AAViNor-studien	11
lupus cohort (SENor-lupus)	11
Nasjonalt og internasjonalt samarbeid	12
Sikkerhet og effekt ved behandling med Nintedanib mot sklerodermi (HELSE BERGEN HF NORD-NORGE HF). 12	
Systemisk sklerose-cytokiner og Bilddiagnosotikk (University of California, Los Angeles)	12
Mikrobiotastransplantasjon, pilotstudie Fase I.....	12
Systemisk sklerose -Cytokiner (Université paris descartes, Hôpital cochin, PARIS).....	13
Leiden University Medical Center, Netherlands	13
Genetiske markører ved systemiske, autoimmune sykdommer (Dissect studien),(Universitetet i Uppsala, Sverige)	13

GPA –Wegeners Genetikk studie på ANCA assosiert vaskulitt (Universitetet i Uppsala, Sverige)	14
Sjögren'S syndrom, kliniske aspekter, biomarkører og dyremodeller.....	14
Kliniske og biologiske effekter av glutenfri kost ved autoimmune systemiske bindevevssykdom	14
Påvisning av nye auto-antistoffer ved systemisk bindevevssykdommer	15
Identifisering av potensielle patogene T-celler fra blod fra pasienter med systemisk sklerose og SLE	15
Genuttrykk i isolerte B-celler	15
ReSScue studien ii Transplantasjon av tarmbakterier ved Systemisk sklerose	16
Presenterte registerdata på kongresser	16
Annual European Congress of Rheumatology, Amsterdam, 2018	16
ACR (American Congress of Rheumatology), Annual meeting, Chicago, 2018	17
Samarbeid 2018.....	19
University of Barcelona, Spain.....	19
European scleroderma and research group.....	19
European Myositis NETWORK (KAROLINSKA, UPPSALA).....	19
Registreringer i 2018.....	19
Generelt	19
Mortalitet og alder ved død	22
Sklerodermi/Systemisk sklerose (SSc).....	24
Systemisk sklerose forskningsgruppe	24
● Registerverktøy	25
Medinsight	25
Rutiner for registrering	25
● FB Biobank.....	25
Organisering og styring	25
Registre som er knyttet til Biobanken.....	25
Forskningsbiobank (FB-RHI)	26
Samtykkeregister	26
Fellesprosedyre for blodprøvetaking, rekvisisjonskjema, avtale med MBK	26
Bioingeniørtjeneste.....	26
e-Biobank/lisens/brukeravtale.....	26
Felles prøvemottak	26
Sekretærfunksjon for FB-RHI.....	26
e-Biobank	27
Aktiviteteten i 2018	27

- **Utfordringer i 2018**27
- **Mål for 2019**27
- **Nettsider**.....28

BAKGRUNN

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



Blant bindevevssykdommene finner en systemisk lupus erytematosus (SLE), Sjøgrens syndrom, polymyositt, dermatomyositt, antisynthetase 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.

HISTORIKK/FINANISERING

Siden 1998 har Revmatologisk seksjon ved OUS, Rikshospitalet (tidligere Oslo Sanitetsforening Revmatismesykehus) bygget opp et stort, samtykkebasert forsknings- og kvalitetssikringsregister for systemiske bindevevssykdommer og vaskulitter (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 3600 inkluderte pasienter

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.

PASIENTER

Pasienter over 18 år med sikker diagnose blir spurt om deltakelse i registeret. Samtlige inklusjoner i 2018 er gjort ved seksjon for revmatologi, Rikshospitalet.

- Juridisk hjemmelsgrunnlag

- Helseregisterloven fra 1.jan 2015

- Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven)

- 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).



Registeret som neste år kan feire 20-års jubileum, kan også i 2018 vise til gode resultater.

Antall registreringer til NOSVAR og antall avsatte blodprøver har økt med henholdsvis 16 % og 7 % sammenlignet med året før. En kvalitetssikring av noen diagnoser i registeret har vært gjennomført, og supplerende data er lagt til. Styringsgruppen for den nye felles forskningsbiobanken har jobbet med rutiner for prosessering og lagring av blodprøver, og innføring av nytt elektronisk sporingssystem (e-Biobank). Et samtykke register knyttet til registersystemet Medinsight er også tatt i bruk.

NOSVAR har levert data til en rekke forskningsartikler publisert i internasjonale tidsskrifter, blant annet artikkel på SSc og hjerte/kar som ble publisert i det høyt rangerte tidsskriftet Journal of the American College of Cardiology (JACC). Viktige data som viser dødelighet og dødsårsaker blant pasienter med ulike diagnoser i NOSVAR er publisert i Rheumatology. Abstracts har blitt presentert på kongresser, to disputaser har vært avholdt og fire doktorgradprosjekter som også bruker NOSVAR-data pågår.

Nye studier med nasjonalt og internasjonalt samarbeid er startet opp også i 2018. En fase II studie på mikrobiota transplantasjon på systemisk sklerose pasienter er tildelt forskningsmidler på til sammen 19 millioner kroner fra Nasjonalt program for klinisk behandlingforskning (KLINBEFORSK).

Mer om siste års virksomhet er presentert i følgende avsnitter.

PRESENTASJON AV PUBLIKASJONER MED BIDRAG FRA NOSVAR OG BIOBANK

BINDEVEVSSYKDOMMER OG VASKULITTER (NOSVAR)

Mortality and causes of death across the systemic connective tissue diseases and the primary systemic vasculitides.

Garen T, Lerang K, Hoffmann-Vold AM, Andersson H, Midtvedt Ø, Brunborg C, Kilian K, Gudbrandsson B, Gunnarsson R, Norby G, Chaudhary A, Thoen J, Forseth KØ, Fresjar K, Førre Ø, Haugen M, Haga HJ, Gran JT, Gilboe IM, Molberg Ø, Palm Ø.

Rheumatology (Oxford). 2018 Oct.

SJØGRENS SYNDROM

[Severity of clinical dry eye manifestations influences protein expression in tear fluid of patients with primary Sjögren's syndrome.](#)

Aqrabi LA, Chen X, Jensen JL, Morthen MK, Thiede B, Utheim ØA, Palm Ø, Tashbayev B, Utheim TP, Galtung HK. PLoS One. 2018 Oct 12

[Dietary Intake, Body Composition, and Oral Health Parameters among Female Patients with Primary Sjögren's Syndrome.](#)

Nesvold MB, Jensen JL, Hove LH, Singh PB, Young A, Palm Ø, Andersen LF, Carlsen MH, Iversen PO. Nutrients. 2018

SYSTEMISK SKLEROSE

[Augmented concentrations of CX3CL1 are associated with interstitial lung disease in systemic sclerosis.](#)

Hoffmann-Vold AM, Weigt SS, Palchevskiy V, Volkmann E, Saggari R, Li N, Midtvedt Ø, Lund MB, Garen T, Fishbein MC, Ardehali A, Ross DJ, Ueland T, Aukrust P, Lynch JP 3rd, Elashoff RM, Molberg Ø, Belperio JA. PLoS One. 2018 Nov 20

[CCL21 as a potential biomarker for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis.](#)

Hoffmann-Vold AM, Molberg Ø. Arthritis Rheumatol. 2018 Oct 3.

[Left Ventricular Diastolic Dysfunction Predicts Mortality in Patients With Systemic Sclerosis.](#)

Tennøe AH, Murbræch K, Andreassen JC, Fretheim H, Garen T, Gude E, Andreassen A, Aakhus S, Molberg Ø, Hoffmann-Vold AM. J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 9

[CCL21 as a Potential Serum Biomarker for Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis.](#)

Hoffmann-Vold AM, Hesselstrand R, Fretheim H, Ueland T, Andreassen AK, Brunborg C, Palchevskiy V, Midtvedt Ø, Garen T, Aukrust P, Belperio JA, Molberg Ø. Arthritis Rheumatol. 2018 Oct

[Prediction of progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: the SPAR model.](#)

Wu W, Jordan S, Becker MO, Dobrota R, Maurer B, Fretheim H, Ye S, Siegert E, Allanore Y, Hoffmann-Vold AM, Distler O. Ann Rheum Dis. 2018 Sep (Zurich)

[Frequencies of borderline pulmonary hypertension before and after the DETECT algorithm: results from a prospective systemic sclerosis cohort.](#)

Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Midtvedt Ø, Kilian K, Angelshaug M, Chaudhary A, Gunnarsson R, Brunborg C, Garen T, Andreassen AK, Gude E, Molberg Ø. Rheumatology (Oxford). 2018 Mar 1

MYOSITT

[The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research.](#)

Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, Oakley P, Benveniste O, Danieli MG, Danko K, Thuy NTP, Vazquez-Del Mercado M, Andersson H, De Paepe B, deBleecker JL, Maurer B, McCann LJ, Pipitone N, McHugh N, Betteridge ZE, New P, Cooper RG, Ollier WE, Lamb JA, Krogh NS, Lundberg IE, Chinoy H; all EuroMyositis contributors. Ann Rheum Dis. 2018 Jan;77(1):30-39.

[Genetic background may contribute to the latitude-dependent prevalence of dermatomyositis and anti-TIF1-γ autoantibodies in adult patients with myositis.](#)

Parkes JE, Rothwell S, Oldroyd A, Chinoy H, Lamb JA; Myositis Genetics Consortium (MYOGEN). Arthritis Res Ther. 2018 Jun 8;20(1):117.

[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, et al (American and European NETwork of Antisynthetase Syndrome) collaborative group. Clin Exp Rheumatol. 2018 Jan-Feb;36(1):44-49. Epub 2017 Jul 26.

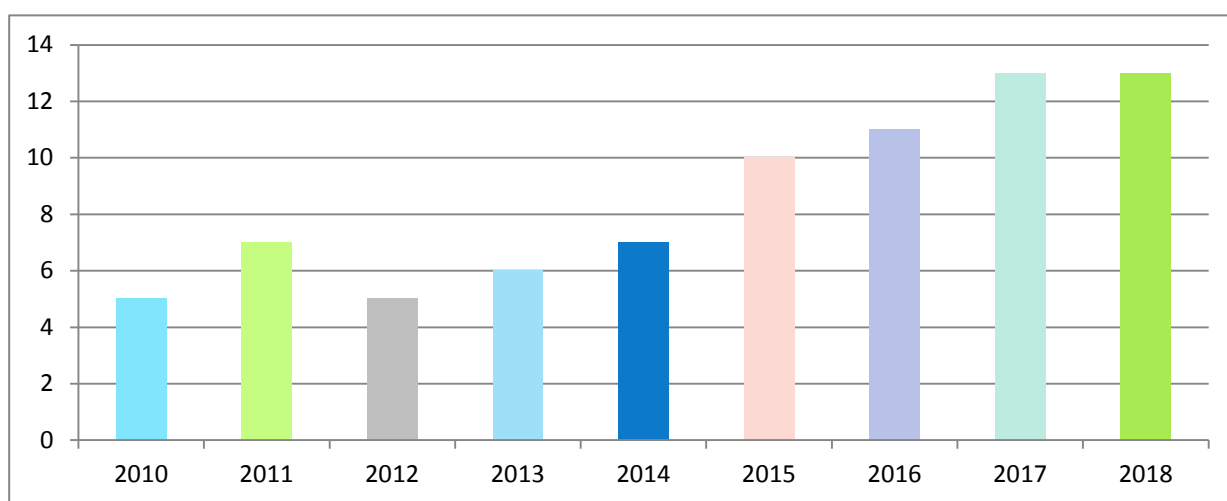
MCTD

[Pulmonary Manifestations and Progression of Lung Disease in Juvenile-onset Mixed Connective Tissue Disease.](#)
Hetlevik SO, Flatø B, Aaløkken TM, Lund MB, Reiser S, Mynarek GK, Nordal E, Rygg M, Lilleby V. J Rheumatol. 2018 Aug

[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, Lund MB, Mynarek G, Corander J, Haydon J, Molberg Ø. Rheumatology (Oxford). 2018 Feb 1;57(2):255-262

ANTALL PUBLIKASJONER PR ÅR I PERIODEN 2010-2018



DISPUTASER

NORDMCTD

MD PhD Silje Reiser, lege i spesialisering ved Seksjon for revmatologi

Tittel: Mixed Connective Tissue Diseases - Results from a Nationwide Norwegian Cohort

I sin avhandling «Mixed Connective Tissue Disease – Results from a Nationwide Norwegian Cohort» har lege og forsker Silje Reiser og medarbeidere studert en gruppe pasienter med bindevevssykdommen Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) i Norge. Prosjektet har fokusert på tre hovedområder; mikrovaskulær skade, lungeskade og sykdomsforløp.

De har vist at proteinet Endostatin kan være forbundet med nivået av mikrovaskulær skade i pasienter med MCTD og bindevevssykdommen Systemisk sklerose. Dette kan bety at måling av Endostatin kan brukes til å skille ut pasienter med mer alvorlige sykdomsmanifestasjoner.

Videre fant de at omtrent 40 % av pasientene med MCTD hadde lungeforandringer og at halvparten av dem hadde økende lungeforandringer over tid. Forandringene i lungene var generelt moderate, men viste seg å være knyttet til høyere dødelighet i denne pasient gruppen. Risikofaktorer for økende lungeforandringer ble identifisert og kan bistå leger i klinikken til å identifisere MCTD pasienter som har behov for tettere oppfølging. Resultatet av forskningen til Silje Reiseter og medarbeidere viser at MCTD pasienter har et varierende sykdomsbilde, der sykdomsaktiviteten minsker over tid og lunge funksjonen ser ut til å være forbundet med sykdomsaktivitet. Dette betyr at det er en utfordring å følge opp pasienter med MCTD ettersom flere organsystemer må undersøkes og at spesielt lungefunksjon bør undersøkes jevnlig i denne pasientgruppen. NOSVAR biobanken bidro med serumprøver for måling av Endostatin.

MCTD(JMCTD)

MD PhD Siri Opsahl Hetlevik, lege i spesialisering ved Seksjon

Tittel: Long-term outcome and clinical manifestations in juvenile-onset mixed connective tissue disease” for the degree of PhD.

Blandet bindevevssykdom (MCTD) er en sjelden bindevevssykdom kjennetegnet ved tilstedeværelsen av anti-U1 RNP-autoantistoffer og symptomer og funn som Raynauds fenomen «Puffy hands», artritt, myositt, interstitiell lungesykdom (ILD) og sklerodactyli.

Sykdomsutbrudd i barndommen oppstår i omtrent 7-23 % av alle tilfeller, og data om ungdomsutbrudd MCTD (JMCTD) er knappe.

Målet med denne studien var å beskrive kliniske manifestasjoner og langsiktige utfall i JMCTD, med spesielt fokus på lunge- og hjerte manifestasjoner i en kohorte som ble ansett som representativ for pasienter i Norge.

Av 52 undersøkte pasienter med diagnosen, fant vi vedvarende aktiv sykdom blant 67 % etter gjennomsnittlig 16 års sykdomsvarighet. Utslag i reumatoid faktor ved diagnosetid var en prediktor for pågående aktiv sykdom.

Under sykdomsforløpet viste alle pasientene anti-U1 RNP-antistoffer og Raynauds fenomen. Andre vanlige manifestasjoner var artritt (94 %), «puffy hands» (77 %) og pulmonale manifestasjoner (58 %).

Dødeligheten var 5,1 %; standard mortalitetsrate var ikke økt sammenlignet med den generelle befolkningen.

Bare 3 % av pasientene hadde pulmonal hypertensjon som er en fryktet komplikasjon av sykdommen.

Sammenliknet med en kontrollgruppe hadde pasientene redusert lungefunksjon, og 27 % hadde interstitial lungesykdom vist på høyoppløselig CT. Lungefunksjonen ble redusert i løpet av 10 år, men ILD utviklet seg ikke.

Pasientene hadde også nedsatt venstre- og høyre ventrikulær hjertefunksjon. Hjertedysfunksjon var assosiert med høy sykdomsaktivitet og lengre behandling med prednisolon.

Denne studien gir verdifull informasjon angående langsiktig utfall og prognose ved JMCTD til nytte for blant andre behandlende leger og for pasienter. Totalt 17 pasienter med juvenil debut ble inkludert fra NOSVAR registeret.

PÅGÅENDE PHD /POSTDOC PROSJEKTER

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 blodkar. 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. Studien er en kohortstudie av GPA-pasienter registrert i NOSVAR og som har CT-undersøkelser av bihulene. Mange av pasientene får en uttalt beinnydannelse (osteitt) i bihulen med tjukk vegg og til og med gjengrodde bihuler. Første artikkel presenterte en ny metode for å følge beinnydannelsen i bihulene hos disse pasientene. Neste artikkel vil se nærmere på sammenheng mellom beinnydannelse og bihulekirurgi, mens i siste artikkel vil vurdere sammenheng mellom beinnydannelse og andre kliniske parametere.

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

Rek sør-øst 2018/674 Utfallsrelaterte biomarkører ved systemiske inflammatoriske revmatiske sykdommer

Prosjektet utføres som en biomarkørstudie med materiale fra systemisk sklerose pasienter og friske kontroller. Prosjektet omhandler sammenhengen mellom sykdom, nivå av den potensielle biomarkøren CCL21 og pulmonal hypertensjon. Arbeidet består av tre arbeidsplaner: 1) Karakterisering av CCL21 på molekylær 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.

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 karlegging av eventuell sammenheng mellom ulike serologiske markører og kardiopulmonal organaffeksjon i form av systolisk/diastolisk dysfunksjon og pulmonal hypertensjon. Stipendiaten har i 2018 publisert sin første artikkel i tidsskriftet J Am Coll Cardio, jfr. Pkt.2.2.3

BEHANDLINGSSTRATEGIER VED SYSTEMISK SKLEROSE

Prosjektittel: 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. Vi mangler gode data som viser om medikamentene har effekt på symptomer og om de 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 ifra 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. Et pilotprosjekt på mikrobiotatransplantasjon ble gjennomført våren 2018, med lovende resultater. Denne dobbelt blindede, randomiserte, kontrollerte eksplorative studien har som mål å undersøke effekten av en standardisert fekal mikrobiota sammenlignet med placebo. Utfallsmålene vil være: a) Endring i tarmens mikrobiota etter transplantasjonen. b) Behandlingens sikkerhet og toleranse. c) Endring i tarmens mikrobiota etter transplantasjonen. d) Ending i immunologiske markører i tarmslimhinnen og i blodbanen. e) Endring i det total sykdomsbilde ved SSc. Det er bevilget penger til en ny fase to studier som starter i 2019. Denne pilotstudien danner grunnlag for den nye store ReSScue studien.

ANCA-ASSOSIERTE VASKULITTER I NORGE; AAVINOR-STUDIEN

Prosjekt tittel: ANCA-assosierte vaskulitter i Norge; AAViNor-studien

Prosjektansvarlig: Øyvind Molberg

Stipendiat: Karin Kilian, overlege, klinisk stipendiat ved UiO REK sør-øst: 2015/1822 ANCA-assosierte vaskulitter i Norge; AAVi Nor-studien

Mål: Etablere en populasjonsbasert, kohort som består av alle pasienter i Helse Sør Øst diagnostisert med ANCA assosierte vaskulitt (AAV) i perioden 2000 - 2016. Bruke kohorten til å identifisere nye risikofaktorer for fire kliniske viktige sykdomsutfall: klinisk remisjon, tilbakefallsrate, utvikling av organskade og død.

Material og metode: utføre diagnosesøk på alle sykehus i Helse Sør Øst i perioden 2000 - 2016 for å identifisere alle potensielle AAV tilfeller. Gjennomgå journal for å klassifisere sykdom og beskrive forekomst av angitte utfallsmål ved diagnose, et og tre år etter diagnose. Ved regresjonsanalyser identifisere risikofaktorer for de fire primære utfallene. Antatt viktige faktorer vil være sykdomsaktivitet og skade på diagnosetidspunkt, ANCA spesifisitet og anti - CD 20 behandling.

Nytte: AAV er sykdommer med økt dødelighet og uforutsigbart svingende forløp. Ved bedre kunnskap om sykdomsforløp og risikofaktorer vil vi kunne tilby mer målrettet og individuelt tilpasset behandling.

LUPUS COHORT (SENor-LUPUS)

Prosjektansvarlig: dr.med Karoline Lerang (postdoc)

Stipendiat: Hilde Haukeland, overlege ved revmatologisk avdeling Martina Hansens hospital

REK sør-øst: 2009/2577 D En klinisk og epidemiologisk studie av Systemisk Lupus Erythematosus med spesiell vekt på inflammatoriske prosessers relasjon til aterosklerose og metabolsk syndrom S-08432d

Prosjektet baserer seg på verdens største populasjonsbaserte SLE kohort, «The South-East Norway Lupus Cohort» (SENor-lupus), på rundt 2000 pasienter som forventes å være klar omkring juni 2019. Den omfatter alle pasienter klassifiserbare som SLE med bosted i helseregion Helse Sør-Øst (HSØ) i perioden 1999-2018. Arbeidet med innsamlingen utføres av Post Doc Karoline Lerang og PhD, overlege Hilde Haukeland ved revmatologisk avdeling Martina Hansens Hilde Haukeland, samt samarbeidspartnere ved hver revmatologisk avdeling i HSØ. Det har vært midler til å betale samarbeidspartnere ved revmatologiske avdelinger en måneds lønning for registreringsarbeid. Prosjektet har til nå bidratt til å øke samholdet blant revmatologer i helse sør-øst for forskning og lik behandling av SLE. Da dette forventes å bli verdens største populajonsbaserte kohort og Norge har mange nasjonale registre av god kvalitet, finnes det mange muligheter for kobling for å se hvordan det egentlig går med SLE pasienter, inkludert også sjeldnere utfall. Pasienter og kontroller vil kobles Dødsårsaksregisteret. Fra Kreftregisteret vil vi få tall på alle typer kreft, vi vil spesielt se på celleforandringer i livmorhalsen og HPV infeksjon. Her vil leder ved Livmorhalsprogrammet, PhD Ameli Tropè bidra i planlegging, analyser og skrivning. Gynekolog Phd Ingvil K Sørbye, OUS, som vil bidra med planlegging, analyser og skrivning når

vi kobler Lupus pasienter og kontroller med Medisinsk fødselsregister (MFR). Statistiker Cathrine Brunborg vil være med i hele prosessen. Professor Øyvind Molberg vil være med i hele prosessen som biveileder for Hilde Haukeland mens Karoline Lerang er hovedveileder. Mari Christiane Røsholt er med som brukerrepresentant og vil overvåke prosessen.

NASJONALT OG INTERNASJONALT SAMARBEID

SIKKERHET OG EFFEKT VED BEHANDLING MED NINTEDANIB MOT SKLERODERMI (HELSE BERGEN HF NORD-NORGE HF)

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 som skal undersøke effekt og sikkerhet av nintedanib ved systemisk sklerose med lungeinvolvering. Studien skal undersøke om legemiddelet nintedanib kan redusere forverring av lungefibrose, forbedre av lungefunksjonen og om det har effekt på hudforandringene. Totalt 520 pasienter inkluderes, derav 7 i Norge fra NOSVAR registeret.

SYSTEMISK SKLEROSE-CYTOKINER OG BILDEDIAGNOSTIKK (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 pulmonal hypertensjon ved SSc og som kan brukes som prediktorer for sykdomsprogresjon eller dårlig utfall. Serum fra 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. De første resultatene ble publisert i 2018.

Det er sendt ca 2000 HRCT bilder av lungene til ca 500 SSc pasienter med SSc for kvantifisering av lungeforandringer. Publikasjon forventes i 2019/2020.

MIKROBIOTASTRANSPLANTASJON, PILOTSTUDIE FASE I

Prosjektleder: Anna Maria Hoffmann Vold
REK helse-sør: 2016/1529 Standardisert fekal mikrobiota transplantasjon ved systemisk sklerose

Mikroorganismene i tarmen, eller det som kalles tarmens mikrobiota (tarm bakterier), har stor betydning for vår helse. Det er omtrent like mange bakterier i tykktarmen som det er celler i hele kroppen. Alle disse mikroorganismene i tarmen utgjør et økosystem og balanse i dette økosystemet er nødvendig for god helse. Mennesket er avhengig av tarmbakteriene for bl.a. fordøyelse av mat, dannelsen av viktige næringsstoffer og optimal funksjon av immunapparatet. Ved flere autoimmune sykdommer hvor immunapparatet angriper kroppen selv, har en funnet at pasientene har en forstyrrelse i tarmens mikrobiota. En forstyrrelse kalles på

fagspråket «dysbiose». Det er fortsatt uklart om dysbiose i tarmens mikrobiota er en årsak til eller en følge av sykdom. Her trengs det mer kunnskap.

Nær alle pasienter med systemisk sklerose (90-100 % av pasientene) har symptomer og tegn på at tarmen er angrepet av sykdommen. Det er flere studier som har vist at tarmens mikrobiota er forstyrret hos pasienter med systemisk sklerose. Vi vet ikke om forstyrret tarmflora (dysbiose) er en følge av sykdommen eller om det kan være en årsak til sykdommen eller til symptomer i fra tarmen.

Dette ønsker vi å utforske nærmere. Vi har derfor gjennomført en pilotstudie som inkluderte 10 pasienter med begrenset form for systemisk sklerose. Halvparten av pasientene fikk en standardisert bakterieflora som er dyrket frem fra en frisk norsk giver (ACHIM), Anaerobic Cultivated Human Intestinal Microbiota), mens den andre halvparten fikk narremedisin (placebo). Studien var dobbel blindet slik at hverken pasient eller lege visste hvem som fikk hva. Målet var å undersøke hvordan transplantasjon av tarmbakterier påvirker tarmsymptomene, sykdommen og immunapparatet hos pasientene. De første resultatene viser at pasientene hadde god effekt av behandlingen og rapporterte mye mindre tarmlager, spesielt diare og avførings lekkasje ble mindre rapportert. Det var en pasient som ikke kunne fortsette i studien og en pasient som fikk en skade under gastroskopien, for øvrig var det en sikker behandling med lite bivirkninger. Prosjektet inngår i stipendiat Håvard Fretheim sin doktorgrad. Det er bevilget midler til en ny fase to studie (ReSScue) som starter i 2019.

SYSTEMISK SKLEROSE -CYTOKINER (UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES, HÔPITAL COCHIN, PARIS)

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

Prosjektmedarbeider: Muriel Elhai, Cochin Institute, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cite, Paris, France; 2: Rheumatology A department, Paris Descartes University, Cochin Hospital, Paris, France

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 pulmonal hypertensjon ved SSc og som kan brukes som prediktorer for sykdoms progresjon eller dårlig utfall. Serum fra 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. Publikasjon med tittelen: «Performance of candidate serum biomarkers for systemic sclerosis- interstitial lung disease» er under revisjon, og forventes publisert i 2018 i tidsskriftet Arthritis & Rheumatology.

LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER, NETHERLANDS

Prosjektleder: J.K. de Vries-Bouwstra

Prosjektmedarbeider: Anna-Maria HoffmannVold

Rek sør-øst: 2018/674 Utfallsrelaterte biomarkører ved systemiske inflammatoriske revmatiske sykdommer

Prosjektittel: Longitudinal analysis of anti-topoisomerase I and anticentromere antibody levels, and other characteristics (epitopes, isotypes and post-translational modifications) in patients with systemic sclerosis NOSVAR biobanken har bidratt med 32 serumprøver til studien. Planlagt felles longitudinell studie for å se på GI symptomer målt med UCL-Git skår. Ca 500 SSc pasienter fra NOSVAR og ca 400 fra Leiden skal analyseres.

GENETISKE MARKØRER VED SYSTEMISKE, AUTOIMMUNE SYKDOMMER (DISSECT STUDIEN),(UNIVERSITETET I UPPSALA, SVERIGE)

Prosjektansvarlig: professor dr.med Øyvind Molberg
Prosjektmedarbeidere: Seksjon for revmatologi, OUS: Øyvind Palm, Helena Andersson, Karoline Lerang,
Universitetet i Uppsala: Lars Rönnblom, Johanna Sandling
Rek sør-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 ble sendt i januar 2018. Prosjektmedarbeidere og registerkoordinator ved seksjon for revmatologi deltok 29.mai på årsmøte for Dissect for oppdatering og diskusjon.

GPA –WEGENERS GENETIKK STUDIE PÅ ANCA ASSOSIERT VASKULITT (UNIVERSITETET I UPPSALA, SVERIGE)

Prosjektittel "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 genetik-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).

SJØGREN'S SYNDROM, KLINISKE ASPEKTER, BIOMARKØRER OG DYREMODELLER

Prosjektittel: "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.

Prosjektittel: «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 samarbeid 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.

KLINISKE OG BIOLOGISKE EFFEKTER AV GLUTENFRI KOST VED AUTOIMMUNE SYSTEMISKE BINDEVEVSSYKDOM

Prosjektleder: Gunhild Alvik Nyborg
Prosjektmedarbeider:
REK sør-øst: 2018/1883 Kliniske og biologiske effekter av glutenfri kost ved autoimmune systemiske bindevevssykdommer

Systemiske autoimmune bindevevssykdommer (bvs) er alvorlige tilstander forbundet med redusert livskvalitet og -lengde. Behandlingen med medikamenter kan gi store bivirkninger, også fatale. Case- og prevalensstudier antyder sammenheng mellom eksponering for gluten og sykdomsaktivitet ved bindevevssykdommer. Bvs har genetiske og immunologiske likheter med cøliaki. Gluten Free in CTD er en proof-of-concept studie der 60 deltakere med aktiv bvs følger glutenfri kost (GFK) i seks måneder. I tillegg randomiseres de til en av tre grupper som inntar en glutenfri (placebo) eller glutenholdig müslibar daglig i en dobbelt-blindet stepped-wedge design med tre steps, så alle ender på full GFK etter fire måneder. I en subgruppe med genetisk HLA DQ2/8+ deltakere vil vi også lete etter gluten-spesifikke CD4+ T celler fra blod, visualisert ved HLA tetramerer. Prosjektet vil gi ny viten om effekt av GFK hos pasienter med bvs, kan lede frem til et nytt behandlingalternativ med få bivirkninger for respondere og kan få betydning for videre forskning.

PÅVISNING AV NYE AUTO-ANTISTOFFER VED SYSTEMISK BINDEVEVSSYKDOMMER

Prosjektleder: Forsker Fridtjof Lund -Johansen Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
Prosjektmedarbeidere: Avdelingsleder Øyvind Molberg
Rek Sør-Øst : 2018/674 Utfallsrelaterte biomarkører ved systemiske inflammatoriske revmatiske sykdommer

Flere hundre selskaper verden over konkurrerer i dag om å selge over en million forskjellige antistoffer til forskere og diagnostiske laboratorier. Mange antistoffer er av dårlig kvalitet, og binder ikke de proteiner de er laget for. Hensikten med denne studien er å finne ut om ny teknologi kan hjelpe oss til å identifisere flere auto antistoffer ved systemiske bindevevs sykdommer på tvers av diagnosene SLE, MCTD og SSc. Undersøkelsen av ulike serum bestanddeler gjennomføres ved hjelp av egnet undersøkelsesmetodikk (ELISA, multiplex assays og proteomikk-baserte assays) og (2) karakterisering av immunkompetente celler fra blod ved hjelp av overflatemarkør-analyser og biokjemiske undersøkelser.

IDENTIFISERING AV POTENSIELLE PATOGENE T-CELLER FRA BLOD FRA PASIENTER MED SYSTEMISK SKLEROSE OG SLE

Prosjektleder: Postdoc Asbjørn Christophersen, Immunologisk institutt, OUS
Prosjektmedarbeider: avdelingsleder Øyvind Molberg
Rek Sør-Øst: 2018/674 Utfallsrelaterte biomarkører ved systemiske inflammatoriske revmatiske sykdommer

Ferske blodprøver av SSc og SLE pasienter inkludert i NOSVAR ble levert til analyse m/massecytometri som kan identifisere over 40 overflatemarkører på celler. Prosjektet er et samarbeid mellom Immunologisk institutt og Stanford University, California. Den første artikkelen fra prosjektet er under revisjon i et prestisjetungt tidsskrift.

GENUTTRYKK I ISOLERTE B-CELLER

Prosjektleder: Postdoc Rasmus Iversen, Immunologisk institutt
Samarbeidspartner: Avdelingsleder Øyvind Molberg

I 2018 ble det levert ferske celler fra 10 pasienter i NOSVAR. Isolerte B-lymfocytter ble sendt til USA for analyse av genuttrykket i enkeltceller. En ny oppfølging med 10 nye pasienter blir utført i 2019.

RESSCUE STUDIEN II TRANSPLANTASJON AV TARMBAKTERIER VED SYSTEMISK SKLEROSE

Prosjektleder: Øyvind Molberg, Anna Maria Hoffmann Vold

REK helse-Sør-Øst: 2016/1529 Standardisert fekal mikrobiota transplantasjon ved systemisk sklerose

Nasjonal samarbeidsstudie; Oslo Universitets sykehus, St. Olavs hospital, Trondheim, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Karolinska instituttet

En internasjonal ekspertgruppe på systemisk sklerose er etablert i forbindelse med studien:

Oliver Distler (Zurich, Switzerland), Roger Hesselstrand (Lund, Sweden) og Elizabeth Volkmann (UCLA, USA).

Studien er omtalt i avsnittet «Mikrobiotatransplantasjon, pilotstudie»

MIDLER TILDELT RESSCUE-STUDIEN FRA NASJONALT PROGRAM FOR KLINISK BEHANDLINGSFORSKNING (KLINBEFORSK)

KLINBEFORSK er etablert for å bidra til at flere norske pasienter får tilbud om deltagelse i utprøvende behandling gjennom klinisk behandlingsforskning. Prosjekter finansiert av programmidlene skal legge vekt på deltagelse av pasienter fra alle helseregioner. Brukerne skal medvirke i prosjektene.

Klinisk behandlingsforskning har som mål å forbedre og utvikle eksisterende behandlinger eller utprøve og evaluere nye. Prosjektene skal på den måten bidra til helsetjenester av god kvalitet og møte morgendagens krav til pasientbehandling.

En internasjonal fagkomité har vurdert 32 søknader etter kriterier for vitenskapelig kvalitet og forventet nytteverdi. Komiteen har bestått av fageksperter med lang erfaring innen klinisk behandlingsforskning. De fire administrerende direktørene for de regionale helseforetakene vedtok komiteens innstilling 19. november. ReSScuestudien fikk tildelt 19 mill. kroner.

PRESENTERTE REGISTERDATA PÅ KONGRESSER

ANNUAL EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY, AMSTERDAM, 2018

[Prediction of progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: the spar model](#)

W. Wu^{1,2}, S. Jordan¹, M.O. Becker¹, R. Dobrota¹, B. Maurer¹, H. Fretheim³, S. Ye², E. Siegert⁴, Y. Allanore⁵, A.M. Hoffmann-Vold³, O. Distler¹

¹Rheumatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

²Rheumatology, South Campus, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai JiaoTong University, Shanghai, China

³Rheumatology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

⁴Rheumatology and Clinical Immunology, Charité-University Medicine Berlin, Berlin, Germany

⁵Rheumatology, Paris Descartes University, Cochin Hospital, Paris, France

[Causes of death in connective tissue disease \(CTD'S\) and vasculitides; data from the norwegian connective tissue diseases and vasculitis registry \(NOSVAR\)](#)

T. Garen, K. Lerang, H. Andersson, Ø. Midtvedt, K. Kilian, S. Reister, R. Gunnarsson, B. Gudbrandsson, Ø. Molberg, Ø. Palm

Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway

[Pulmonary manifestations in mixed connective tissue disease with juvenile and adult onset – are there any differences?](#)

S.O. Hetlevik^{1,2}, S. Reiseter¹, Ø. Molberg^{1,2}, B. Flatø^{1,2}, R. Gunnarsson¹, T.M. Aaløkken³, M.B. Lund⁴, V. Lilleby¹

¹Rheumatology, Oslo University Hospital

²Faculty of medicine, University of Oslo

³Department of radiology and nuclear medicine

⁴Department of respiratory medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

[Dysregulation of lymphangiogenic factors in systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension](#)

A.-M. Hoffmann-Vold¹, H. Didriksen¹, H. Fretheim¹, E. Gude¹, V. Palchevskiy², T. Garen¹, Ø. Midtvedt¹, A.

Andreassen¹, J. Belperio², Ø. Molberg¹

¹Oslo University Hospital, Oslo, Norway

²Ucla, La, USA

[Rituximab in systemic sclerosis: safety and efficacy data from the eustar network](#)

M. Elhai^{1,2}, O. Distler³, V. Smith⁴, M. Matucci-Cerinic⁵, J.J. Alegre-Sancho⁶, M.-E. Truchetet⁷, Y. Braun-Moscovici⁸, F. Iannone⁹, F. Chotchaeva¹⁰, A. Lescoat¹¹, E. Siegert¹², I. Castellví¹³, P. Airò¹⁴, S. Vettori¹⁵, E. Hachulla¹⁶, A. Erler¹⁷, L. Ananieva¹⁸, M. Krusche¹⁹, F. López-Longo²⁰, J. Distler²¹, N. Hunzelmann²², A.-M. HOFFMANN-VOLD²³, V. Ricciari²⁴, V. Hsu²⁵, M. Pozzi²⁶, C. Ancuta²⁷, E. Rosato²⁸, C. Mihai²⁹, M. Kuwana³⁰, Y. Allanore³¹, on behalf of EUSTAR

[New systemic sclerosis risk loci identified through a meta-gwas strategy](#)

E. López-Isac¹, M. Acosta-Herrera¹, S. Assassi², C.P. Simeón³, P.E. Carreira⁴, I. Castellví⁵, N. Ortego-Centeno¹, L. Beretta³, C. Lunardi⁴, A. Gabrielli⁵, G. Moroncini⁵, N. Hunzelmann⁶, T. Witte⁷, J.H. Distler⁸, A. Franke⁹, A.E. Voskuyl¹⁰, J. de Vries-Bouwstra¹¹, C. Wijmenga¹², R. Hesselstrand¹³, A. Nordin¹⁴, A.-M. HOFFMANN-VOLD¹⁵, A. Herrick¹⁶, J. Worthington¹⁶, C.P. Denton¹⁷, M.A. Brown¹⁸, on behalf of Australian Scleroderma Interest Group, Y. Allanore¹⁹, on behalf of French GENESYS Consortium, T.R. Radstake²⁰, C. Fonseca¹⁷, M.D. Mayes²¹, J. Martín¹, on behalf of Spanish Scleroderma Group

[Setting the standard for longitudinal follow-up of systemic sclerosis; a eustar Delphi-based expert consensus](#)

A.-M. Hoffmann-Vold¹, O. Distler², M. Baron³, O. Kowal-Bielecka⁴, D. Khanna⁵, Y. Allanore⁶, on behalf of EUSTAR, SCTC

¹Oslo University Hospital, Oslo, Norway ²University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland ³Jewish General Hospital, Montreal, Canada ⁴Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland ⁵University of Michigan, Ann Arbor, USA ⁶Cochin Hospital, Paris, France

[Characteristics of mild to moderate lung disease in systemic sclerosis and impact of survival; data from the population-based, nationwide Norwegian cohort](#)

H. Fretheim¹, M. Seip², A.-K. Halse³, H. Bitter⁴, M. Wallenius⁵, M. Aaløkken¹, T. Garen¹, Ø. Midtvedt¹, Ø. Molberg¹, A.-M. HOFFMANN-VOLD¹

¹Oslo University Hospital, Oslo ²University Hospital of North Norway, Tromsø ³Haukeland University Hospital, Bergen

⁴Hospital of Southern Norway, Kristiansand ⁵St. Olav's University Hospital, Trondheim, Norway

ACR (AMERICAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY), ANNUAL MEETING, CHICAGO, 2018

[Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Systemic Sclerosis- a Pilot Study](#)

Håvard Fretheim¹, Oyvind Midtvedt¹, Anders Heiervang Tennøe¹, Henriette Didriksen¹, Torhild Garen¹, Espen Bækkevold¹, Johannes R. Hov¹, Knut EA Lundin², Marius Trøseid¹, Øyvind Molberg¹ and Anna-Maria Hoffmann-Vold¹, ¹Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ²Dept of gastroenterology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

[Association of Short-Term Longitudinal Changes in Clinical and Physiologic Variables with Overall Survival in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease \(SSc-ILD\)](#)

Vincent Sobanski¹, Jeska de Vries-Bouwstra², Anna-Maria Hoffmann-Vold³, Dörte Huscher⁴, Margarida Alves⁵, Marco

Matucci-Cerinic⁶, Gabriela Riemekasten⁷, Mengtao Li⁸, Gabriele Valentini⁹, László Cziráj¹⁰, Otylia Kowal-Bielecka¹¹, Yannick Allanore¹², Nils Schoof⁵ and Oliver Distler¹³, ¹Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, University of Lille, Lille, France, ²Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands, ³Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ⁴Charité – Universitaetsmedizin Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, ⁵Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany, ⁶Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy, ⁷Rheumatology, University Hospital Schleswig-Holstein - Campus Lübeck, Lübeck, Germany, ⁸Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China, ⁹Department of Rheumatology, Second University of Naples, Napoli, Italy, ¹⁰Department of Rheumatology and Immunology, University of Pécs, Pécs, Hungary, ¹¹Department of Rheumatology and Internal Medicine, Medical University of Białystok, Białystok, Poland, ¹²Cochin Hospital, Paris Descartes University, Paris, France, Paris, France, ¹³Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

[Serum Markers Potentially Associated with PAH in Systemic Sclerosis; A Targeted Screening Approach](#)

Anders Heiervang Tennøe¹, Håvard Fretheim², Oyvind Midtvedt², Torhild Garen², Thor Ueland³, Pål Aukrust², Arne K Andreassen², Einar Gude², Øyvind Molberg² and Anna-Maria Hoffmann-Vold², ¹Rheumatology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ²Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ³Research Institute of Internal Medicine Research, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

[Progressive Lung Fibrosis in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease in the Eustar Database](#)

Anna-Maria Hoffmann-Vold¹, Yannick Allanore², Margarida Alves³, Nicole Graf⁴, Paolo Airò⁵, Lidia Ananyeva⁶, László Cziráj⁷, Serena Guiducci⁸, Eric Hachulla⁹, Mengtao Li¹⁰, Carina Mihai¹¹, Petros Sfikakis¹², Gabriele Valentini¹³, Otylia Kowal-Bielecka¹⁴ and Oliver Distler¹¹, ¹Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ²Service de Rhumatologie A, Hôpital Cochin, Paris, France, ³Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany, ⁴Graf Biostatistics, Winterthur, Switzerland, ⁵UO Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy, ⁶V.A. Nasonova Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation, ⁷Department of Rheumatology and Immunology, University of Pécs, Pécs, Hungary, ⁸Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italy, ⁹Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Hôpital Claude Huriez, University of Lille, Lille, France, ¹⁰Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital (West Campus), Beijing, China, ¹¹Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland, ¹²Joint Rheumatology Programme, National & Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece, ¹³Dipartimento di Medicina di Precisione, II Policlinico U.O. Reumatologia, Napoli, Italy, ¹⁴Department of Rheumatology and Internal Medicine, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

[Assessment of Recent Evidence to Support Treatment Recommendations in Patients with SSc-ILD](#)

Anna-Maria Hoffmann-Vold¹, Toby Maher², Edward Philpot³, Ali Ashrafzadeh⁴, Diwakar Jha⁵, Margarida Alves⁶ and Oliver Distler⁷, ¹Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ²Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom, ³IQVIA, Durham, NC, ⁴IQVIA, Los Angeles, CA, ⁵IQVIA, Gurugram, India, ⁶Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany, ⁷Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

[The Lymphangiogenic Factors VEGF-C, CCL21 and Ang-2 Are Associated with Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis](#)

Henriette Didriksen¹, Håvard Fretheim¹, Vyacheslav Palchevskiy², Arne K Andreassen¹, Torhild Garen¹, Oyvind Midtvedt¹, Einar Gude¹, John A Belperio³, Øyvind Molberg¹ and Anna-Maria Hoffmann-Vold¹, ¹Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ²University of California, Los Angeles, David Geffen School of Medicine, Los Angeles, CA, ³University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA

SAMARBEID 2018

UNIVERSITY OF BARCELONA, SPAIN

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.

EUROPEAN SCHLERODERMA AND RESEARCH GROUP

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. I 2018 har en sykepleier

EUROPEAN MYOSITIS NETWORK (KAROLINSKA, UPPSALA)

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/>).

REGISTRERINGER I 2018

GENERELT

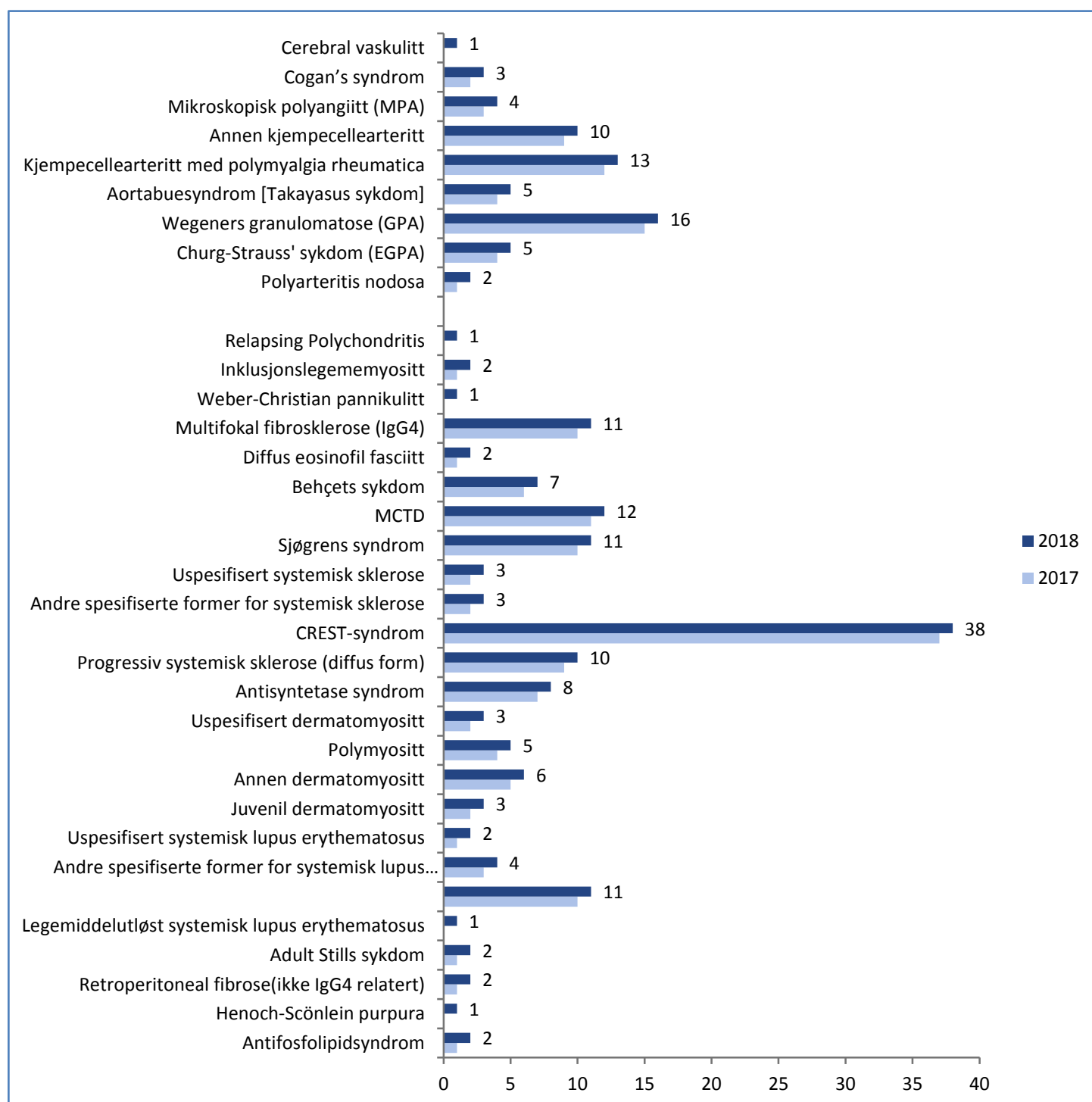
I 2018 ble det inkludert 216 nye pasienter i NOSVAR, en økning på 16 % sammenlignet med året før. I tillegg ble det på SSc pasienter gjort 130 oppfølgingsregistreringer. Totalt er 3615 pasienter inkludert i NOSVAR siden 1999. Oversikt over antall pasienter registrerte i 2018 per diagnose, samt totalt antall per diagnose er vist i Tabell 1. Figur 2 viser antall registreringer i 2018 sammenlignet med 2017. De største diagnosegruppene innen bindevevssykdommer og vaskulitter er vist i Figur 2. Samtlige diagnoser i NOSVAR er vist i Tabell 1.

Tabell 1: Totalt antall registreringer per diagnose i NOSVAR i perioden 1999-31.12.2018.

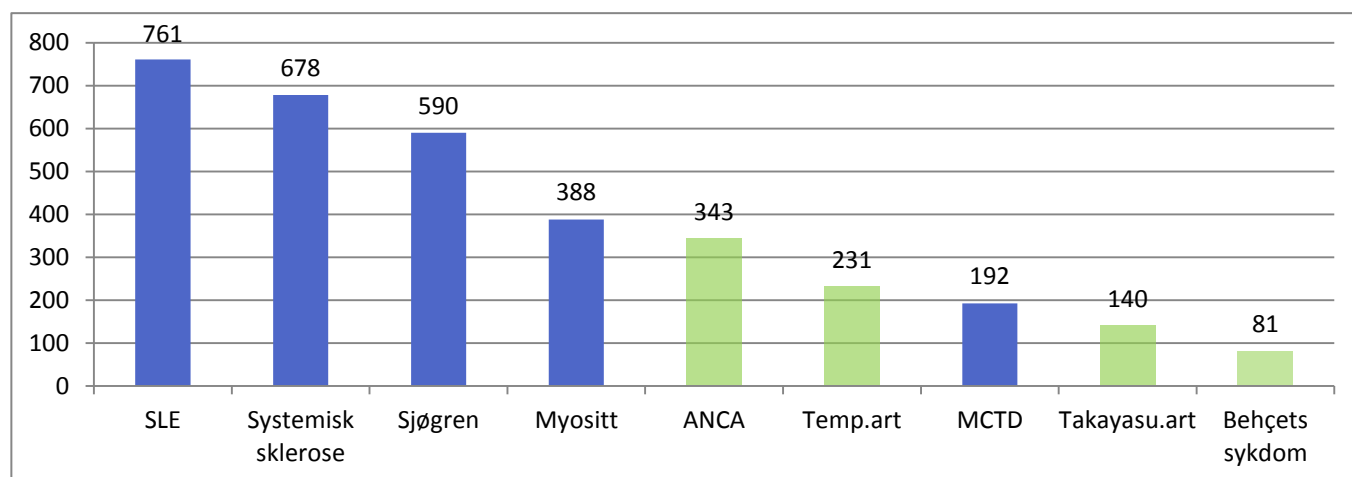
ICD-10	BINDEVEVSSYKDOMMER	2018	Totalt i registeret
0000	Annen sykdom		17
D68.8	Antifosfolipidsyndrom	2	69
D69.0	Henoch-Scönlein purpura	1	10
D86.8	Sarkoidose	0	5

C96.1	Erdheim-Chester	0	1
J84.8	IPAF (Interstiell pneunomi med autoimmune kjennetegn)	0	1
K66.2	Retroperitoneal fibrose (ikke IgG4 relatert)	2	1
M06.1	Adult Stills sykdom	2	17
M32.0	Legemiddelutløst systemisk lupus erythematosus	1	7
M32.1	Systemisk lupus erythematosus med aff. av nærmere bestemt organ	11	163
M32.8	Andre spesifiserte former for systemisk lupus erythematosus	4	113
M32.9	Uspesifisert systemisk lupus erythematosus	2	478
M33.0	Juvenil dermatomyositt	3	27
M33.1	Annen dermatomyositt	6	63
M33.2	Polymyositt	5	85
M33.9	Uspesifisert dermatomyositt	3	14
M35.8	Antisyntetase syndrom	8	137
M34.0	Progressiv systemisk sklerose (diffus form)	10	165
M34.1	CREST-syndrom	38	433
M34.8	Andre spesifiserte former for systemisk sklerose	3	43
M34.9	Uspesifisert systemisk sklerose	3	37
M35.0	Sjøgrens syndrom	11	590
M35.1	MCTD	12	192
M35.2	Behçets sykdom	7	81
M35.4	Diffus eosinofil fasciitt	2	37
M35.5	Multifokal fibrosklerose (IgG4)	11	40
M35.6	Weber-Christian pannikulitt	1	4
M60.8	Inklusjonslegememyositt	2	62
M94.1	Relapsing Polychondritis	1	15
M05.1 +J99.0	Revmatisk lungesykdom	0	2
ICD-10	VASKULITTER		
M30.0	Polyarteritis nodosa	2	25
M30.1	Churg-Strauss' sykdom (EGPA)	5	48
M31.3	Wegeners granulomatose (GPA)	16	202
M31.4	Aortabuesyndrom [Takayasu sykdom]	5	140
M31.5	Kjempecellearteritt med polymyalgia rheumatica	13	113
M31.6	Annen kjempecellearteritt	10	118
M31.7	Mikroskopisk polyangiitt (MPA)	4	46
M31.8	Cogan's syndrom	3	7
M31.9	Uspes.vaskulitt, Periaortitt	0	1
I 67.7	Cerebral vaskulitt	1	5
L95.8	Urtikariell vaskulitt (UV: HUVS. Schnitzlers syndrom)	0	1
	Totalt	210	3615

Figur 1: Registreringer per diagnose i 2018 sammenlignet med året før.



Figur 2: Figuren viser en oversikt over et utvalg diagnoser per 31.12.2018. Bindevevssykdommer og vaskulitter er illustrert med henholdsvis orange og grønn farge.



*ANCA: M31.3, M30.1, M31.7 Myositt: M33.1, M33.2, M33.9, M60.8 . Bindevevssykdommer og Vaskulitter er illustrert med henholdsvis blå og grønn farge

MORTALITET OG ALDER VED DØD

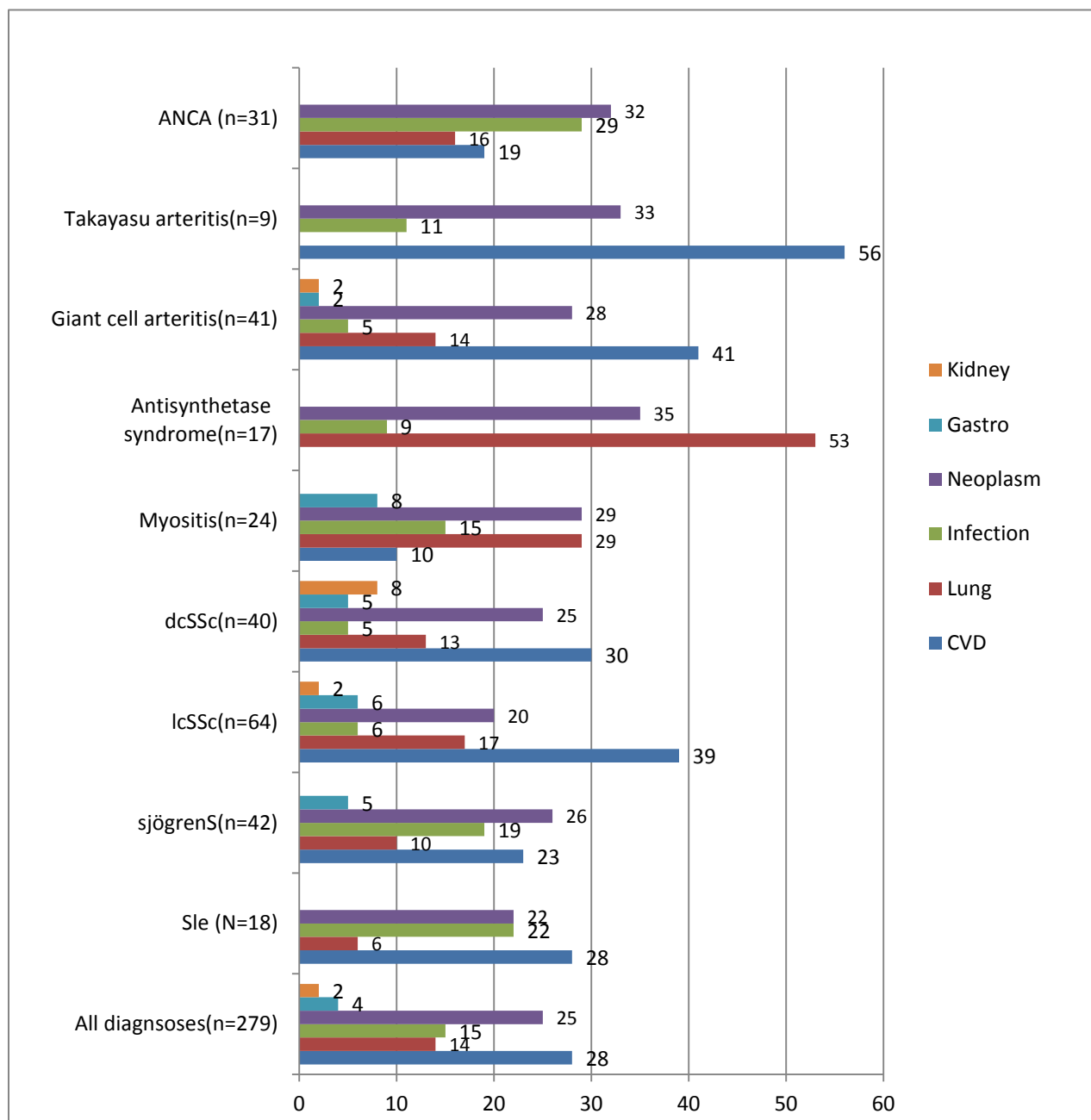
I perioden 1999 -31.12.2018 døde 593 av de inkluderte pasientene (16 %), herav døde 53 i 2018.

Gjennomsnittlig alder ved død var 69 år (22-98).

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

Figur 3: Oversikt over dødsårsaker for ulike diagnoser (ANCA= ANCA-assosiert vaskulitt), dcSSc = Systemisk sklerose, diffus form, lcSSc= Systemisk sklerose, begrenset form, Sle= Systemisk lupus erytematosus.

Figur 3: Andel døde ved ulike sykdommer. CVD=kardiovaskulær sykdom, Lung= kronisk lungesykdom, infeksjon, Neoplasm= kreft, Gastro=mage-tarmsykdom, Kidney=nyresvikt



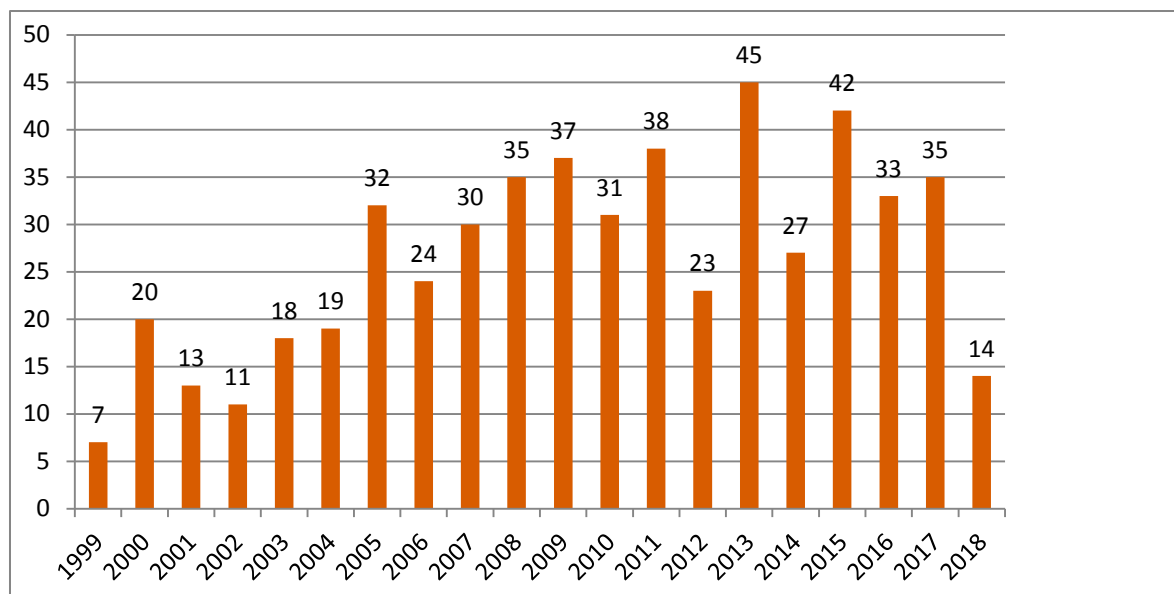
Figuren viser at kardiovaskulær død er vanligst blant 27%, etterfulgt av kreft (25%), kronisk lungesykdom (16%), infeksjon (11%), gastrointestinale manifestasjoner (4%) og nyresvikt (2%). Sammenlignet med dødsårsaker i den tilsvarende norske befolkningen var kronisk lungesykdom og infeksjoner hyppigere blant pasientene. Kardiovaskulær sykdom var imidlertid dødårsak hos hele 56% med Takayasu arteritt og 41% ved begrenset kutan systemisk sklerose. Kronisk lungesykdom var dødsårsak ved antisyntetasesyndromet hos så mange som 53%. Relativ risiko (med konfidensintervaller) for død av kardiovaskulær sykdom (CVD), kronisk lungesykdom (CRD), infeksjoner og kreft ved systemisk sklerose (diffus form: dcSSc, begrenset form: ISSc), antisyntetasesyndrom (ASS), ANCA assosiert vaskulitt, Takayasu arteritt og dermatomyositt.

SKLERODERMI/SYSTEMISK SKLEROSE (SSC)

Totalt er 638 pasienter registrerte siden oppstarten av registeret, hvorav 58 ble inkludert i 2018. Av disse er 14 ny-diagnostiserte. Figur 4. viser antall nye tilfeller per år som er registrert i NOSVAR siden 1999. Antall oppfølgingsregistreringer i 2018 er 105. 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 og påfyll av biologisk materiale bidrar til samarbeidsprosjektene internt- og internasjonalt.

Figur 4: Antall pasienter inkludert i NOSVAR innen ett år fra diagnosetidspunktet NOSVAR 1999-2018.



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. Gruppen ønsker istor grad å basere også fremtidige forskningsprosjekter på data fra NOSVAR.

MEDINSIGHT

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

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, samt rekvisisjonen for blodprøvetaking til NOSVAR per mail og er oppfordret til å lagre skrivene elektronisk og lett tilgjengelig. Kari Fresjar på sengeposten sjekker innleggelseslister mot Medinsight for å finne pasienter som skal registreres med blodprøver, påser at samtykkeskrivene er undertegnet av lege og pasient og minner legene om registrering. Registerkoordinator sjekker lister over pasienter som kommer på Dagenheten og gjør klart samtykkeskriv, blodprøverekvisisjon 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.

FB BIOBANK

ORGANISERING OG STYRING

Biobanken driftes av seksjonene for revmatologi, hudsykdommer og infeksjonsimmunologi (RHI) i fellesskap. Formelt er RHI-biobanken underlagt klinikk for Kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjonsklinikken (KIT).

Forskningsansvarlig er Oslo universitetssykehus ved klinikkssjef 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 i Forskningsbiobank RHI (FB-RHI) 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)

REGISTRE SOM ER KNYTTET TIL BIOBANKEN

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

FORSKNINGSBIOBANK (FB-RHI)

Organisering og styring av Forskningsbiobank for Avdeling for Revmatologi, Hud- og Infeksjonssykdommer (FB-RHI) er omtalt i avsnitt 4. Styringsgruppen har i 2018 avholdt jevnlig møter, og har i løpet av 2018 jobbet med infrastruktur/etablering av e-Biobank og samtykkeregister.

SAMTYKKEREGISTER

Samtykkeregisteret er knyttet til avdelingenes forskningsregistre (Medinsight), og er uavhengig FB-RHI, dvs. registeret kan lagre samtykker også fra andre forskningsprosjekter. Skanning av tidligere innhentede samtykker ble satt i gang høsten 2018. Hittil er over tusen samtykker fra NOSVAR registeret skannet inn.

FELLESPROSEDYRE FOR BLODPRØVETAKING, REKVISISJONSKJEMA, AVTALE MED MBK

Biobanken RHI er REK godkjent for fullblod, serum, plasma, celler, urin, avføring, biopsimateriale, DNA ekstrahert, hår og negler. Prøvetakingsprotokollen blir standard for biobanken. Avtale med MBK er inngått, med årlig fakturering av kr.50 pr. blodprøve. Prøver til FB-RHI rekvireres sammen med rutineprøver til MBK, det skal skrives i merknadsfeltet på MBK sitt skjema at det også skal tas forskningsprøver med rekvirentkode MBK 18038. Oppstart prøvetaking utsettes til oppstart e-Biobank foreligger.

BIOINGENIØRTJENESTE

Den planlagte oppstarten av bioingeniør i 30 % stilling fra august 2018 er utsatt. Gastro ansetter bioingeniør som vil tiltre i stillingen i 2019.

E-BIOBANK/LISENS/BRUKERAVTALE

En brukeravtale (lisens) mellom avd. for forskningsadministrasjon og forskningsbiobanken RHI ved Øyvind Palm ble signert i august 2018. Etableringen av eBiobanken koster 17 000NOK og inkluderer brukerkurs, planleggingsmøter og selve oppstarten i systemet. Deretter løper en årlig brukskostnad på 17 000 pr år som dekker vedlikehold og utvikling.

FELLES PRØVEMOTTAK

Utbedring av felles prøvemottak D4.1031A Laboratorium har pågått i 2018. Ultrafryseskap for midlertidig lagring av prøver er på plass, i tillegg annet utstyr (PC for e-Biobank og plateskanner).

SEKRETÆRFUNKSJON FOR FB-RHI

Forskningsbiobank RHI får tilknyttet en sekretær fra RHI tilsvarende 40 % stilling med planlagt oppstart 1/1-19. Stina Gundersen FB-RHI vil jobbe som koordinator RHI som koordinator for forskningsbiobanken.

E-BIOBANK

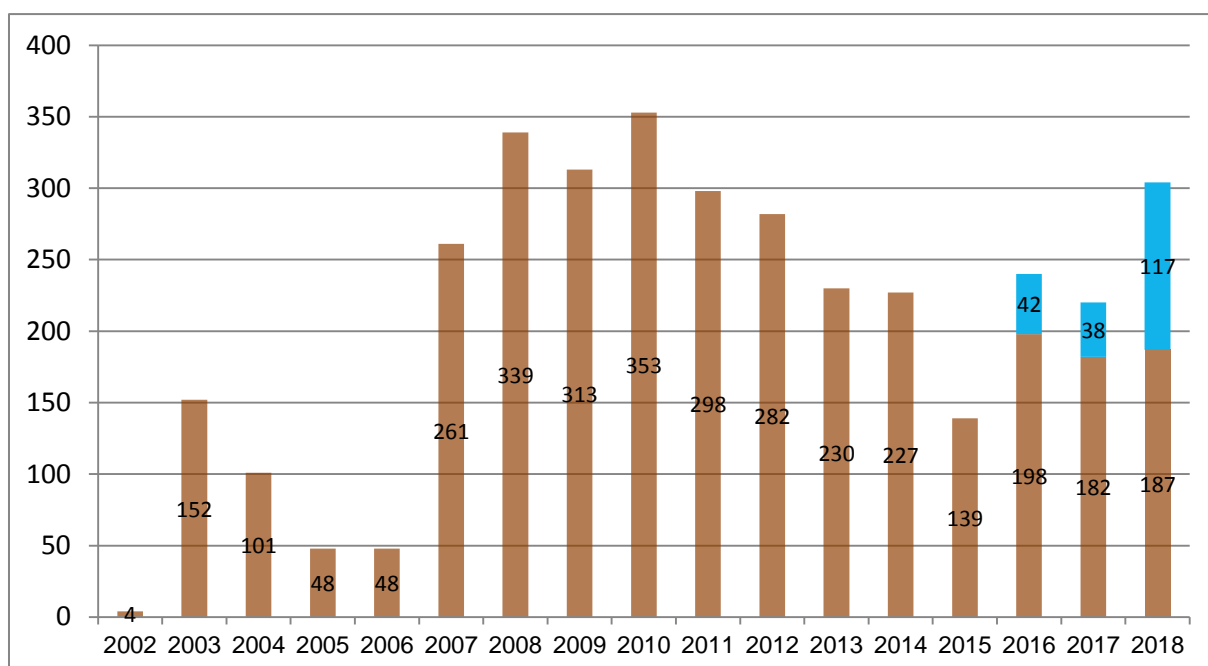
Oppstart e-Biobank er utsatt til 2019 grunnet lite bemanning. Høsten 2018 ble det avholdt kurs for styret og registerkoordinator for NOSVAR for å bli orientert om hvordan e-Biobank fungerer.

AKTIVITETETEN I 2018

Totalt 304 serumprøver, inkludert påfyll av prøver av systemisk sklerosepasienter er avsatt i 2018, en økning på 28 % sammenlignet med året før.

Utleverte blodprøver er gjort rede for i avsnittet Nasjonalt og internasjonalt samarbeid

Figur 5: Antall blodprøver i perioden 2002 -2018.



Antall nye prøver er illustrert med brun farge og antall påfyll av prøver

UTFORDRINGER I 2018

Det er nedlagt mye arbeid i forberedelse til innføring av e -Biobank med merking, registrering og sporing av prøver i 2018.

MÅL FOR 2019

- Legge til rette for nye forskningsprosjekter med data og biologisk materiale fra NOSVAR
- Følge opp pågående forskningsprosjekter

- Elektronisk løsning for pasientrapporterte data
- Fra oppbevaring av papirskjema i perm til elektronisk samtykkeregister- overføre tidligere innhentede samtykker til Medinsight
- Kvalitetssikre flere diagnoser og supplere registreringene med flere data.

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/>