



# NOBAREV med biobank

---

*Norsk register for barnerevmatologi*

## ÅRSRAPPORT 2018

## **Bakgrunn for registeret**

Arbeidet med et nasjonalt kvalitetsregister for barnerevmatologi har pågått i flere år ved OUS (for detaljer se under «tidligere historikk») og i 2012 fikk det planlagte registeret navnet NOBAREV: «Norsk Register for Barnerevmatologi». Registeret er utviklet som et nasjonalt kvalitets- og forskningsregister og har en tilhørende biobank. Det er utarbeidet protokoll og vedtekter for registeret.

### Administrativt og faglig ansvar

NOBAREV driftes og finansieres av Nasjonal kompetansetjeneste for barne- og ungdomsrevmatologi (NAKBUR). *Registeransvarlig lege* er Helga Sanner, *registerkonsulent* er Trude Miljeteig Ingebrigtsen. En nasjonal arbeidsgruppe bestående av barnerevmatologene, Marite Rygg (StOlav), Ellen Nordal (UNN), Karin Tylleskjær (Haukeland) og Berit Flatø (OUS) har deltatt i utviklingen av registeret. Fra 2018 er det etablert lokal styringsgruppe som er felles for registeret og biobanken (se under). I nov. 2018 tok Helga Sanner over ansvaret for biobanken (etter Berit Flatø).

### Godkjenninger og dagens status

I 2014 fikk NOBAREV konsesjon fra datatilsynet til å behandle personopplysninger og tilhørende biobank ble REK godkjent. Samme år ble søknad om nasjonal status innsendt. I juni 2016 fikk vi svar fra Helse-Sør Øst (HSØ) om at søknaden ikke ble videresendt på grunn av uklarhet angående finansieringsordning for drift av nasjonale registre generelt. I tillegg til å vente på HSØ, har nasjonal godkjenning av NOBAREV stoppet opp i påvente av diverse nasjonale utredninger inkludert:

- Finansiering av IKT drift (mai 16).
- Riksrevisjonens undersøkelse av helseregistre som virkemiddel for å nå helsepolitiske mål (mai 18).
- Hvilke fagområder som skal prioriteres for nasjonale kvalitetsregistre (des 18). Her står NOBAREV som et prioritert registerinitiativ. Vi venter nå på nasjonale prosesser i etterkant av denne rapporten.
- I tillegg er det en pågående utredning om finansiering av administrativ drift av nasjonale kvalitetsregistre.

## Lokal versjon av NOBAREV

I påvente av nasjonal godkjenning, valgte vi i mai 2016 å starte opp med inklusjon i en lokal pilotversjon ved OUS. Vi har senere startet en lokal versjon av NOBAREV med etablert lokal styringsgruppe bestående av Berit Flatø, Øyvind Palm, Anne Marit Selvaag, Trude Miljeteig Ingebriksen (sekretær) og Helga Sanner (leder).

### **Formål**

Formålet med NOBAREV er nasjonal kvalitetssikring av utredning, diagnostikk og behandling av revmatologiske sykdommer oppstått i barne- og ungdomsår, samt å fremme nasjonal og internasjonal forskning.

### **Hjemmelsgrunnlag**

NOBAREV er et samtykkebasert kvalitets- og forskningsregister med bredt samtykke. For barn/ungdom < 16 år ved inklusjon vil foreldrene samtykke. Når barna fyller 16 år vil de bli forespurt om å samtykke selv. Ungdom  $\geq$  16 år ved inklusjon samtykker selv. OUS er databehandlingsansvarlig.

### **Tidligere historikk**

I perioden 1999-2015 driftet NAKBUR «Nasjonalt register for leddgikt og autoimmune bindevevssykdommer hos barn» med tilhørende biobank. Pasienter ved OUS ble forespurt om å delta. Totalt 1313 pasienter er registrert og av disse har 708 avgitt blodprøve. Tanken var å utvikle dette registeret til et nasjonalt kvalitetsregister, og det pågikk et arbeid rundt dette i flere år. I 2014 fikk vi endelig beskjed fra personvernombudet ved OUS at dette ikke var mulig (og det ble da besluttet at NOBAREV skulle utvikles som et selvstendig register.) Inklusjon av pasienter i Nasjonalt register for leddgikt og autoimmune bindevevssykdommer hos barn ble avsluttet i desember 2015, men data kan lagres til 2022 og blodprøver kan lagres til 2031.

### **Registrering i NOBAREV**

Det gjøres en hovedregistrering per pasient. Dersom pasienten mottar behandling i form av biologisk medikament, og/eller methotrexate, skal dette registreres ved oppstart, kontroller og ved seponering av legemiddelet, maksimalt seks ganger per år. Det forutsettes at pasienten er registrert med en hovedregistrering før man kan gjøre behandlingsregistrering. Pasienter og

pårørende fyller ut helsevurderingsskjema ved hovedregistrering, og deretter inntil 6 ganger årlig.

Til hovedregistrering benyttes følgende dokumenter:

- Forside som gir opplysninger om pasientens identitet, diagnose- og symptomdebut
- Klassifikasjonsskjema i forhold til diagnosegruppe
- Pasientrapportert helsevurderingsskjema
- Skjema for sykdomsaktivitet relatert til diagnose
- Informasjons- og samtykkeskriv hvor pasient/foresatt informeres om hvilke opplysninger som registreres, hva opplysningene skal brukes til og hvorfor det er ønskelig å avsette blodprøver. De gir sitt skriftlige samtykke.

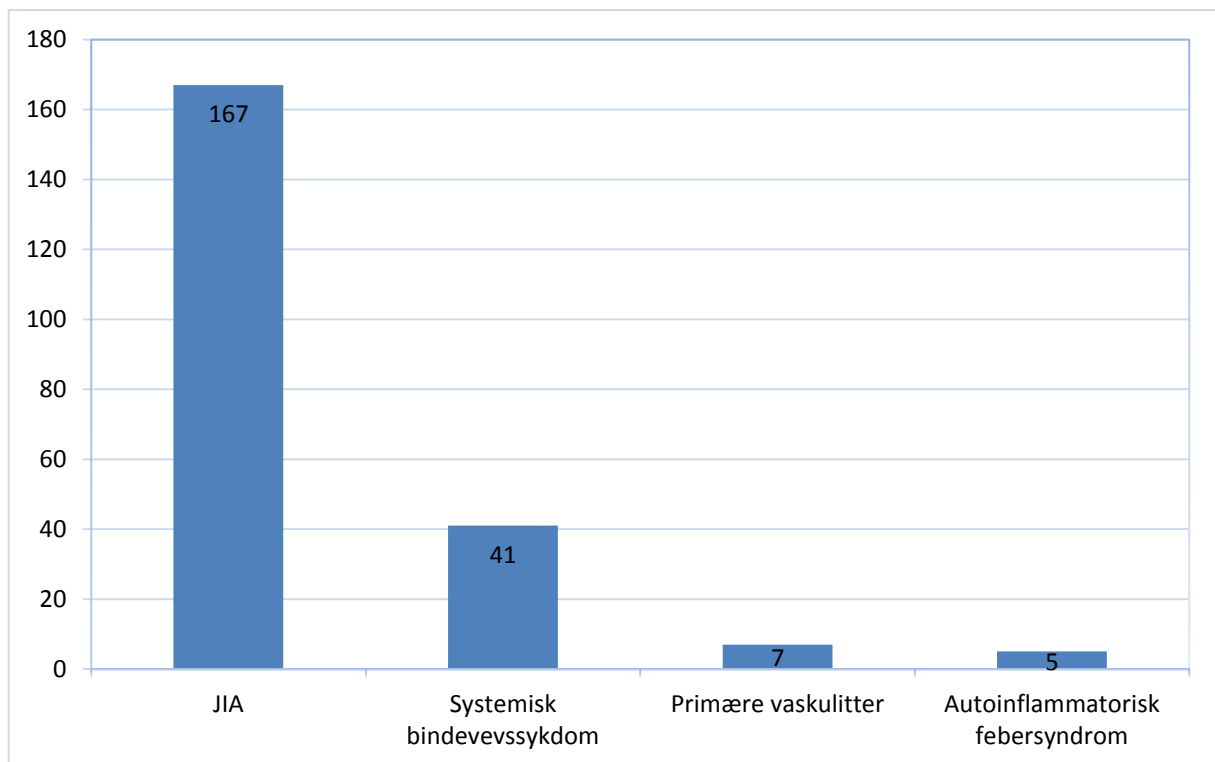
Til registrering ved behandling benyttes følgende dokumenter:

- Registreringsskjema for behandling
- Skjema for sykdomsaktivitet relatert til diagnose
- Pasientrapportert helsevurderingsskjema

Til innleggelse av data brukes programmet ”Teleform” hvor dataene scannes inn og verifiseres.

### **Beskrivelse av utvalget og registreringsresultater**

Per 31.12.18 har totalt 220 pasienter blitt registrert med en hovedregistrering. 167 pasienter (76 %) har en juvenil idiopatisk artritt (JIA) diagnose (Figur 1 og Tabell 1). 53 pasienter (24 %) har systemisk bindevevssykdom, primær vaskulitter eller autoinflammatorisk febersyndrom (Tabell 2- 4). Median varighet fra diagnose til inklusjon i registeret er 7 måneder (IQR 3-18). Median varighet fra symptomdebut til diagnose er 4 måneder (IQR 2-10). Gjennomsnittlig alder ved inklusjon er 10,8 år (SD 4,9), Antall pasienter med hovedregistrering per år vises i Figur 2.



Figur 1: Antall registrerte pasienter inndelt etter sykdomsgruppe (n= 220).

Tabell 1: Antall registrerte inndelt etter JIA diagnose (basert på ICD-10 kode)

ICD-10 kode	Diagnose	Antall
M 8.0	Juvenil reumatoid artritt	11
M 8.1	Juvenil ankyloserende spondylitt	14
M 8.2	Juvenil artritt med systemisk opprinnelse	8
M 8.3	Juvenil polyartritt (seronegativ)	29
M 8.4	Pauciartikulær juvenil artritt	87
M 8.8	Annen spesifisert juvenil artritt	3
M 8.9	Uspesifisert juvenil artritt	6
M 9.0	Juvenil artritt ved psoriasis	9
<b>Totalt</b>		<b>167</b>

Tabell 2: Antall registrerte inndelt etter systemisk bindevevssykdom (ICD-10 kode)

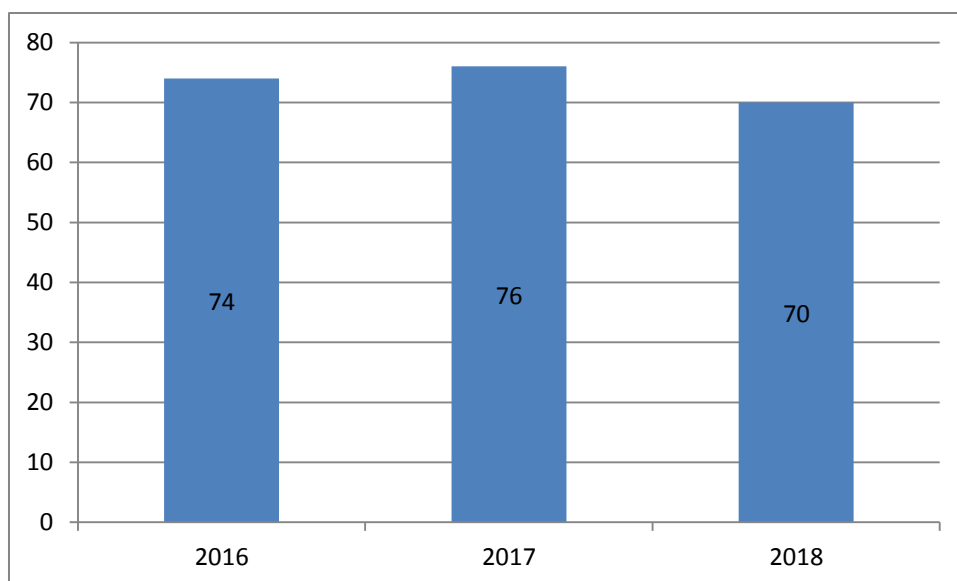
ICD-10 kode	Diagnose	Antall
M 32.1	SLE med affeksjon av nærmere bestemt organ eller system	6
M 32.8	Andre spesifiserte former for lupus erythematosus	4
M 32.9	Uspesifisert systemisk SLE	6
M 33.0	Juvenil dermatomyositt	8
M 33.1	Annen dermatomyositt	2
M 35.0	Sicca-syndrom (Sjögrens syndrom)	4
M 35.1	MCTD	6
M 35.8	Annen spesifisert systemisk affeksjon av bindevev	1
M 35.9	Uspesifisert systemisk affeksjon av bindevev	1
L 94.1	Lineær skleroderma / Coupe De Sabre	3
<b>Totalt</b>		<b>41</b>

Tabell 3: Antall registrerte inndelt etter primære vaskulitter (ICD-10 kode)

ICD-10 kode	Diagnose	Antall
M 30.0	Polyarteritis nodosa	1
M 30.1	Polyarteritis nodosa med lungeaffeksjon (Churg Strauss)	1
M 31.3	Wegeners granulomatose	1
M 31.4	Aortabuesyndrom (Takayasu sykdom)	1
M 31.7	Mikroskopisk polyangitt (MPA)	2
M 35.2	Behcets sykdom	1
<b>Totalt</b>		<b>7</b>

Tabell 4: Antall registrerte inndelt etter autoinflammatorisk febersyndrom (ICD-10 kode)

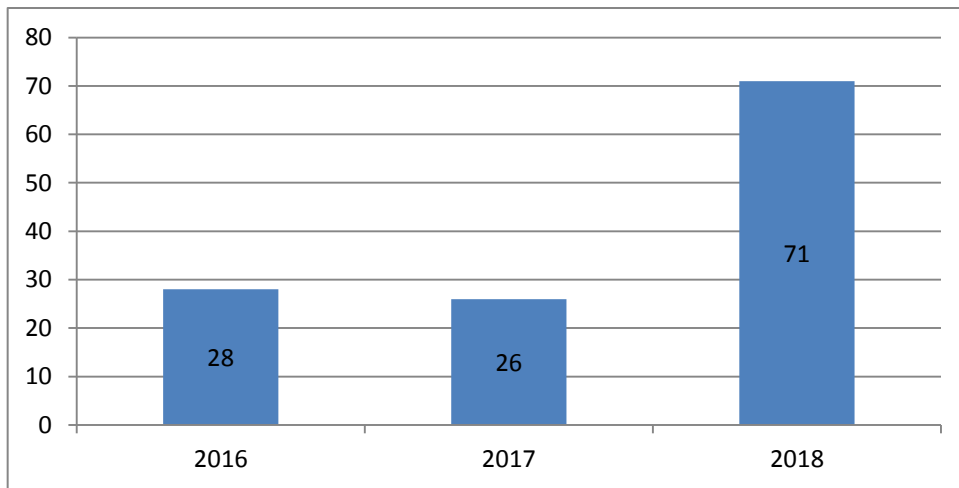
ICD-10 kode	Diagnose	Antall
D 89.9	Uspesifisert tilstand som angår immunsystemet / CINCA	1
E 85.0	Familiær middelhavsfeber	2
E 85.2	Uspesifisert familiær arvelig amyloidose	1
M 86.3	CRMO	1
<b>Totalt</b>		<b>5</b>



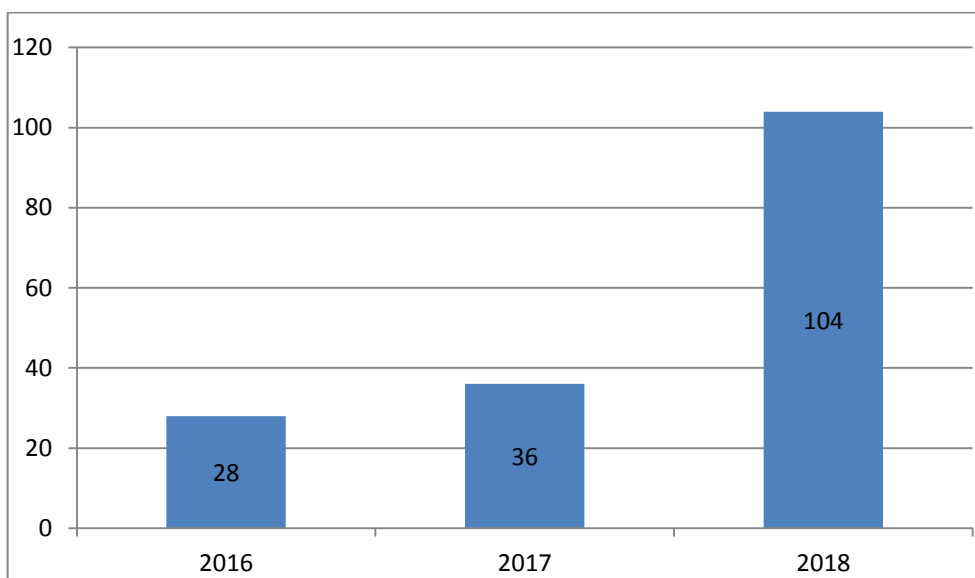
Figur 2: Antall pasienter med hovedregistrering per år (n=220).

For pasientene med JIA varierer kjønnsfordelingen med undergruppene av JIA, men i gruppen som helhet er det 62 % jenter (data på undergrupper ikke vist). Blant pasientene med systemisk bindevevssykdom, primære vaskulitter og autoinnflammatorisk febersyndrom er det 68 % jenter (data på undergrupper ikke vist).

Antall nye pasienter med behandlingsregistrering per år vises i figur 3. Antall behandlingsregistreringer totalt vises i figur 4. Det har blitt utført behandlingsregistrering på 125 av de 220 pasientene som er registrert i NOBAREV. Av disse pasientene har 29% to eller flere behandlingsregistreringer.



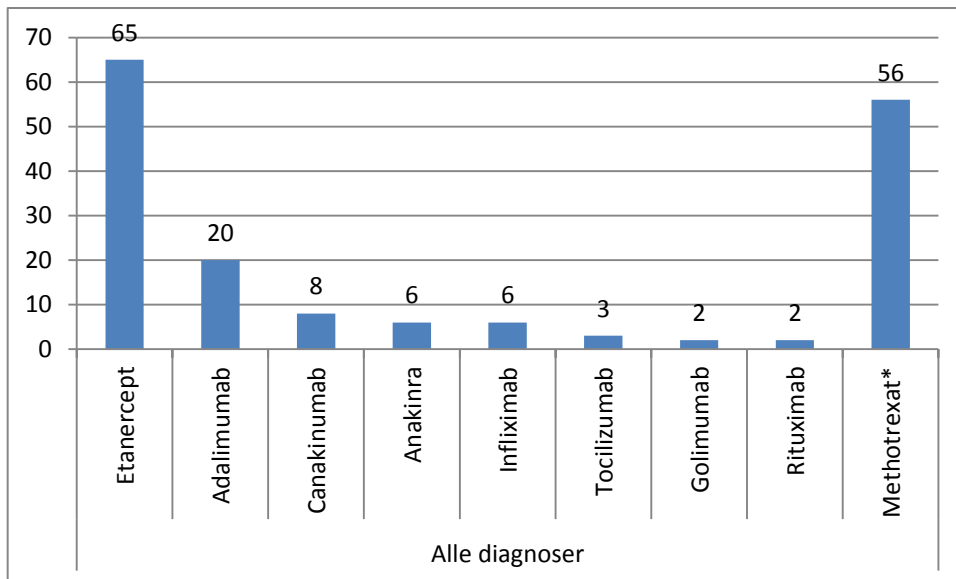
Figur 3: Antall nye pasienter med behandlingsregistrering per år (n=125)



Figur 4: Antall behandlingsregistreringer per år (n=168)

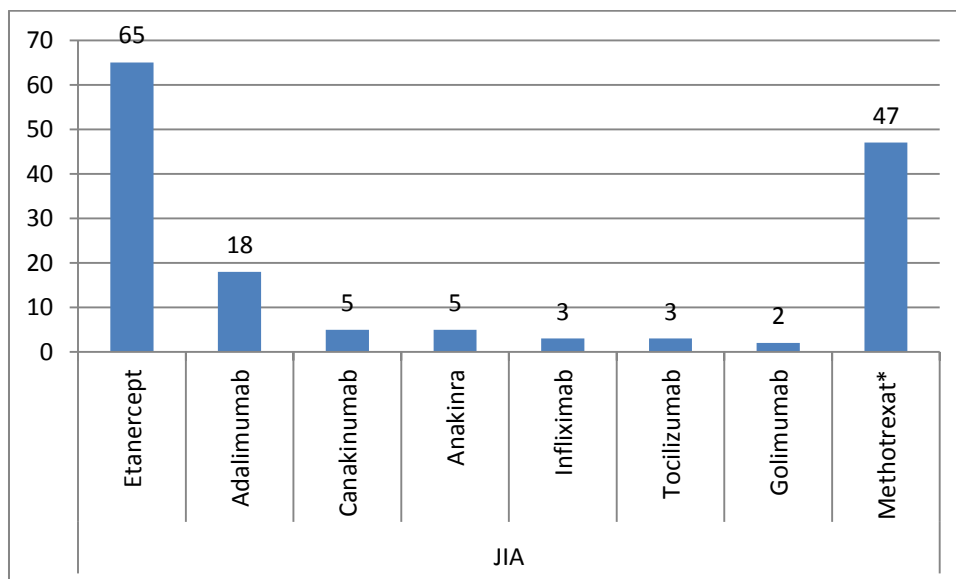
Vi har både pasientrapporterte og legerapporterte behandlingsopplysninger. Medikamentell behandling av pasienter med behandlingsregistrering vises i figur 5-8.





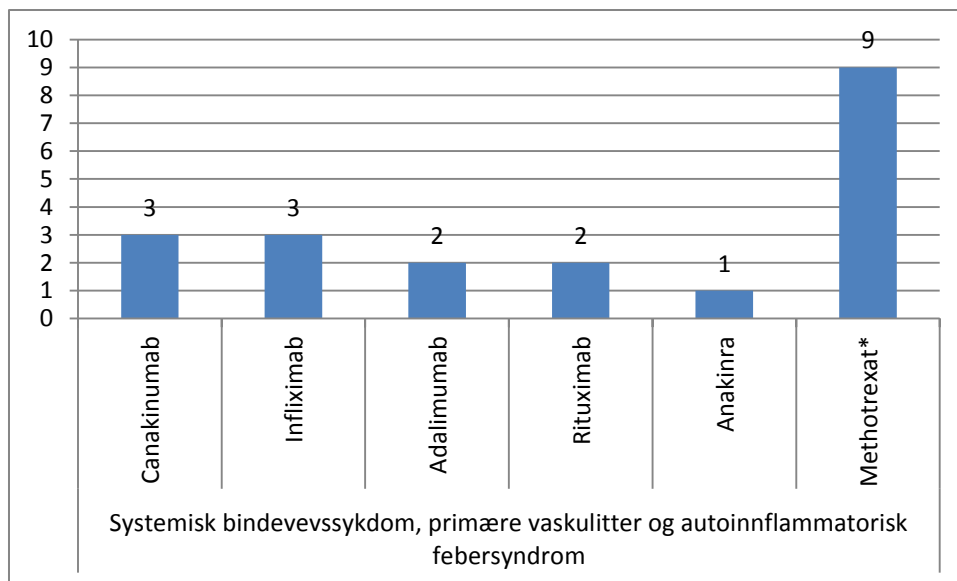
\*Methotrexat uten samtidig bruk av biologisk medikasjon

Figur 5: Bruk av biologiske medikamenter og methotrexat (uavhengig av diagnose) (n=168)



\*Methotrexat uten samtidig bruk av biologisk medikasjon

Figur 6: Bruk av biologisk behandling og methotrexat ved JIA (n=148)

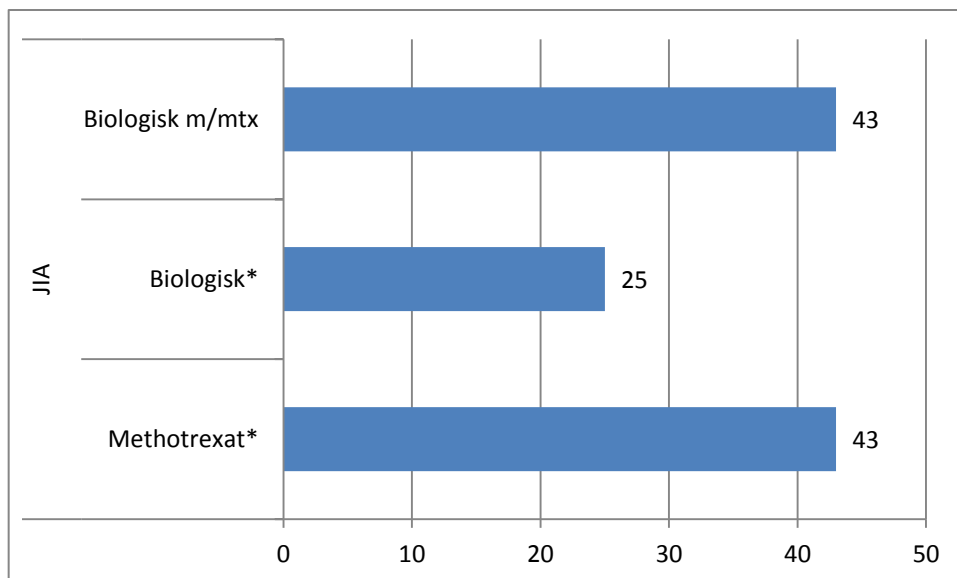


\*Methotrexat uten samtidig bruk av biologisk medikasjon

Figur 7: Bruk av biologisk behandling og methotrexat ved systemisk bindevevssykdom, primære vaskulitter og autoinnflammatorisk febersyndrom (n=20)

Ved inklusjon i registeret er det 22% av JIA pasientene som ikke bruker medisiner, eller kun står på NSAIDs (pasientrapporterte data). Videre rapporterer 64% av JIA pasientene å bruke methotrexat. Av disse bruker 58% methotrexat som injeksjon, 38% som tablett og 4% oppgir at de veksler mellom injeksjon og tablett (data ikke vist).

Av JIA pasientene som bruker biologisk DMARDs eller methotrexat (legerapporterte data) er det 39% som bruker biologisk medisin i kombinasjon med methotrexat, 22% som bruker biologisk medisin uten samtidig bruk av methotrexat og 39% som bruker methotrexat i monoterapi (figur 8).



\*Methotrexat monoterapi (uten samtidig bruk av biologisk medikasjon)

\*Biologisk medikasjon monoterapi (uten samtidig bruk av methotrexat)

Figur 8: Behandling ved JIA – legerapporterte data (n=111)

### Biobank

Av de 220 pasientene som er blitt registrert har 160 pasienter (73 %) avgitt blodprøve til biobanken. Årsaken til differansen mellom antall registrerte og antall prøver skyldes i hovedsak generelle ressursutfordringer. Ved å registrere seg i NOBAREV, samtykker pasientene til at det tas en blodprøve til nedfrysning ved første registrering og ved longitudinelle registreringer. Det er imidlertid mulig å reservere seg mot å ta blodprøve. Det avsettes både serum og EDTA blod av pasientene. Dersom pasienten veier mindre enn 13 kg avsettes det kun serum.

### Bruk av registeret

NOBAREV har kun innsamlet data fra medio 2016. Det er derfor foreløpig et meget begrenset antall publikasjoner, men flere planlagte studier vil benytte data fra registeret (se under).

#### Publikasjoner / Abstract i 2018:

- *Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries* **Arthritis Res Ther.** 2018 Dec 27;20(1):285.

Joost Swart, Gabriella Giancane, Gerd Horneff, Bo Magnusson, Michael Hofer, Ekaterina Alexeeva, Violeta Panaviene, Brigitte Bader-Meunier, Jordi Anton, Susan Nielsen, Fabrizio De Benedetti, Sylvia Kamphuis, Valda Staņēviča, Maria Tracahana, Laura Marinela Ailioaie, Elena Tsitsami, Ariane Klein, Kirsten Minden, Ivan Foeldvari, Johannes Peter Haas, Jens Klotsche, Anna Carin Horne, Alessandro Consolaro, Francesca Bovis, Francesca Bagnasco, Angela Pistorio, Alberto Martini, Nico Wulfraat, Nicolino Ruperto and for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), BiKeR and the board of the Swedish Registry

- *Assessing the clinical relevance and risk minimization of autoantibodies to biologics in Juvenile Idiopathic arthritis (JIA) – Preliminary results.* Abstract PReS 2018

Martina Finetti, Gabriella Giancane, Francesca Bagnasco, Pavla Doležalová, Elena Tsitsami, Maria Trachana, Isabelle Koné-Paut, Despoina Maritsi, Erkan Demirkaya, Giovanni Filocamo, Pierre Quartier, Olga Vougiouka, Rolando Cimaz, Fabrizio De Benedetti, Helga Sanner, Alina Lucica Boteanu, Alma Nunzia Olivieri, Elzbieta Smolewska, Elisabeth Solau Gervais, Maria Cristina Maggio, Valda Stanevicha, Seza Ozen, Michael Hofer, Calin Lazar, Maria Greca Magnolia, Veronica Vargova, Denis Mulleman, Florian Deisenhammer, Marc Pallardy, Xavier Mariette, Laura Carenini, Mariangela Rinaldi, Alberto Martini, Nicolino Ruperto for the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO)

### Pågående studier

*Knyttet til internasjonale registre (i samarbeid med NOBAREV):*

- **Pharmachild** (Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients) (i regi PRINTO) – videre publikasjoner ventes. *Hovedutprøver (PI) for OUS fra 2018: Helga Sanner, før dette Berit Flatø*
- **ABIRISK** (Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the risk of immunization in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients). Pasienter inkludert i NOBAREV og Pharmachild- publikasjoner ventes. *Nasjonal PI: Helga Sanner*

### Studier under planlegging

*Forskningsstudier:*

- MyJiA (Strategies towards personalized medicine in Juvenile Idiopathic arthritis – nasjonal multisenter studie). *Prosjektleder og nasjonal PI: Berit Flatø, mange prosjektmedarbeidere ved OUS, alle regioner deltar*
- Kartlegging av skjelettfunn av MR-helkropp hos barn for å kunne tolke undersøkelser av barn med mulig sykdom. Sammenlikning av funn hos friske barn og barn med kronisk betennelse i skjelettet (CRMO). *Prosjekt leder Lil-Sofie Ording Müller, prosjektmedarbeider: Vibke Lilleby*

- JIA classification project (regi PRINTO) *Nasjonal PI: Marite Rygg, PI for OUS: Helga Sanner*
- I hvilken grad endres fysisk aktivitetsnivå som følge av kondisjonstesting av pasienter med barneleddgikt: *Prosjektleder Helga Sanner. Prosjektmedarbeidere Ulrika Nilsson og Kristine Risum*

*Knyttet til internasjonale registre (i samarbeid med NOBAREV):*

- Euromyositis (myositt barn/voksne), start inklusjon planlegges i 2019. *Nasjonal PI: Helga Sanner*
- Eurofever (autoinflammatoriske sykdommer barn - i regi PRINTO) -, start inklusjon planlegges i 2019. *Nasjonal PI: Ellen Nordal, PI for OUS: Helga Sanner*

*Annen bruk av registeret:*

Registeret ble i 2018 benyttet for å sende ut invitasjon til ungdommer med bindevevsdiagnoser om å delta på ungdomshelg.

### **Utfordringer og videre fremdrift**

Det har vært et økende antall som har reservert seg fra å delta i registeret i 2018, sammenlignet med tidligere år. Det er uklart hva denne økningen skyldes, men vi ser en mulig sammenheng med innføring av de europeiske personvernreglene (GDPR).

I påvente av nasjonal godkjenning fortsetter NOBAREV i en lokal versjon ved OUS. Det planlegges utvidet lokal styringsgruppe, med brukere, i nær framtid. I 2019 pågår det prosesser som vi håper fører til avklaring rundt nasjonal status for NOBAREV. En slik avklaring er viktig i forhold til videre jobb rundt IT-løsning for registeret, samt fortsatt utvikling av kvalitetsindikatorer. Videre fortsetter jobben med organisering og infrastruktur av biobank for NOBAREV.

Oslo universitetssykehus 03.04.19

Overlege PhD Helga Sanner

[helsan@ous-hf.no](mailto:helsan@ous-hf.no)

Registerkonsulent Trude Miljeteig Ingebrigtsen

[tingebri@ous-hf.no](mailto:tingebri@ous-hf.no)