

ÅRSRAPPORT 2015



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

Rådgiver/Registerkoordinator
Torhild Garen
torhild.garen@ous-hf.no

1. INNLEDNING	3
1.1 FORMÅL	3
1.2 HISTORIKK/FINANISERING	3
2. ADMINISTRATIV OG FAGLIG ANSVAR, REFERANSEGRUPPE	4
2.1 ETIKK OG DATASIKKERHET	4
3. AKTIVITETEN I 2015	4
3.1 PRESENTASJON AV PUBLIKASJONER MED BIDRAG FRA NOSVAR OG BIOBANK	4
3.1.1 ANTISYNTETASESYNDROM	4
3.1.2 MYOSITT	4
3.1.3 MCTD	5
3.1.4 SYSTEMISK SKLEROSE	5
3.1.4.1 SYSTEMISK SKLEROSE (EUSTAR)	5
3.1.5 TEMPORAL ARTERITT	6
3.2 DISPUTASER 2015	6
3.2.1 CAND.MED. KAROLINE LERANG (27. APR. 2015)	6
3.2.2 CAND.MED. GERD CECILIE DOBLOUG (29. MAI. 2015)	6
3.4 PÅGÅENDE DOKTORGRADS PROSJEKTER	7
3.4.1 ANTISYNTETASE SYNDROM (ASS).....	7
3.4.2 VASKULITTSYKDOMMER (TAKAYASUS ARTERITT).....	7
3.4.3 NORMCTD	7
3.5 ANDRE PÅGÅENDE PROSJEKTER	8
3.5.1 MORTALITET VED REVMATISK VASKULITT OG SYSTEMISK BINDEVEVSSYKDOM.....	8
3.5.2 TARMFLORA STUDIEN	8
3.5.3 DISSECT STUDIEN	8
3.5.4 BILDEDIAGNOSTIKK VED ANCA-ASSOSIERT VASKULITTER	8
3.5.5 GENETIKK STUDIE PÅ ANCA ASSOSIERT VASKULITT	8
3.5.6 BAL-ANALYSER AV LUNGEPASIENTER.....	8
3.5.7 ARTIKLER TIL REVIEW	9
3.6 PRESENTERTE REGISTERDATA	9
3.6.1 EULAR (THE EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM), ROMA	9
3.6.2 ACR (AMERICAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY), SAN FRANCISCO	10
3.6.3 MYOSITIS 2015, STOCKHOLM (MAI).....	10
3.6.4 ÅRSMØTE-KURS FOR NORSK REVMATOLOGISK FORENING, GARDERMOEN 2015	10
3.7 INTERNT SAMARBEID	11
3.8 INTERNASJONALT SAMARBEID	11
3.8.1 SYSTEMISK SKLEROSE.....	11
3.8.2 TEMPORAL ARTERITT	11
3.8.3 GPA/WEGENERS GRANULOMATOSE.....	11
3.8.4 MYOSITT	11
4. MEDINSIGHT	12
5. REGISTRERENDE AVDELINGER	12
6. PASIENTDATA GENERELT	12
6.1 SKLERODERMI/SYSTEMISK SKLEROSE (SSC).....	16
TABELL 4: ANTALL SSC PASIENTER MED OPPFØLGINGSREGISTRERINGER.....	16
6.2 SYSTEMISK LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)	17
7. BIOBANK	17
7.1 BRUK AV PRØVEMATERIALE I 2015	18
7.2 LAGRING BIOLOGISK MATERIALE VED MYHRENS VERKSTED	18
7.3 E-BIOBANK (SPORINGSVERKTØY)	18
7.4 BIOBANKNETTVERKSMØTE	18
8. UTFORDRINGER I 2015	18
9. MÅL FOR 2016	19

1. Innledning

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.

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

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

Vaskulittsykdommene er også autoimmune tilstander. De består blant annet av temporal arteritt, Takayusus arteritt, granulomatose med polyangiitt (GPA) (tidligere Wegeners granulomatose), Mikroskopisk polyangiitt (MPA), allergisk granulomatose med polyangiitt (EGPA) (tidligere Churg Strauss syndrom), polyarteritis nodosa (PAN) og Behçets syndrom.

Mer detaljert kunnskap om immunsystemets funksjoner har gitt bedret forståelse av sykdomsmekanismene og bidratt til nye medikamentelle behandlingsmetoder. Sykdomsårsakene er imidlertid fortsatt ukjent.

1.1 Formål

NOSVAR (Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulitt register) skal systematisere data over de sjeldne systemiske bindevevssykdommene og vaskulitter, analysere og evaluere resultatene slik at ny kunnskap når pasienter, behandlere og forskere.

NOSVAR skal på grunnlag av pasientenes bidrag legge til rette for samarbeid mellom fagmiljøet og forskere nasjonalt og internasjonalt.

1.2 Historikk/finansiering

Siden 1998 har Revmatologisk seksjon ved OUS, Rikshospitalet (tidligere Oslo Sanitetsforening Revmatismesykehus) 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 2800 inkluderte pasienter. Doktorgrads (PhD)-prosjekter, annen forskning og kvalitetssikringsprosjekter er delvis eller basert på NOSVAR-data og til dels på nasjonalt og internasjonalt samarbeid. I 2015 startet prosessen med å overføre registeret til en elektronisk løsning, Medinsight.

2. Administrativ og faglig ansvar, referansegruppe

Databehandleransvarlig for registeret er Oslo Universitetssykehus HF ved administrerende direktør.

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, dr.med Inge-Margrethe Gilboe (erstattet professor dr.med Jan Tore Gran), overlege dr.med Ragnar Gunnarsson, overlege dr.med Øyvind Palm og registerkoordinator Torhild Garen. Referansegruppen for registeret består av seksjonsleder ved seksjon for revmatologi, OUS, Rikshospitalet og avdelingsoverlegene ved de eksterne avdelinger som deltar i registreringene. Større endringer i registeret diskuteres i styringsgruppen før vedtak fattes.

2.1 Etikk og datasikkerhet

Registeret har siden 1998 hatt godkjenning av Datatilsynet. Fornyet konsesjon er gyldig foreløpig til 2028. 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).

3. Aktiviteten i 2015

Til sammen er NOSVAR-data (pr 2015) brukt i mer enn 30 publikasjoner i internasjonale fagtidsskrift. Interessen for bruk av NOSVAR-data og Biobank til forskning har vært stor også i 2015.

3.1 Presentasjon av publikasjoner med bidrag fra NOSVAR og Biobank

3.1.1 Antisyntetasesyndrom

Andersson H, Sem M, Lund MB, Aaløkken TM, Günther A, Walle-Hansen R, Garen T, Molberg Ø **Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease** Rheumatology (Oxford).(2015)

3.1.2 Myositt

Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, Gran JT, Molberg Ø **Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort** Semin Arthritis Rheum.(2015)

Dobloug GC, Antal EA, Sveberg L, Garen T, Bitter H, Stjärne J, Grøvle L, Gran JT, Molberg Ø. **High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study** Eur J Neurol.(2015)

3.1.3 MCTD

Gunnarsson R, El-Hage F, Aaløkken TM, Reiser S, Lund MB, Garen T, Norwegian MCTD study group, Molberg Ø **Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease** Rheumatology (Oxford).(2015)

Flåm ST, Gunnarsson R, Garen T; Norwegian MCTD Study Group, Lie BA, Molberg Ø. **The HLA profiles of mixed connective tissue disease differ distinctly from the profiles of clinically related connective tissue diseases** Rheumatol.(Oxford).(2015)

3.1.4 Systemisk sklerose

Hoffmann-Vold AM, Gunnarsson R, Garen T, Midtvedt Ø, Molberg Ø. **Performance of the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis (SSc) in large, well-defined cohorts of SSc and mixed connective tissue disease.**J Rheumatol.(2015)

Reiser S, Molberg Ø, Gunnarsson R, Lund MB, Aalokken TM, Aukrust P, Ueland T, Garen T, Brunborg C, Michelsen A, Abraitte A, Hoffmann-Vold AM **Associations between circulating endostatin levels and vascular organ damage in systemic sclerosis and mixed connective tissue disease: an observational study** Arthritis Res.(2015)

Hoffmann-Vold AM, Aaløkken TM, Lund MB, Garen T, Midtvedt Ø, Brunborg C, Gran JT, Molberg Ø **Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis** Arthritis Rheumatol. (2015)

3.1.4.1 Systemisk sklerose (EUSTAR)

A comparison between nailfold capillaroscopy patterns in adulthood in juvenile and adult-onset systemic sclerosis: A EUSTAR exploratory study. Microvasc Res. (2015) EUSTAR co-authors (Ø. Midtvedt medforfatter)

Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. Ann Rheum Dis. (2015) EUSTAR co-authors (Ø. Midtvedt medforfatter)

Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. Ann Rheum Dis. (2015) EUSTAR co-authors (S. Reiser medforfatter)

3.1.5 Temporal arteritt

A large-Scale genetic analysis reveals a strong contribution of HLA class II molecules to giant cell arteritis susceptibility. Cameron D et al Am J Human Genetics; accepted for publication) Am J Hum Genet. (2015) (Ø Molberg og Ø Palm medforfatter)

3.2 Disputaser 2015

3.2.1 Cand.med. Karoline Lerang (27. apr. 2015)

An epidemiological study of Systemic Lupus Erythematosus; Health care, occurrence and mortality. Lege og forsker Karoline Lerang har funnet at forekomsten av Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) er høy hos etniske nordmenn i forhold til hvite raser i andre land, som for eksempel Danmark og England. Det er viktig å forske videre på hva som er årsaken til dette. Spesielt siden viten om en eventuell utløsende miljøfaktor vil kunne redusere forekomst av SLE. Forskningen avdekket ulikheter i behandlingsvalg relatert til doktorens spesialitet. Lerang og medarbeidere etterlyser et tettere samarbeid mellom spesialister som behandler SLE pasienter.

Forskningen viser at de fleste med SLE lever i mange år etter at de har fått påvist sykdommen. Det er likevel for mange som dør i relativt ung alder, før fylte 40 år, av hjerte og karsykdom. Det er derfor viktig å starte forebygging av hjerte-karsykdom når SLE er påvist, spesielt hos yngre mennesker.

Systemisk Lupus Erythematosus er en autoimmun tilstand som betyr at kroppens immunforsvar feilaktig angriper friske celler. Flere typer celler kan påvirkes hos de som har SLE enn ved andre autoimmune sykdommer og plagene vil variere etter hvilke celler som angripes. Sykdommen rammer først og fremst kvinner i fertil alder, men kan forekomme også hos barn og eldre. Denne mangfoldigheten gjør at SLE er en komplisert sykdom å forske på og funnene ved forskningen lett kan feiltolkes. Derfor finnes det få sikre tall på forekomst og dødelighet av sykdommen på verdensbasis. Norsk Statistisk Sentralbyrå har en sikrere og mer fullstendig oversikt over innbyggere, inndelt i alder og etniske grupper, sammenlignet med de fleste land i verden. Derfor har muligheten for å forske på forekomst av SLE i Norge vært bedre enn i de fleste andre land. Lerang og medarbeidere fant at det var grunnlag for å utføre en epidemiologisk studie av SLE i Oslo. Som grunnlag for forskningen ble hele fem forskjellige kilder brukt for å identifisere alle SLE pasienter bosatt i Oslo fra 1999 til 2010.

3.2.2 Cand.med. Gerd Cecilie Dobloug (29. mai. 2015)

Clinical epidemiology of the Idiopathic Inflammatory Myopathies. A population-based study from South-East Norway

Lege og forsker Cecilie Dobloug, viser at pasienter med Dermatomyositt, sammenlignet med friske, har doblet kreft-risiko og tre ganger økt dødelighet. I sin studie, som er den første befolkningsbaserte studien av myositter i Europa, finner hun også at forekomsten av Inklusjonslegememyositt i Norge er syv ganger høyere enn tidligere antatt. Funnene i avhandlingen gir ny og oppdatert kunnskap om myositter og forsterker inntrykket av at denne gruppen sykdommer, selv med nye behandlingsmuligheter, medfører høy grad av sykkelighet og økt dødelighet.

Det er tre typer myositter; Dermatomyositt (DM), Polymyositt (PM) og inklusjonslegeme myositt. Alle tre er kroniske sykdommer som over tid ødelegger skjelettmuskulaturen, særlig i

skuldre og hofter, og gir alvorlig muskelsvakhet. DM og PM rammer også hjerte og lunger, ikke sjelden med livstruende konsekvenser. Årsaken til sykdommene er ukjent, men en tror at DM og PM trigges av miljømessige faktorer i genetisk predisponerte individer.

I sin avhandling; Clinical epidemiology of the Idiopathic Inflammatory Myopathies; A population-based study from South-east Norway, har Cecilie Dobloug og hennes medarbeidere utført en omfattende data-innsamling fra alle sykehus i Sør-Øst Norge over en 10 års periode. Studiene som inngår i avhandlingen viser hvor mange pasienter i Sør-Øst Norge som har fått påvist myositt i tidsrommet 2003-2012 og gir en detaljert oversikt over pasientenes kliniske kjennetegn, laboratorieprøver, røntgenfunn, kreftforekomst og dødelighet.

3.4 Pågående doktorgrads prosjekter

3.4.1 Antisyntetase syndrom (ASS)

Prosjektleder: Helena Andersson, overlege ved Seksjon for revmatologi siden 2006, stipendiat fra des 2013

Prosjekt-tittel; "Clinical characteristics and outcome in the Antisyntetase syndrom" (ASS). Utføres som en tverrsnittsstudie med pasienter og friske kontroller, startet opp i 2011. ASS-kohorten (1994-2013) med 108 pas er en av de største single-center kohorter i verden. Prosjektet søker spesielt svar på graden av lunge, hjerte og muskelaffeksjon ved ASS og prognostiske faktorer relatert til dette.

Samtlige pasienter som inngår i undersøkelsen er registrert i NOSVAR. I tillegg er der sendt serum og EDTA -blod for serologiske og genetiske analyser til MYONET, et internasjonalt myositt-nettverk.

3.4.2 Vaskulittsykdommer (Takayasu arteritt)

Prosjektleder: Birgir Mar Gudbrandsson, lege i spesialisering ved Seksjon for revmatologi siden 2007. Takayasu arteritt (TA) i Norge (TANOR-studien): En epidemiologisk og klinisk studie av pasienter i Helseregion Sør-Øst i perioden 1999-2012.

Prosjektomtale

Takayasu arteritt (TA) er en arteriebetennelse som oftest angriper unge kvinner.

Sykdommen er meget sjelden og medfører forsnevring i store pulsårer eller tetter disse helt og kan gi livstruende komplikasjoner. Studien bygger på data fra NOSVAR . Pr desember 2015 er 78 pasienter inkludert TA har kun vært beskrevet en gang før i Norge (case studie på 6 pasienter). For å øke kunnskapen om denne sykdommen gjennomføres en systematisk kartlegging av TA's forekomst, manifestasjoner, utbredelse og behandling, samt sykdommens virkning på arbeidsevne, livskvalitet, prognose og overlevelse. PRIMÆRE MÅL
1. Estimere prevalens og insidens av TA i Helseregion Sør-Øst. 2. Kartlegge sykdomsutbredelse og forløp ved TA i ulike etniske grupper i Norge. 3. Evaluere nytten av PET/CT i diagnostikk og oppfølging av TA. 4. Vurdere svangerskap ved TA.

3.4.3 NorMCTD

Prosjektleder Silje Reister, lege i spesialisering ved Seksjon for revmatologi ved
Prosjektet med tittel: "Biomarkører og prediktorer av sykdomsprogresjon hos pasienter med MCTD"

Prosjektomtale: Prosjektet er et doktorgradsprosjekt der man ønsker å kartlegge lunge- og hjertesykdom ved MCTD, samt finne biomarkører for progresjon av hjerte- og lungesykdom. Prosjektet er oppfølgeren til PAHNOR1 studie (147 pasienter inkludert i perioden 2005-2008), som også benyttet NOSVAR registeret. NOSVAR registerets biobank med EDTA blod og serum skal benyttes for genetiske (HLA) og serologiske undersøkelser. Både PAHNOR1 og NorMCTD er landsomfattende undersøkelser.

3.5 Andre pågående prosjekter

3.5.1 Mortalitet ved revmatisk vaskulitt og systemisk bindevevssykdom.

Dødelighet ved revmatisk vaskulitt og systemisk bindevevssykdom.

Prosjektleder: Øyvind Palm. Formålet med prosjektet er å undersøke dødelighet og dødsårsaker ved de forskjellige sykdommer i NOSVAR. Dette skal undersøkes ved datakobling mellom registrene NOSVAR, Folkeregisteret og Dødsårsaksregisteret. Prosjektmidler er innvilget fra Norsk Revmatikerforbund. Prosjektet er godkjent av REK i 2013.

3.5.2 Tarmflora studien

Hovedmålet er å bidra til tidlig, målrettet og effektiv utredning og behandling av pasienter med Systemisk sklerose. Vi ønsker er å undersøke om tarmfloraen ved Systemisk sklerose er forstyrret og hvilke klinisk betydning en slik forstyrrelse kan ha. 17 alikvoter av feces ble sendt til University of Los Angeles for analyse.

3.5.3 Dissect studien

Dissect-studien er et Astra Zeneca (AZ)-Scilifelab-nordisk myositt samarbeidsprosjekt under ledelse av Professor Lars Rönnblom ved universitetet i Uppsala. Prosjektkoordinator er Johanna Sandling. DNA fra 155 myositt-pasienter fra NOSVAR biobanken er inkludert. Materialet ble sendt til Uppsala i jan 2015. Prosjektet er godkjent av REK i 2015.

3.5.4 Bildediagnostikk ved ANCA-assosiert vaskulitter

ANCA assosiert vaskulitter (AAV) er en sjelden gruppe sykdommer, karakterisert av nekrotiserende inflammasjon små kar. I blodprøver foreligger oftest en spesielt 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 i evaluering av sykdomsaktivitet enn tidligere antatt. I tillegg vil en se på radiologisk ressursbruk og stråledose hos den enkelte pasient og korrelere det med pasientens sykdomsaktivitet. Prosjektleder er Sigrun Skaar Holme (Radiologisk avdeling) og prosjektmedarbeidere fra seksjon for revmatologi er Øyvind Molberg og Karin Killian.

3.5.5 Genetikk studie på ANCA assosiert vaskulitt

"Identifisering och funktionella studier av genetiska riskfaktorer för ANCAassocierade vaskuliter".

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 ved Oslo Universitetssykehus. Det ble i januar 2015 sendt 155 prøver fra Biobanken som i løpet av året er analysert ved DNA-sekvensering.

3.5.6 BAL-analyser av lungepasienter med IPF og revma-pasienter (fra NOSVAR) med CTD-assosiert ILD.

3.5.7 Artikler til review

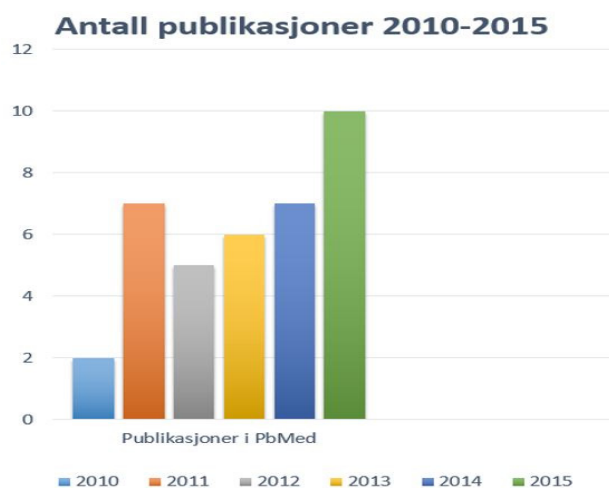
Takayasu arteritis in Norway; disease prevalence and clinical characteristics

Birgir Gudbrandsson, Øyvind Molberg, Torhild Garen, Øyvind Palm

Pulmonary Involvement in the Anti-Synthetase Syndrome; A Comparative Cross-sectional Study. Helena Andersson, Trond Mogens Aaløkken, Anne Günther, Georg Karl Mynarek, Torhild Garen, May Brit Lund, Øyvind Molberg

High level of chemokine CCL18 is associated with pulmonary function deterioration, lung fibrosis progression and reduced survival in Systemic sclerosis, Hoffmann-Vold, Anna-Maria; Heiervang Tennøe, Anders; Garen, Torhild; Midtvedt, Øyvind; Abraitte, Aurelija; Aalokken, Trond Mogens; Lund, May Brit; Brunborg, Cathrine; Aukrust, Pål; Ueland, Thor; Molberg, Øyvind

Endostatin is higher and associated with pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. Øyvind Palm, Thor Ueland, Torhild Garen; Annika E. Michelsen, Silje Reiser, Pål Aukrust, Trond Mogens Aaløkken, Øyvind Molberg



3.6 Presenterte registerdata

3.6.1 EULAR (The European League Against Rheumatism), Roma

A CROSS-SECTIONAL CASE-CONTROL STUDY OF PULMONARY FUNCTION IN THE ANTI-SYNTHETASE SYNDROME H. Andersson¹, M.B. Lund², H.G. Sørhøy³, T. Garen³, Ø.

Molberg¹. ¹Department of Rheumatology, Institute of Clinical Medicine; ²Department of Respiratory Medicine; ³Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

LONG-TERM OUTCOME OF PULMONARY FUNCTION IN THE ANTI-SYNTHETASE

SYNDROME H. Andersson¹, M.B. Lund², T. Garen³, Ø. Molberg¹. ¹Department of Rheumatology, Institute of Clinical Medicine; ²Department of Respiratory Medicine; ³Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

3.6.2 ACR (American Congress of Rheumatology), San Francisco

Assessment of NT-Pro BNP As a Potential Marker for Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: Data from a Large, Prospective and Unselected Patient Cohort A.-

M. Hoffmann-Vold, Ø.Midtvedt, T.Garen, M.B.Lund, A.Andreassen, Øyvind Molberg, Oslo University Hospital, Norway

Correlations between Muscle-MRI, Muscle strength and Creatine kinase levels in The Anti-synthetase Syndrome; A Comparative Cross-sectional Study

Helena Andersson^{1,2}, Eva Kirkhus³, Else Merckoll³, Ragnhild Walle-Hansen⁴, Øyvind Molberg^{1,2}¹Department of Rheumatology, ²Institute of Clinical Medicine, ³Department of Radiology, ⁴Department of Orthopaedic Surgery, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

Screening for Pulmonary Hypertension in the Anti-Synthetase Syndrome; Utility of Four Different Screening Approaches

Helena Andersson¹, Ivar Sjaastad², Thomas Schwartz², Torhild Garen³, T. Mogens Aalokken⁴ and Øyvind Molberg¹¹Department of Rheumatology, Institute of Clinical Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ²Institute for Experimental Medical Research, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ³Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ⁴Department of Radiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

3.6.3 Myositis 2015, Stockholm (mai)

Cancer Risk Across a Complete and Unselective Idiopathic Inflammatory Myopathy Cohort from South-East Norway.

Cecilie Dobloug¹, Torhild Garen¹, Cathrine Brunborg³, Øyvind Molberg^{1,2}
¹ Dept. of Rheumatology, Oslo University Hospital (OUH), Oslo, Norway, ² Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway. ³Oslo Centre for Biostatistics and Epidemiology, Research Support Services, Oslo University Hospital, Norway

3.6.4 Årsmøte-kurs for Norsk Revmatologisk Forening, Gardermoen 2015

Norsk Systemisk Bindevevssykdom og Vaskulitt Register (NOSVAR). Status 2015, Øyvind Palm

3.7 Internt samarbeid

Felles prosjekter med Immunologisk institutt og Institutt for indremedisinsk forskning er etablert for å avdekke sykdomsmekanismer. Felles manuskripter med avdelingene for lungesykdommer, nyresykdommer, hjertesykdommer, immunologi, fysioterapi, patologi og radiologi er publisert.

Samarbeidsprosjekt med Odontologisk fakultet, Universitetet i Oslo: "Sjögrens syndrom, kliniske aspekter og biomarkører". Dette er et kombinert Sjögrens - og oppbygging av Munntørrhetklinikken-prosjekt der det skal utføres omfattende odontologiske og oftalmologiske undersøkelser av pasientene fra NOSVAR, Rikshospitalet, dels for at de skal kunne inngå i det skandinaviske Sjögren-registeret og dels for å kunne sammenholde symptomer og funn fra øyne og munn hos Sjögren-pasienter

3.8 Internasjonalt samarbeid

3.8.1 Systemisk sklerose

-Genetikk (kartlegging av arvelige faktorer som disponerer for sykdommen). Systemisk sklerose: Genetiske disposisjoner for systemisk sklerose og for vaskulitter undersøkes i samarbeid med forskergruppen til professor Javier Martin og Spanish Scleroderma Group i Spania.

-Systemisk sklerose inngår til dels 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 2015 bidro Revmatologisk seksjon og NOSVAR til forskningsresultater publisert i form av fem manuskripter i *Annals of Rheumatic Diseases* som regnes som verdens beste tidsskrift for revmatologi.

-Samarbeid om biomarkører og lungeaffeksjon ved Institute Cochin, Paris, Yannick Allanore

3.8.2 Temporal arteritt

Genetiske disposisjoner utredes i samarbeid med forskergruppen omkring Miguel A Gonzalez-Gay, Santander i Spania.

3.8.3 GPA/Wegeners granulomatose

Genetiske studier på ANCA assosiert vaskulitt: "Identifisering och funktionella studier av genetiska riskfaktorer för ANCA-associerade vaskuliter".

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.

3.8.4 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/>). Helena Andersson har gjort e-registreringer av 100 pasienter til registeret i 2014. En er registrert i 2015

4. Medinsight

Medinsight er et verktøy som kan imøtekomme det stadig økende kravet til dokumentasjon av resultat og kvalitet for diagnostikk og behandling. Alle medisinske registre i Medinsight lagres i et standardisert format (SQL server) med samme rutiner for back-up av dataene som andre pasientrettede systemer i sykehusnettet. Dette gjør at lagring av sensitiv pasientinformasjon blir gjort på en trygg måte.

Omlegging av NOSVAR til elektronisk form i MedInsight ble kostnad beregnet til kr 131.950. Anbudet ble godkjent på avdeling- og klinikknivå høsten 2014. Kostnadene ble godkjent budsjettet i 2015. Til stede på første møte den 25.04.2014 var representanter fra Revmatologisk avdeling, klinikkleder Jorunn Hagen Rønsen, Erling Sætre Hansen og to programmerere fra Institutt for kreftgenetikk og Institutt for kreftgenetikk og informatikk. Oppstart med programmering startet juli 2015. Øyvind Palm og Torhild Garen har deltatt aktivt med omleggingen i samarbeid med programmerer PengPeng Ni. I oktober 2015 ble testversjonen lagt ut for prøving og kontroll. Utfordringene har blitt løst på en måte som har tilfredsstilt våre behov.

5. Registrerende avdelinger

I alt 16 avdelinger fikk i 1998 invitasjon til å delta i NOSVAR registeret. Fire av disse ønsket ikke å være med. Figur 1 viser registreringer fordelt på helseforetak basert på pasientenes hjemstedskommune. En ny elektronisk registreringsløsning har latt vente på seg, noe som er årsaken til at OUS, Rikshospitalet har vært alene om registreringene siden 2008. Det arbeides imidlertid målrettet for at registeret skal bidra til tettere samarbeid mellom de faglige miljøene på sikt.

6. Pasientdata generelt

Totalt 2860 pasienter er registrert siden 1999. Pasientenes gjennomsnittlige alder ved sykdomsdebut er 43 år (2 -93), alder ved inklusjon 51 år (16 -93) og 80 % er kvinner.

I 2015 inkluderte Revmatologisk seksjon ved OUS, Rikshospitalet 104 nye pasienter i registeret. Oversikt over antall registreringer per diagnose er vist i tabell 1 og 2. I perioden 1999 –31.12.2015 døde 424 av de inkluderte pasienter (15 %), (gjennomsnittlig alder ved død var 68 år (23-97), herav døde 66 i 2015 (Figur 1)

Eksterne avdelinger har ikke deltatt i registreringer i 2015. De største diagnosegruppene er SLE (676), Sjøgren (490), Sklerodermi (469), Myositt inklusiv antisynthetisesyndrom (336) og MCTD (152), Temporal arteritt (150), Wegeners granulomatose/GPA (146) og Takayasu arteritt (131). Amyloidose ble i 2015 ekskludert fra registeret. Gjennomgang av M31.9 og M35.9 diagnoser i forbindelse med overgang til Medinsight har ført til endret antall per diagnose. Det ble i 2015 gjort 118 oppfølgingsregistreringer i den longitudinelle kvalitetsstudien på SSc pasienter (Tabell 4)

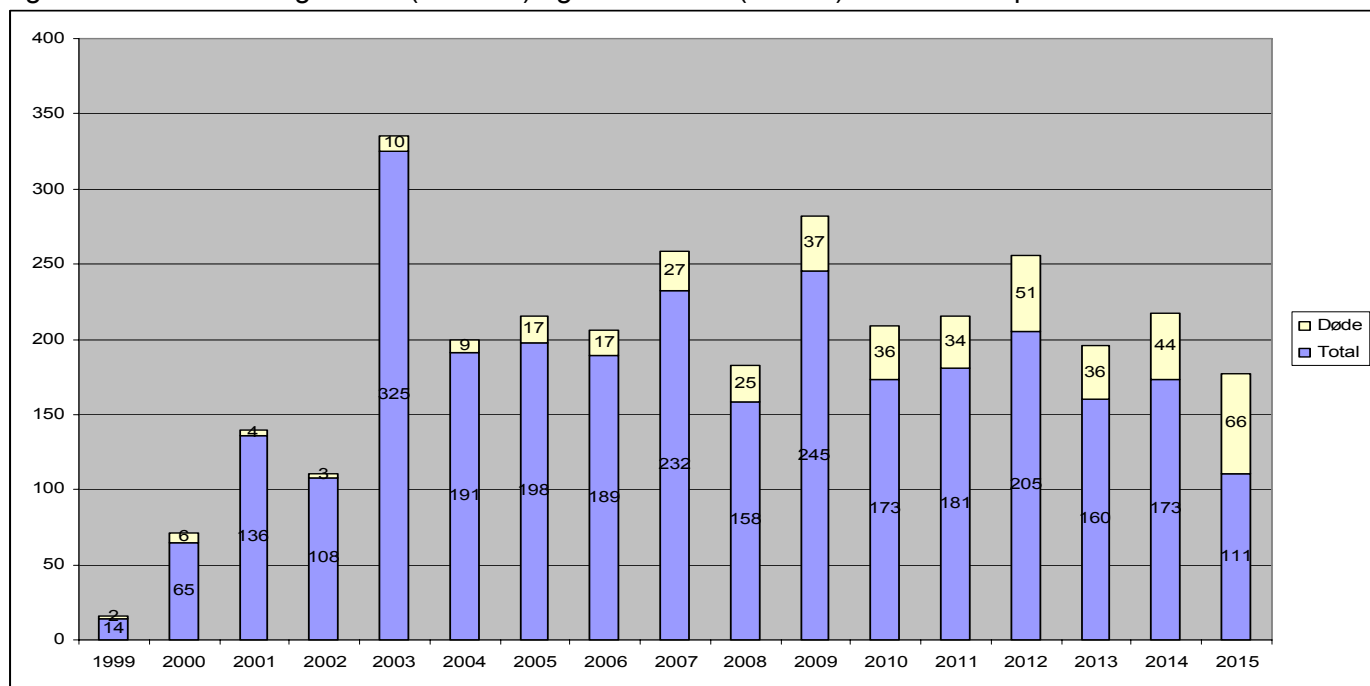
Tabell 1: Antall registrerte bindevevssykdommer i perioden 1999 – til 31.12.2015

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Totalt
D68.8	Antifosfolipidsyndrom					7	1	1	1	5		1		1	6		1		24
D69.0	Henoch-Scönlein purpura												1					1	2
M06.1	Adult Stills sykdom													3	3	2	2		10
M32.0	Legemiddelutløst SLE			1		1	1		1	1		1			1				7
M32.1	SLE med aff av nærmere bestemt organ		5	7	3	18	16	6	4	15	8	4	5	15	12	8	7	5	138
M32.8	Andre spesifiserte former for SLE		5	4	4	23	5	8	3	2	6		3	4	7	2	5	6	87
M32.9	Uspesifisert SLE	3	15	46	23	87	46	43	38	41	29	34	13	18	10	5	9	5	465
M33.0	Juvenil dermatomyositt				1	1				2	1	1		1			4	2	13
M33.1	Annen dermatomyositt				1	1	5	2	2	4	4	1	6	7	4	5	6	3	51
M33.2	Polymyositt	2	4	3	5	15	7	8	6	6	3	6	1	3	3	4	2	1	79
M33.9	Uspesifisert dermatomyositt		1	1		2		2	1	4	4	2	1			1	1		20
M35.8	Antisyntetase syndrom			4	2	5	4	6	3	5	1	5	11	9	15	14	10	7	101
M34.0	Progressiv systemisk sklerose (diffus form)	3	2	6	1	6	11	12	3	9	12	9	8	5	9	9	6	6	117
M34.1	CREST-syndrom	2	1	5	2	9	12	19	24	24	21	42	28	24	32	26	25	18	314
M34.8	Andre spesifiserte former for syst. sklerose	1		4			6	1			2	5	3		1	2	3		28
M34.9	Uspesifisert systemisk sklerose		2	2	2	2	1		8	3	4	5				3	1		33
M35.0	Sjøgrens syndrom	1	19	41	40	95	38	43	41	44	20	40	9	29	23	1	10	11	505
M35.1	MCTD	2	6	2	10	27	11	7	12	12	8	12	11	5	7	6	14	2	155
M35.2	Behçets sykdom				1	2	4	9	3	9	3	8	2	4	6	8	5	1	65
M35.4	Diffus eosinofil fasciitt					2	2	1	3		2	1	3	3	6	3	2	3	31
M35.5	Multifokal fibrosklerose (IgG4)								1							4	7	5	17
M35.6	Weber-Christian pannikulitt					1						1	2						4
M60.8	Antifosfolipidsyndrom					3	3	4	4	5		4	3	2	1	2	5	3	39
M94.1	Relapsing Polychondritis												2	3	2	2	1	2	12

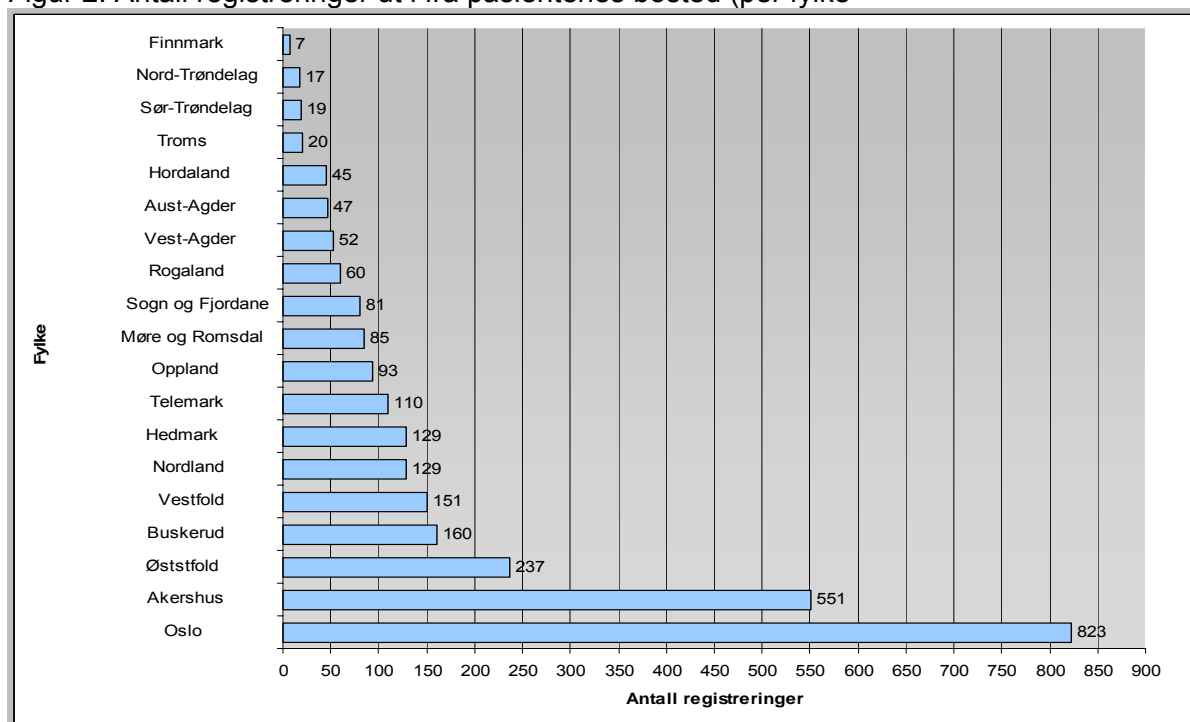
Tabell 2: Antall registrerte systemiske vaskulitter i perioden 1999 –til 31.12.2015

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Totalt
M30.0	Polyarteritis nodosa		1	1	1	2			1		1	3	2	3		1			16
M30.1	Churg-Strauss' sykdom (EGPA)			2	1	2	2	3	2	1		2	3	1	3	1	7	3	33
M31.3	Wegeners granulomatose (GPA)		1	2	5	5	6	8	6	14	7	23	19	10	14	12	17	10	159
M31.4	Aortabuesyndrom [Takayasu sykdom]		2	1	2	7	8	5	5	6	10	12	14	13	18	18	10	5	136
M31.5	Kjempecellearteritt med <i>polymyalgia rheumat.</i>				1	1	1	8	10	14	7	8	14	3	7	7	3	1	85
M31.6	Annen kjempecellearteritt						1	1	6	4	4	10	6	12	11	10	7	6	78
M31.7	Mikroskopisk polyangiitt(MPA)			3							1	2	2	2	3	4	3	4	24
M31.8	Cocan`syndrom				1	1		1	1	1		3	1	1	1				11

Figur 1: Totalt antall registrerte (N=2860) og herav døde (N=424) i NOSVAR i perioden 1999 -31.12.2015



Figur 2: Antall registreringer ut i fra pasientenes bosted (per fylke)



6.1 Sklerodermi/Systemisk sklerose (SSc)

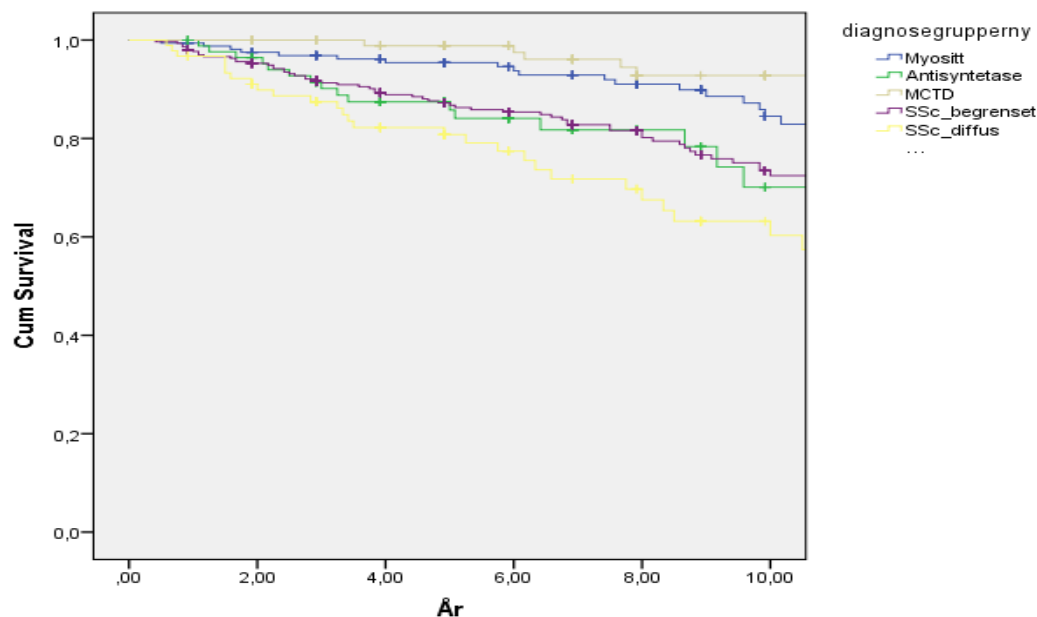
Systemisk sklerose (sklerodermi) gir hudskader og ofte skade på lunger, nyrer, mage-tarmsystemet og hjertet. Økt trykk i lungekretsløpet er en alvorlig komplikasjon. Behandling med bosentan, sildenafil eller tilsvarende preparater bedrer både overlevelse og livskvalitet (Denton C, Pope JE, 2008). Forekomsten, som til dels er basert på NOSVAR data, tilsier at ca 500 pasienter i Norge har SSc (ref Hoffmann-Vold AM, Rheumatology, 2012).

Totalt er det registrert 464 pasienter med SSc hvorav 24 nye i 2015 (Tabell 4). SSc er den eneste diagnosegruppen i registeret som i 2015 er fulgt opp med årlige registreringer. Den utvidede registreringen er en longitudinell kvalitetsstudie som er omtalt i årsrapporten for 2011 (<http://nosvar.no/arsmelding-2012-2/>).

Tabell 4: Antall SSc pasienter med oppfølgingsregistreringer

År/Visitt	0	1	2	3	4	5	6	7	Total
2008	193	2							195
2009	65	37							102
2010	37	81	13						131
2011	30	55	65	7					157
2012	41	38	58	53	2				192
2013	40	30	38	52	35	1			196
2014	34	39	27	33	58	27	1		219
2015	24	20	27	14	17	33	5	1	141
Total	464	302	228	159	112	61	6	1	1333

Figur 2. Overlevelse av pasienter med SSc diffus- og begrenset form, sammenlignet med MCTD, Myositt og Antisyntetasesyndrom



Kaplan –Meier analyse på registerdata i perioden 01.01.1999 -31.12.2015 viser en 10-års overlevelse på 60 % og 76 % hos pasienter med systemisk sklerose, henholdsvis diffus og begrenset form. Til sammenligning viser NOSVAR-data at MCTD, Myositt og Antisyntetasesyndrom en 10-års overlevelse på henholdsvis 93 %, 83% og 70%.

6.2 Systemisk lupus erythematosus (SLE)

Det har vært ønskelig å gjøre en longitudinell kvalitetssudie på SLE. På grunn av kapasitetsproblemer er vedtak fra 2012 om utvidet registrering og oppfølging av SLE-pasienter fra Oslo/Akershus ikke iverksatt i 2015. Nytt vedtak om oppstart av oppfølging er gjort i forbindelse med ny registreringsplattform (Medinsight).

7. Biobank

Revmatologisk avdeling ved Rikshospitalet opprettet i 2005 biobank (nr.276-2005 183558.xml) tilknyttet registeret. Hensikten var forskning og kvalitetssikringsprosjekter. Pasientene får ihht forskriftene skriftlig informasjon og gir skriftlig samtykke til innsamling, oppbevaring og analyse av blodprøver. 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.

I 2015 er det avsatt 132 blodprøver. I tillegg til 1 glass EDTA og serum per pasient ble det fra september 2015 avsatt 1 glass plasma per pasient. Serum og plasma fordeles i 3 rør hver. Ved behov tas nye prøver for påfyll i Biobanken.

7.1 Bruk av prøvemateriale i 2015

ANCA-vaskulitter: 140 EDTA prøver sendt til universitetet i Uppsala, Sverige i forbindelse med samarbeidsprosjekt, jfr.pkt 3.8.3

Systemisk sklerose: Uttak av 102 serum x 2 (to tidspunkt på samme pasient) fra replikasjonsstudien og biomarkørprosjektet i 2014 for analyse på CCL21 og CCL18.

Systemisk sklerose: Serumprøver (248) fra replikasjonsstudien, biomarkørstudien + nye serumprøver sendt til Institute Cochin ,PARIS.

7.2 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. Ny Thermo Forma ultrafryser og stativ ble kjøpt fra HOUM til

kr.99480,- Avdelingen belastes for en årlig lisens på ca. kr. 17 000. I april 2015 ble 17 racks fra ulike prosjekter pr sendt Myhrens for langtidslagring.

7.3 E-biobank (sporingsverktøy)

eBiobank er et web-basert elektronisk verktøy som holder orden på viktig informasjon om prøvene i forskningsbiobanker. Systemet er nå tatt i bruk i OUS. eBiobank er en regional anskaffelse i Helse Sør-Øst og vil bidra til en nødvendig effektivisering og bedre håndtering av humant biologisk materiale for forskning. eBiobank er et lisensbasert verktøy. Lisensen vil ha en årlig pris på 18.000,- NOK.

OUS har installert eBiobank på sykehusnett og opplæring er i gang. Etter hvert vil nye forskningsgrupper få mulighet til å bruke eBiobank. Seksjon for revmatologi har ønske om å benytte seg av eBiobank som er kompatibelt med vår nye database og registerverktøy, Medinsight.

7.4 Biobanknettverksmøte

Registerkoordinator har i 2015 deltatt på to nettverksmøter i regi av Avdeling for Forskningsadministrasjon og Biobank (27.mai og 7.desember). Informasjon vedrørende eBiobank, utsending av prøvemateriale til utlandet og generell registerstøtte er tema som er tatt opp på møtene.

8. utfordringer i 2015

Femten år med registreringer har ført til nasjonal- og internasjonal forskning med høy kvalitet innen systemiske bindevevssykdommer og vaskulitt og to PhD disputaser, delvis basert på NOSVAR data, ble avholdt i 2015.

Den høye registeraktiviteten har i 2015 medført resursmessige utfordringer i håndteringen av stadig større datamengder i interne og eksterne samarbeidsprosjekt. Også i 2015 er større uttak og tilbakeføring av biobankmateriale gjennomført ved hjelp av sporing fra en enkel

Access databaseløsning. Som en midlertidig løsning er biobankdata implementert i Medinsight. Dette i påvente av det nye standardiserte sporingsverktøyet eBiobank som vil oppfylle de krav som stilles til innhold, rapportering, sikkerhet og drift både på register og biobank.

9. Mål for 2016

- Registreringer: Innarbeide gode rutiner for bruk av Medinsight
- Rapporter: Innarbeide gode rapporteringsrutiner basert på Medinsights rapporteringssystem.
- Samarbeid: Legge til rette for samarbeidsprosjekter i inn- og utland
- Biobank: Implementere eBiobank i NOSVAR, anskaffelse av skanner og etikettemaskin for lagring av biologisk materiale. Bedre og meir standardiserte rutiner for tapping, prosessering og nedfrysing av blodprøver.

Aktuelle nettadresser:

<http://nosvar.no/>

http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss_/avdelinger_/voksenrevmatologi_

<http://ous-research.no/rheumatology/>