



# NOBAREV med biobank

---

*Norsk register for barnerevmatologi*

## ÅRSRAPPORT 2019

## **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, Berit Flatø (OUS), Marite Rygg (StOlav), Ellen Nordal (UNN) og Karin Tylleskjær (Haukeland) har deltatt i utviklingen av registeret. Fra 2018 er det etablert en 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.
- Pågående utredning om finansiering av administrativ drift av nasjonale kvalitetsregistre.
- Det pågår også et nasjonalt arbeid vedrørende klyngestruktur av nasjonale kvalitetsregistre. I 2019 startet en prosess med det nasjonale revma-miljøet i samarbeid

med det nasjonale servicemiljøet for medisinske kvalitetsregistre for å innlemme NOBAREV i en «revmatologisk klynge» .

### 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 Ingebrigtsen (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 barnet fyller 16 år vil det bli forespurt om å samtykke selv. Ungdom ≥ 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.

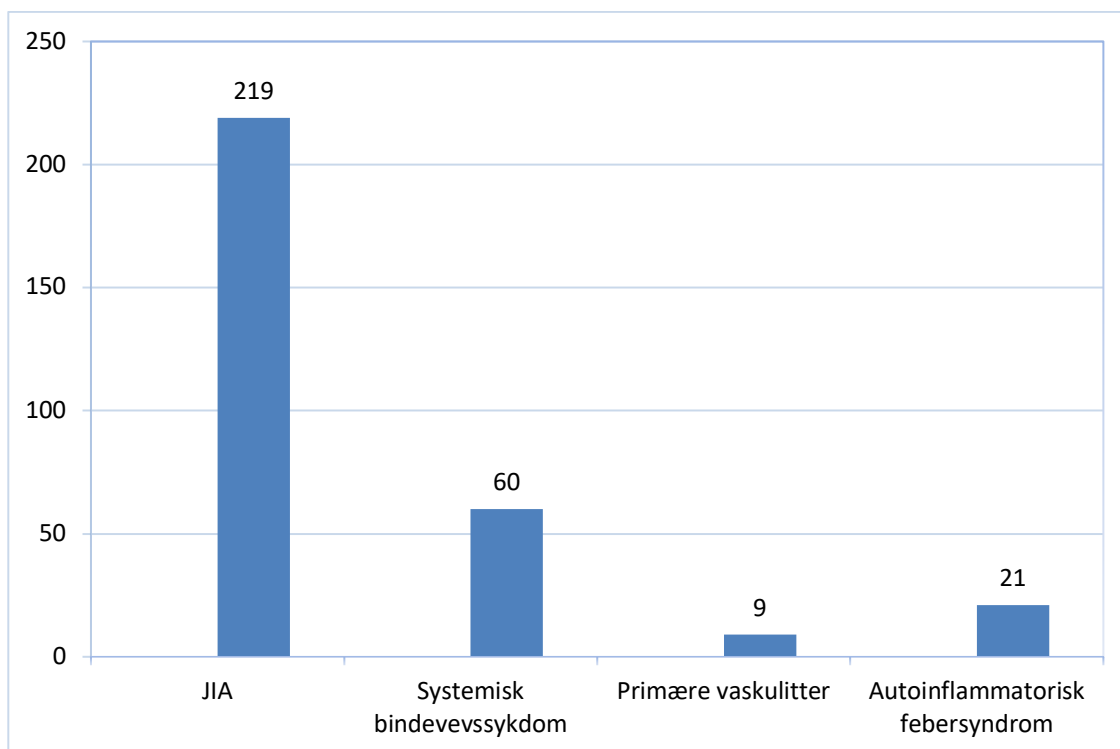
Til registrering ved behandling benyttes følgende dokumenter:

- 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 31.12.19 har totalt 309 pasienter blitt registrert med en hovedregistrering. 219 pasienter (71 %) har juvenil idiopatisk artritt (JIA) diagnose (Figur 1 og Tabell 1). 90 pasienter (29 %) har systemisk bindevevssykdom, primær vaskulitter eller autoinflammatorisk febersyndrom (Tabell 2- 4). Median varighet fra diagnose til inklusjon i registeret er 8 måneder (IQR 3-19). Median varighet fra symptomdebut til diagnose er 4 måneder (IQR 2-11). Gjennomsnittlig alder ved inklusjon er 11 år (SD 4,9), Antall pasienter med hovedregistrering per år vises i Figur 2. Antall registrerte som har blitt diagnostisert per år vises i Figur 3 og 4.



Figur 1: Antall registrerte pasienter inndelt etter sykdomsgruppe (n= 309).

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

ICD-10 kode	Diagnose	Antall	%
M 8.0	Juvenil reumatoid artritt	13	6
M 8.1	Juvenil ankyloserende spondylitt	22	10
M 8.2	Juvenil artritt med systemisk opprinnelse	9	4
M 8.3	Juvenil polyartritt (seronegativ)	38	17
M 8.4	Pauciartikulær juvenil artritt	116	53
M 8.8	Annen spesifisert juvenil artritt	5	2
M 8.9	Uspesifisert juvenil artritt	6	3
M 9.0	Juvenil artritt ved psoriasis	10	5
<b>Totalt</b>		<b>219</b>	<b>100</b>

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

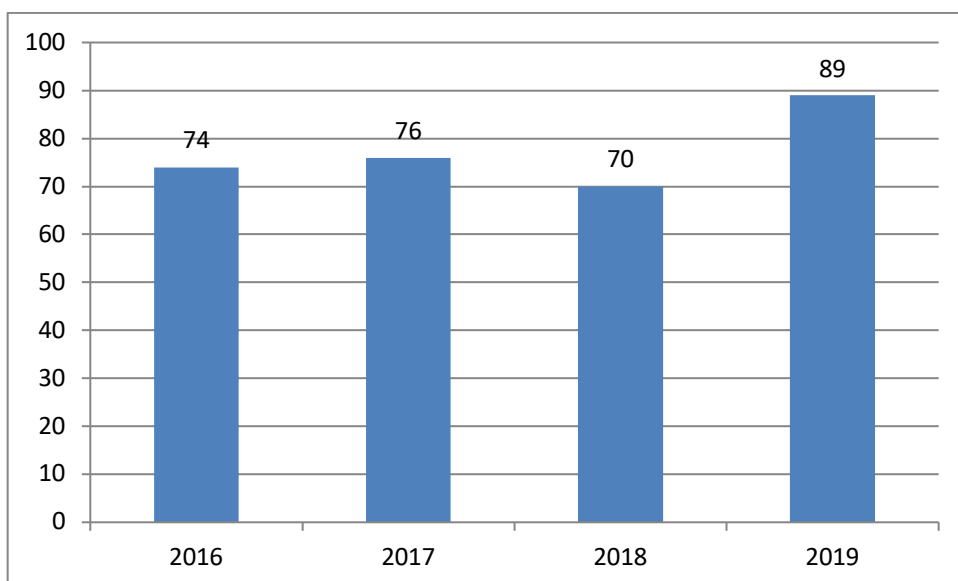
ICD-10 kode	Diagnose	Antall	%
M 32.1	SLE med affeksjon av nærmere bestemt organ eller system	11	18
M 32.8	Andre spesifiserte former for lupus erythematosus	6	10
M 32.9	Uspesifisert systemisk SLE	7	12
M 33.0	Juvenil dermatomyositt	11	18
M 33.1	Annen dermatomyositt	2	3
M 35.0	Sicca-syndrom (Sjögrens syndrom)	7	12
M 35.1	MCTD	8	13
M 35.8	Annen spesifisert systemisk affeksjon av bindevev	2	3
M 35.9	Uspesifisert systemisk affeksjon av bindevev	1	2
L 94.0	Lokalisert skleroderma / Morphea	1	2
L 94.1	Lineær skleroderma / Coupe De Sabre	4	7
<b>Totalt</b>		<b>60</b>	<b>100</b>

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

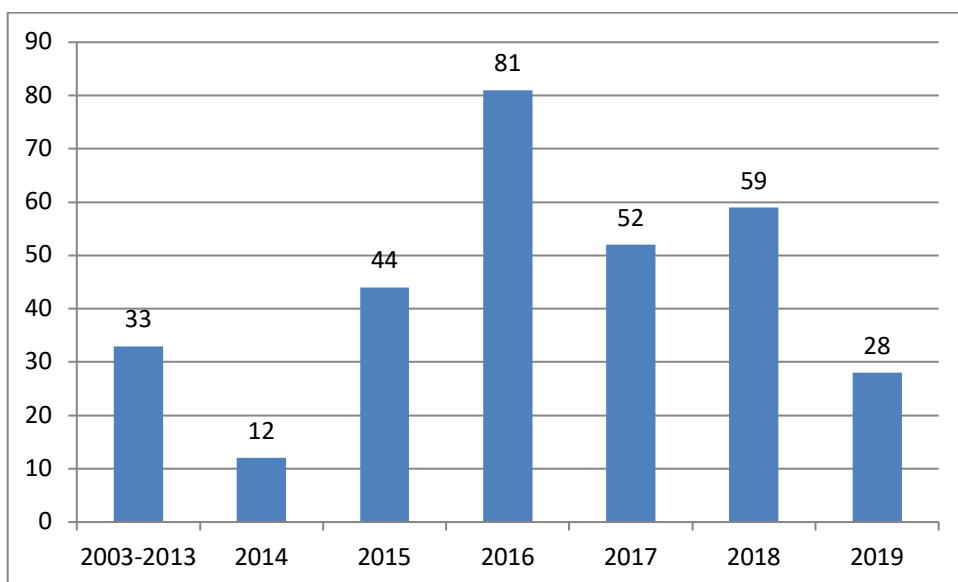
ICD-10 kode	Diagnose	Antall	%
M 30.0	Polyarteritis nodosa	1	11
M 30.1	Polyarteritis nodosa med lungeaffeksjon (Churg Strauss)	1	11
M 31.3	Wegeners granulomatose	3	33
M 31.4	Aortabuesyndrom (Takayasu sykdom)	1	11
M 31.7	Mikroskopisk polyangitt (MPA)	2	22
M 35.2	Behcets sykdom	1	11
<b>Totalt</b>		<b>9</b>	<b>99</b>

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

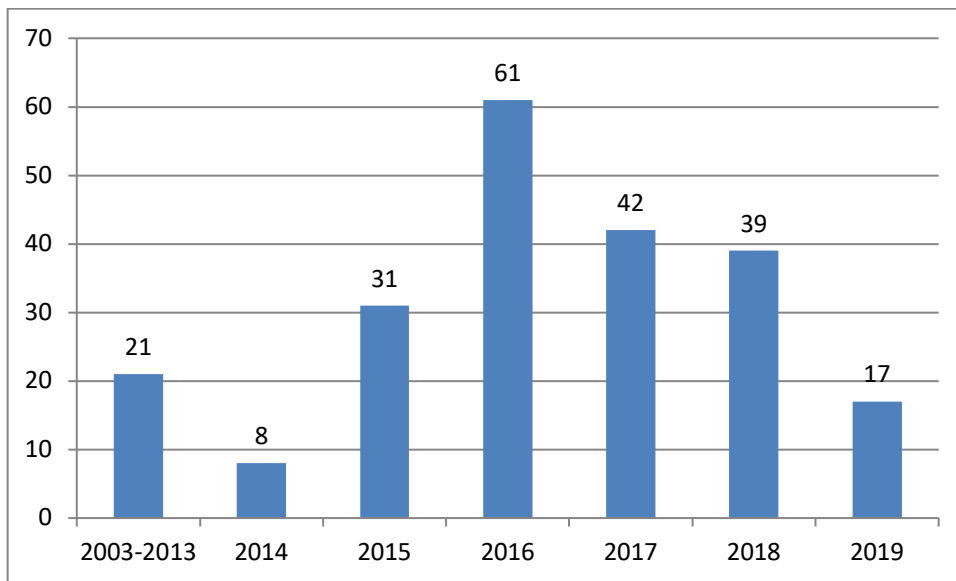
ICD-10 kode	Diagnose	Antall	%
D 89.9	Uspesifisert tilstand som angår immunsystemet / CINCA	1	5
E 85.0	Familiær middelhavsfeber	3	14
E 85.2	Uspesifisert familiær arvelig amyloidose	1	5
M 86.3	CRMO	15	71
M 86.6	Annen kronisk osteomyelitt	1	5
<b>Totalt</b>		<b>21</b>	<b>100</b>



Figur 2: Antall pasienter med hovedregistrering per år (n=309).



Figur 3: Diagnoseår for alle registrerte (uavhengig av type diagnose) (n=309).

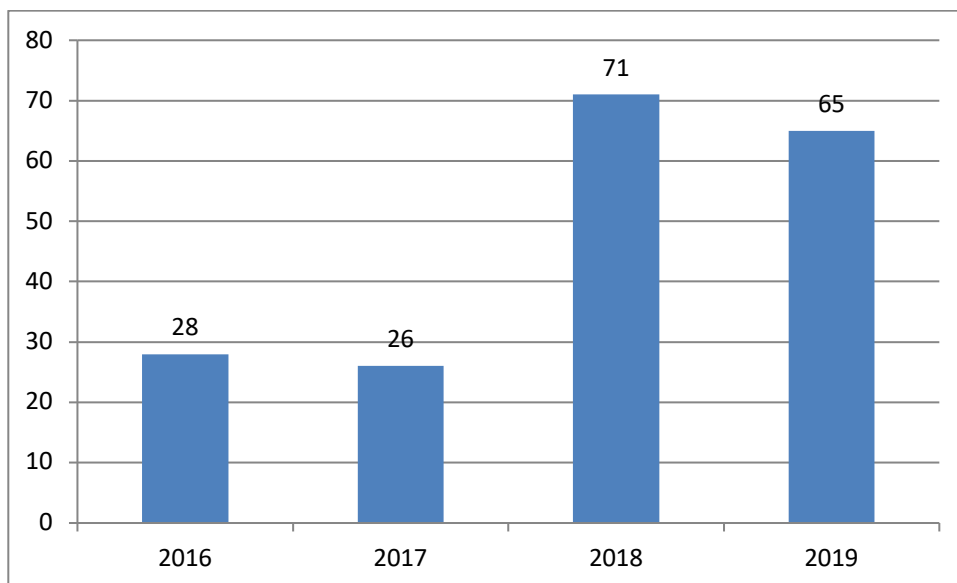


Figur 4: Diagnoseår for registrerte JIA pasienter (n=219).

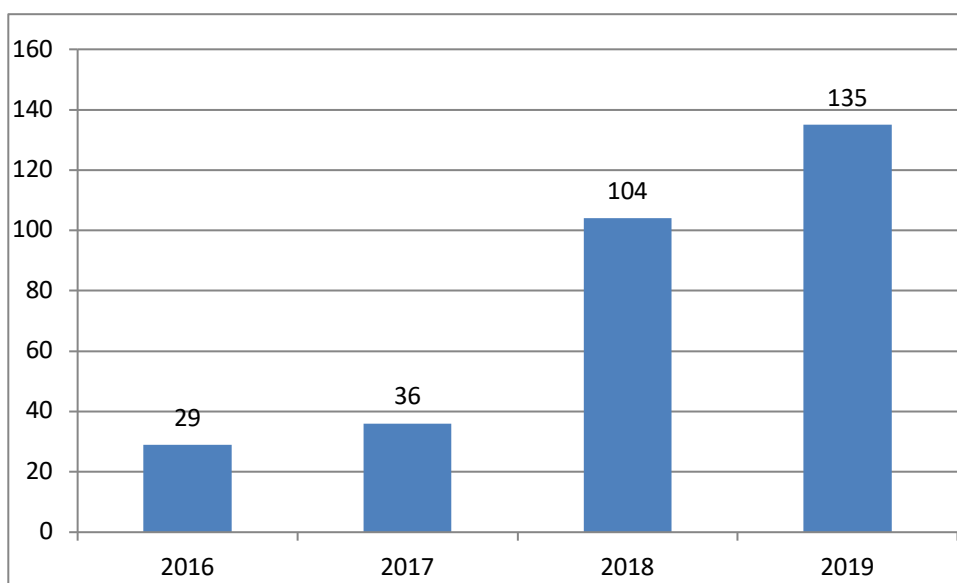
For pasientene med JIA varierer kjønnsfordelingen med undergruppene av JIA, men i gruppen som helhet er det 60 % jenter (data på undergrupper ikke vist). Blant pasientene med systemisk bindevevssykdom, primære vaskulitter og autoinnflammatorisk febersyndrom er det 74 % jenter (data på undergrupper ikke vist).

Antall nye pasienter med behandlingsregistrering per år vises i figur 5. Antall behandlingsregistreringer totalt vises i figur 6. Det har blitt utført behandlingsregistrering på 190 av de 309 pasientene som er registrert i NOBAREV. Av disse pasientene har 43 % to eller flere behandlingsregistreringer.



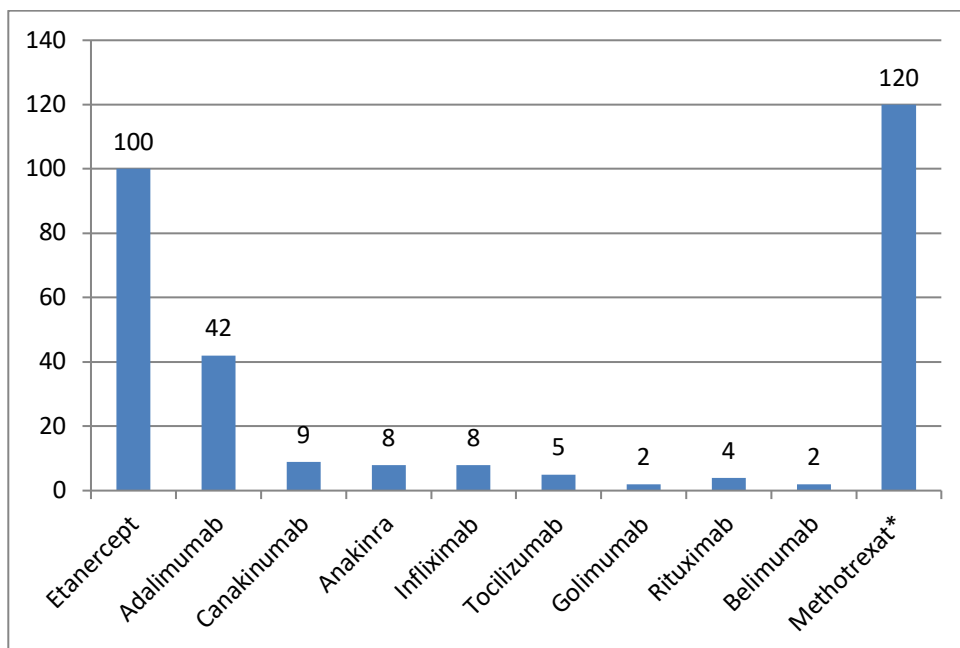


Figur 5: Antall nye pasienter med behandlingsregistrering per år (n=190)



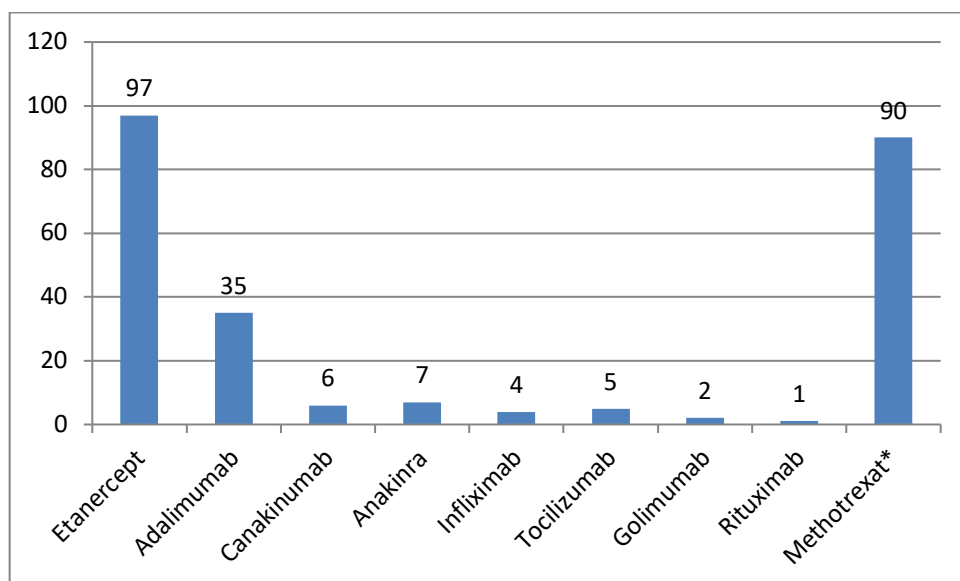
Figur 6: Antall behandlingsregistreringer per år (n=304)

Vi har både pasientrapporterte og legerapporterte behandlingsopplysninger. Legerapportert medikamentell behandling ved behandlingsregistrering vises i figur 7-10.



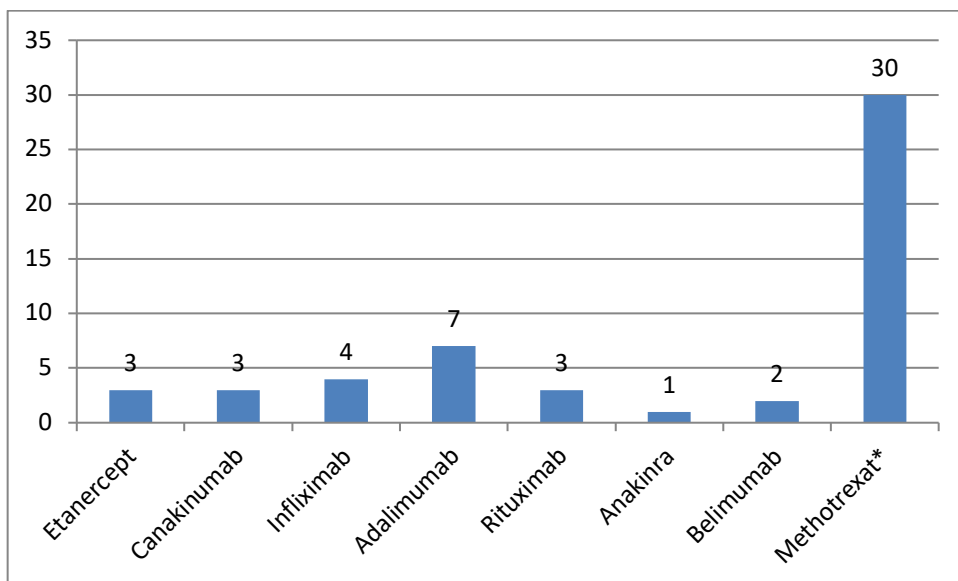
\*Methotrexat uten samtidig bruk av biologisk medikasjon

Figur 7: Bruk av biologiske medikamenter og methotrexat (uavhengig av diagnose) (n=300)



\*Methotrexat uten samtidig bruk av biologisk medikasjon

Figur 8: Bruk av biologisk behandling og methotrexat ved JIA (n=247)



\*Methotrexat uten samtidig bruk av biologisk medikasjon

Figur 9: Bruk av biologisk behandling og methotrexat ved systemisk bindevevssykdom, primære vaskulitter og autoinflammatorisk febersyndrom (n=53)

Ved inklusjon i registeret er det 17% av JIA pasientene som ikke bruker medisiner, eller kun står på NSAIDs (pasientrapporterte data). Videre rapporterer 59% av JIA pasientene å bruke methotrexat ved inklusjon (data ikke vist).

### Biobank

Av de 309 pasientene som er blitt registrert har 225 pasienter (73 %) avgitt blodprøve til biobanken. 26% av disse har avgitt to eller flere prøver. 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 innsamlet data fra medio 2016. Det er derfor foreløpig et begrenset antall publikasjoner. Pågående og planlagte prosjekter vil benytte data fra registeret (se under).

### Abstract i 2019 (EULAR/PReS):

Development of inflammatory bowel disease during treatment with etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis (Pharmachild)

Roline Krol<sup>1</sup>, Joost F. Swart<sup>1</sup>, Gabriella Giancane<sup>2</sup>, Sytze De Roock<sup>1</sup>, Troels Herlin<sup>2</sup>, Pavla Dolezalova<sup>2</sup>, Helga Sanner<sup>2</sup>, Gordana Susic<sup>2</sup>, Flávio R. Sztajn bok<sup>2</sup>, D Maritsi<sup>2</sup>, Tamas Constantin<sup>2</sup>, V Vargova<sup>2</sup>, Sujata Sawhney<sup>2</sup>, Marite Rygg<sup>2</sup>, Sheila Knupp D.E. Oliveira<sup>2</sup>, Marco Cattalini<sup>2</sup>, Ellen Nordal<sup>2</sup>, Claudia Magalhaes<sup>2</sup>, Alberto Martini<sup>2</sup>, Nico Wulffraat<sup>1</sup>, Nicolino Ruperto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Utrecht, WKZ, Pediatric Rheumatology, Utrecht, Netherlands

<sup>2</sup>Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation, Genova, Italy

### Pågående prosjekter

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

- **Eurofever** (autoinflammatoriske sykdommer barn - i regi PRINTO) -, inklusjon startet i 2019. *Nasjonal PI: Ellen Nordal, PI for OUS: Helga Sanner*
- **Pharmachild** (Legemiddelovervåkning ved JIA) (i regi PRINTO) *Hovedutprøver (PI) for OUS fra 2018: Helga Sanner, før dette Berit Flatø*

*Internasjonale studier (i samarbeid med NOBAREV)*

- **ABIRISK** (Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the risk of immunization in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients). Pasienter i ABIRISK også inkludert i NOBAREV og Pharmachild. Inklusjon avsluttet, publikasjoner ventes. *Nasjonal PI: Helga Sanner*
- **JIA klassifikasjons prosjekt**  
*Nasjonal PI: Marite Rygg, PI for OUS: Helga Sanner*

### *Pågående nasjonale / lokale forskningsstudier*

- MinJiA (Riktig behandling for min barneleddgikt, nasjonal multisenter RCT).  
*Prosjektleder: Berit Flatø, mange prosjektmedarbeidere ved OUS, alle regioner i Norge 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). *Prosjektleder Lil-Sofie Ordning Müller, prosjektmedarbeider: Vibke Lilleby*
- I hvilken grad endres fysisk aktivitetsnivå som følge av kondisjonstesting av pasienter med barneleddgikt: Inklusjon startet i 2019. *Prosjektleder Helga Sanner. Prosjektmedarbeidere Ulrika Nilsson og Kristine Risum*

### Studier under planlegging

#### *Forskningsstudier:*

- MoBaJIA Identifisering av risiko og protektive faktorer (genetiske og miljøfaktorer) for utvikling av revmatologisk sykdom. Planlagt oppstart 2020.  
*Prosjektleder: Helga Sanner, PhD kandidat: Sigrid Hestetun; Nasjonale samarbeidspartnere fra alle helseregioner.*

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

- Euromyositis (myositt barn/voksne), start inklusjon var planlagt i 2019, men forsinket oppstart til 2020. *Nasjonal PI: Helga Sanner*

### **Utfordringer og videre fremdrift**

Det var et økende antall som reservert seg fra å delta i registeret i 2018, og vi så en mulig sammenheng med innføring av de europeiske personvernreglene (GDPR). I 2019 har antall som har reservert seg gått ned i forhold til 2018.

I påvente av nasjonal godkjenning fortsetter NOBAREV i en lokal versjon ved OUS. Det planlegges utvidet lokal styringsgruppe, med brukere, i nær framtid. For å øke datakvalitet, er

det et ønske om at pasienter registreres ved diagnose, dette vil blir enklere å få til når IT løsning for innmating av data er på plass. Det pågår aktivt arbeid rundt IT-løsning for NOBAREV. Det pågår også prosesser mht. revmatologisk klyngestruktur som vi håper fører til avklaring rundt nasjonal status for NOBAREV. Videre fortsetter jobben med organisering og infrastruktur av biobank for NOBAREV.

Oslo universitetssykehus 24.06.20

Overlege PhD Helga Sanner

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

Registerkonsulent MSc Trude Miljeteig Ingebrigtsen

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