

# ÅRSRAPPORT 2016



## 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](mailto:opalm@ous-hf.no)

Registerkoordinator, MSc,Torhild Garen  
[tgaren@ous-hf.no](mailto:tgaren@ous-hf.no)

<b>1</b>	<b>Registerbeskrivelse</b>	<b>3</b>
1.1	Bakgrunn	3
1.2	Historikk/finansiering	3
1.3	Administrativt og faglig ansvar, referansegruppe	4
1.4	Pasienter	4
1.4.1	Endringer i register og biobank 2016	5
<b>2</b>	<b>Aktiviteten i 2016</b>	<b>5</b>
<b>2.1</b>	<b>PRESENTASJON AV PUBLIKASJONER MED BIDRAG FRA NOSVAR OG BIOBANK</b>	<b>5</b>
2.1.1	Antisyntetasesyndrom	5
2.1.2	SLE	6
2.1.3	Sjøgren	6
2.1.4	Systemisk sklerose	6
2.1.5	Takayasu arteritt	7
2.1.6	Antall publikasjoner i perioden 2010-2016	7
<b>2.2</b>	<b>Pågående phd prosjekter</b>	<b>8</b>
2.2.1	Antisyntetase syndrom (ASS)	8
2.2.2	Vaskulittsykdommer (Takayasus arteritt)	8
2.2.3	NorMCTD	8
<b>2.3</b>	<b>Nye PHD prosjekter</b>	<b>9</b>
2.3.1	Systemisk sklerose-Biomarkørstudie	9
2.3.2	Systemisk sklerose-hjertekar	9
<b>2.4</b>	<b>Andre pågående prosjekter</b>	<b>10</b>
2.4.1	Dødelighet ved revmatisk vaskulitt og systemisk bindevevssykdom	10
2.4.2	Systemisk sklerose og Tarmflora	10
2.4.3	Systemisk sklerose-cytokiner (University of California, Los Angeles)	10
2.4.4	Systemisk sklerose -Cytokiner (Université paris descartes, HÔSPITAL cochin, PARIS)	11
2.4.5	Dissect studien	11
2.4.6	Bilediagnostikk ved ANCA-assosiert vaskulitter	11
2.4.7	GPA –Wegeners Genetikk studie på ANCA assosiert vaskulitt	12
2.4.8	Sjögren'S syndrom, kliniske aspekter, biomarkører og dyremodeller	12
<b>2.5</b>	<b>Presenterte registerdata på kongresser</b>	<b>13</b>
2.5.1	Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2016 London, UK, 8 – 11 June 2016	13
2.5.2	ACR (American Congress of Rheumatology), Annual meeting, Washington, DC. 2016	13
2.5.3	4 <sup>th</sup> Scientific seminar on Pulmonary Hypertension, København (2016)	14
2.5.4	Internt samarbeid 2016	14
<b>2.6</b>	<b>Internasjonalt samarbeid 2016</b>	<b>14</b>
2.6.1	Systemisk sklerose, genetiske analyser, nye behandlingsformer	14
2.6.2	Myositt	15
<b>2.7</b>	<b>Registreringer i 2016</b>	<b>15</b>

2.7.1	Generelt	15
2.7.2	Sklerodermi/Systemisk sklerose (SSc)	18
2.7.3	Systemisk sklerose forskningsgruppe	18
<b>3</b>	<b>Registerverktøy</b>	<b>18</b>
3.1.1	MEDINSIGHT -oppstart og oppgradering	18
3.1.2	Pasientrapporterte data	19
3.1.3	Nye registreringsrutiner	19
<b>4</b>	<b>Biobank</b>	<b>20</b>
4.1.1	Aktiviteten i 2016	20
4.1.2	Rutiner	20
4.1.3	Lagring biologisk materiale ved Myhrens verksted	21
4.1.4	E-biobank (sporsingsverktøy)	21
4.1.5	Nettverksmøte for Biobank	22
4.1.6	Seminar	22
4.1.7	Felles forskningsbiobank ved Avdeling for revmatologi, hud og kliniske immunologiske sykdommeR basert på bredt samtykke	22
<b>5</b>	<b>Utfordringer i 2017</b>	<b>23</b>
<b>6</b>	<b>Mål for 2017</b>	<b>24</b>

# 1 REGISTERBESKRIVELSE

## 1.1 BAKGRUNN

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

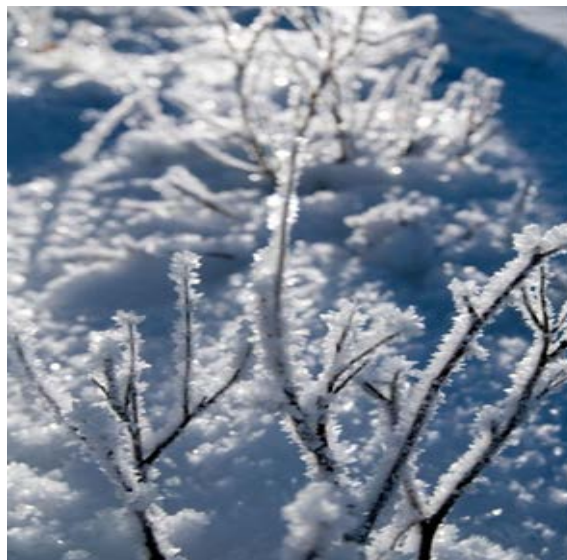
De utløsende sykdomsårsakene er fortsatt ukjente, men når en sykdommene først har startet, overreagerer immunsystemet med for stor aktivitet. Ved en feil angriper så immunsystemet kroppens eget vev (autoimmunitet). De forskjellige sykdommene skilles ved at reaksjonen fra immunsystemet utløser ulike antistoff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

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

Vaskulittsykdommene består blant annet av temporalis arteritt, Takayasu arteritt, granulomatose med polyangiitt (GPA) (tidligere Wegeners granulomatose), Mikroskopisk polyangiitt (MPA), 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.



## 1.2 HISTORIKK/FINANISERING

Siden 1998 har Revmatologiskseksjon 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 3000 inkluderte pasienter. Doktorgrads (PhD)-prosjekter, annen forskning og kvalitetssikringsprosjekter er

delvis eller basert på NOSVAR-data og til dels på nasjonalt og internasjonalt samarbeid.

### 1.3 ADMINISTRATIVT OG FAGLIG ANSVAR, REFERANSEGRUPPE

Administrativ og faglig 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, 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 eventuelle eksterne avdelinger som deltar i registreringene. Større endringer i registeret diskuteres i styringsgruppen før vedtak fattes.

### 1.4 PASIENTER

Pasienter over 18 år med sikker diagnose blir spurt om deltakelse i registeret. Samtlige inklusjoner i 2016 er gjort ved seksjon for revmatologi, Rikshospitalet.

#### Juridisk hjemmelsgrunnlag

#### Helseregisterloven

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

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).

Bredt samtykke godkjent og tatt i bruk 2016:

---

## 1.4.1 ENDRINGER I REGISTER OG BIOBANK 2016

*Endringsmelding (REK) for NOSVAR og biobanken:*

- Overgang fra papirbasert til elektronisk registrering via Medinsight
  - Oppfølgingsregistreringer for flere diagnosegrupper enn systemisk sklerose muliggjøres
  - Utvide pasientutvalget i biobanken til også å omfatte medfødt immunsvikt og noen hud-sykdommer.
- Søknaden ble godkjent av REK 14.10.16: 2016/119 Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulittregister (NOSVAR)

*Endringsmelding Biobank:* -forlengelse av den generelle forskningsbiobanken til 01.01.2028

- Øyvind Molberg er ny ansvarlig for forskningen

Søknaden ble godkjent 30.03.16, ref.nr.: 2016/119 Norsk systemisk bindevevssykdom og vaskulittregister (NOSVAR). Vedtaket dekker også godkjenning av nytt bredt samtykke.

## 2 AKTIVITETEN I 2016

Elektronisk registrering via Medinsight ble tatt i bruk januar 2016 etter 16 år med papirbasert registrering. Antall registreringer med Medinsight har økt med 60 % sammenlignet med året før. En oppgradering av registeret med blant annet registrering av sykdomsaktivitet og behandling ble påbegynt høsten 2016. I tillegg til systemisk sklerose og SLE har alle diagnoser fått mulighet for oppfølgingsregistreringer. Bredt samtykke for register og biobank felles for avdeling for revmatologi, hud og infeksjon ble godkjent og tatt i bruk. Antall publikasjoner, abstracts til internasjonale kongresser, pågående og nye doktorgradprosjekter samt samarbeid nasjonalt og internasjonalt viser at aktivitet også i 2016 har vært svært god. Mer om siste års virksomhet er presentert i avsnittene nedenfor.

### 2.1 PRESENTASJON AV PUBLIKASJONER MED BIDRAG FRA NOSVAR OG BIOBANK

---

#### 2.1.1 ANTISYNTETASESYNDROM

Andersson H, Aaløkken TM, Günther A, Mynarek GK, Garen T, Lund MB, Molberg Ø

**Pulmonary Involvement in the Antisyntetase Syndrome: A Comparative Cross-sectional Study**

J Rheumatol, (2016)

Helena Andersson, Eva Kirkhus, Torhild Garen, Ragnhild Walle-Hansen, Else Merckoll, Øyvind Molberg  
**Comparative Analyses of Muscle MRI and Muscular Function in Anti-synthetase Syndrome Patients and Matched Controls, A Cross-sectional Study (accepted)**



Helena Andersson, Ivar Sjaastad, Thomas Schwartz, Torhild Garen, Trond Mogens Aaløkken, Øyvind Molberg

**Detecting Pulmonary Hypertension in the Anti-synthetase Syndrome; Performance of a Simple Clinical Algorithm (submitted)**

---

2.1.2 SLE

Garabet L, Gilboe IM, Mowinckel MC, Jacobsen AF, Mollnes TE, Sandset PM, Jacobsen EM

**Antiphospholipid Antibodies are Associated with Low Levels of Complement C3 and C4 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus** Scand J Immunol, (2016)

---

2.1.3 SJØGREN

Palm Ø, Ueland T, Garen T, Michelsen AE, Reisetter S, Aukrust P, Aaløkken TM, Molberg Ø

**Endostatin is higher and associated with pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome** Clin Exp Rheumatol, (2016)

---

2.1.4 SYSTEMISK SKLEROSE

Elhai M, Avouac J, Hoffmann-Vold AM, Ruzehaji N, Amiar O, Ruiz B, Brahiti H, Ponsoye M, Fréchet M, Burgevin A, Pezet S, Sadoine J, Guilbert T, Nicco C, Akiba H, Heissmeyer V, Subramaniam A, Resnick R, Molberg Ø, Kahan A, Chiocchia G, Allanore Y

**OX40L blockade protects against inflammation-driven fibrosis** Proc Natl Acad Sci U S A, (2016)

Hoffmann-Vold AM, Tennøe AH, Garen T, Midtvedt Ø, Abraitte A, Aaløkken TM, Lund MB, Brunborg C, Aukrust P, Ueland T, Molberg Ø (2016)

**High Level of Chemokine CCL18 Is Associated With Pulmonary Function Deterioration, Lung Fibrosis Progression, and Reduced Survival in Systemic Sclerosis** Chest, (2016)

López-Isac E, Martín JE, Assassi S, Simeón CP, Carreira P, Ortego-Centeno N, Freire M, Beltrán E, Narváez J, Alegre-Sancho JJ, Spanish Scleroderma Group, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Ortiz AM, González-Gay MA, Beretta L, Santaniello A, Bellocchi C, Lunardi C, Moroncini G, Gabrielli A, Witte T, Hunzelmann N, Distler JH, Riekemasten G et al. (2016)

**Brief Report: IRF4 Newly Identified as a Common Susceptibility Locus for Systemic Sclerosis and Rheumatoid Arthritis in a Cross-Disease Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies**

Arthritis Rheumatol, (2016) (Ø Molberg fra OUS)

Dobrota R, Maurer B, Graf N, Jordan S, Mihai C, Kowal-Bielecka O, Allanore Y, Distler O; EUSTAR coauthors.. (Ø.Midtvedt og S. Reister fra OUS)

**Prediction of improvement in skin fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a EUSTAR analysis.** Ann Rheum Dis. 2016

---

#### 2.1.5 TAKAYASU ARTERITT

Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø (2016)

**Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway**

Arthritis Care Res (Hoboken)

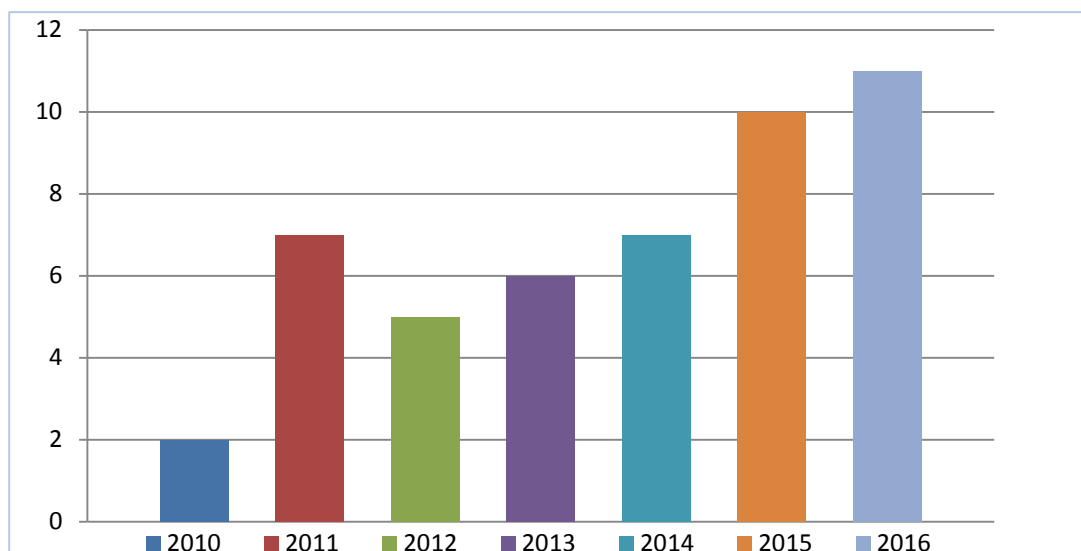
Gudbrandsson B, Wallenius M, Garen T, Henriksen T, Molberg Ø, Palm Ø (2016)

**Takayasu arteritis and pregnancy; - a population based study on outcome and mother-child related concerns**

Arthritis Care Res (Hoboken) (in press)

---

#### 2.1.6 ANTALL PUBLIKASJONER I PERIODEN 2010-2016





## 2.2 PÅGÅENDE PHD PROSJEKTER

### 2.2.1 ANTISYNTETASE SYNDROM (ASS)

Prosjekttittel: "Clinical characteristics and outcome in the Antisynthetase syndrom" (ASS)

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

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

Tverrsnittsstudie med ASS pasienter og friske kontroller. 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 muskelaffectsjon ved ASS og prognostiske faktorer relatert til dette. Totalt 109 av pasientene inngår i NOSVAR.

som inngår i undersøkelsen er registrert i NOSVAR. I tillegg er der sendt serum og EDTA -blod for serologiske og genetiske analyser til flere internasjonale samarbeidsprosjekt.

Avhandlingen beregnes ferdig i 201

### 2.2.2 VASKULITTSYKDOMMER (TAKAYASUS ARTERITT)

Prosjekttittel: Takayasuk arteritt (TA) i Norge (TANOR-studien): En epidemiologisk og klinisk studie av pasienter i Helseregion Sør-Øst i perioden 1999-2012. Prosjektleder: overlege dr.med Øyvind Palm

Stipendiat: Birgir Mar Gudbrandsson, lege i spesialisering ved Seksjon for revmatologi siden 2007.

Avhandlingen leveres i løpet av 2017.

Takayasuk arteritt (TA) er en arteriebetennelse som oftest angriper unge kvinner. Sykdommen er meget sjelden og medfører forsnevninger i store pulsårer eller tetter disse helt med livstruende komplikasjoner til følge. Studien bygger på data fra NOSVAR. 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, overlevelse og svangerskap. 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

### 2.2.3 NORMCTD

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

Stipendiat: Silje Reisetser, lege i spesialisering ved Seksjon for revmatologi ved seksjon for revmatologi. Studien er en tverrsnittundersøkelse og oppfølgingsstudie av MCTD pasienter bosatt i Norge, og som har deltatt i forskningsprosjektet «Pumonalt Hypertensjon hos norske pasienter med MCTD» Studien skal fokusere på sykdoms- manifestasjoner og sykdomsforløp hos pasienter med MCTD, samt forsøke på å identifisere biokjemiske /immunologiske prediktorer for sykdomsprogresjon hos pasienter med MCTD.

## 2.3 NYE PHD PROSJEKTER

### 2.3.1 SYSTEMISK SKLEROSE-BIOMARKØRSTUDIE

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

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

Prosjektet utføres som en biomarkørstudie med materiale fra systemisk sklerose pasienter og friske kontroller. Prosjektet omhandler sammenhengen mellom sykdom, og nivå av den potensielle biomarkøren CCL21 i pasienter med systemisk sklerose og pulmonal hypertensjon. Arbeidet består av tre arbeidsplaner: 1) karakterisering av CCL21 på molekylær nivå, 2) deteksjon og lokalisering av CCL21 i lungevev, og 3) analysing av uttrykk og regulering av CCL21 i menneske myofibroblaster. Serumprøver som inngår i prosjektet er lagret ved NOSVAR biobank, og lungevevsnitt fra transplanterte pasienter blir overført fra UCLA. Avhandlingen beregnes ferdig i 2019.

### 2.3.2 SYSTEMISK SKLEROSE-HJERTEKAR

Prosjekt tittel: "Identification of novel tools for cardiopulmonary risk prediction in systemic sclerosis".

Prosjektleder: Anna-Maria Hoffmann-Vold, lege og post doc. seksjon for revmatologi.

Stipendiat: Anders Heiervang Tennøe, lege.

En prospektiv studie av systemisk sklerose (SSc)-pasienter 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 ekko kardiografi vurderes med hensyn på dimensjoner, samt venstre- og høgresidig systolisk og diastolisk funksjon. De fleste av de rundt 350 pasientene er registrert, mens et fåtall er planlagt registrert, i NOSVAR. Pasienter som ikke inkluderes i NOSVAR, vil ekskluderes. Videre innebærer studien kartlegging av eventuell sammenheng mellom ulike SSc-relaterte kjemokiner, som CCL-18, og kardiopulmonal organaffeksjon.

## 2.4 ANDRE PÅGÅENDE PROSJEKTER

### 2.4.1 DØDELIGHET VED REVMATISK VASKULITT OG SYSTEMISK BINDEVEVSSYKDOM

Prosjekttittel: «Dødelighet ved revmatisk vaskulitt og systemisk bindevevssykdom».

Prosjektleder: Øyvind Palm. Prosjektmedarbeider: Torhild Garen.

Formålet 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.

### 2.4.2 SYSTEMISK SKLEROSE OG TARMFLORA

Prosjekttittel: Tarmens bakterieflora ved systemisk sklerose

Prosjektleder: dr.med Anna-Maria Hoffmann-Vold

Hovedmålet med studien er å bidra til tidlig, målrettet og effektiv utredning og behandling av pasienter med SSc. Vi ønsker å undersøke om tarmfloraen ved SSc er forstyrret og hvilke klinisk betydning en slik forstyrrelse kan ha. Innsamling av prøver (blodprøver, feces og urinprøve) til studien fortsetter. Pr 2016 er det inkludert 48 SSc pasienter. Analyser er planlagt i samarbeid med patologisk avdeling OUS.

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

Prosjektleder: dr.med Anna-Maria Hoffmann Vold

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

---

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

Prosjektleder: dr.med Anna-Maria Hoffmann Vold

Serum av 262 SSc pasienter ble sent fra NOSVAR til Paris for et samarbeids prosjekt 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.

---

#### 2.4.5 DISSECT STUDIEN

Prosjektleder: professor dr.med Øyvind Molberg

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.

---

#### 2.4.6 BILDEDIAGNOSTIKK VED ANCA-ASSOSIERT VASKULITTER

Prosjektleder: Sigrun Skaar Holme (Radiologisk avdeling)

Prosjektmedarbeider: Øyvind Molberg og Karin Kilian

ANCA assosiert vaskulitter (AAV) er en sjelden gruppe sykdommer, karakterisert av nekrotiserende inflammasjon små kar. I blodprøver foreligger oftest en spesiell type antistoff, kalt ANCA. Det er tre typer ANCA-vaskulitt: Granulomatøs polyangitt (GPA), mikroskopisk polyangitt (MPA) og eosinofil granulomatøs polyangitt (EGPA). Disse sykdommene affiserer flere organsystemer, blant annet bihuler. Radiologi brukes hyppig i diagnostikk og oppfølging av pasientene. Siden sykdommene er sjeldne og klassifikasjonen av sykdommene har variert, er det fortsatt begrenset kunnskap om spesifikke radiologiske funn hos disse pasientene. Dette prosjektet vil kartlegge funn på CT- og MR-undersøkelser av bihuler hos AAV-pasientene for å se om radiologi kan bidra mer i diagnostikken og evalueringen av sykdomsaktivitet enn tidligere antatt. I tillegg vil en se på radiologisk ressursbruk og stråledose hos den enkelte pasient og korrelere det med pasientens sykdomsaktivitet.

---

#### 2.4.7 GPA –WEGENERS GENETIKK STUDIE PÅ ANCA ASSOSIERT VASKULITT

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

Prosjektleder: Johanna Dahlqvist, Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala universitet. Medarbeider: Øyvind Palm, OUSDette er et genetikk-samarbeidsprosjekt om ANCA assosierte vaskulitter mellom universitetssykehusene i Uppsala, Umeå, Linköping, Lund/Malmö, Karolinska sjukhuset i Solna/Huddinge og Revmatologisk seksjon Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Analyser pågår (pr 2016)

---

#### 2.4.8 SJØGREN'S SYNDROM, KLINISKE ASPEKTER, BIOMARKØRER OG DYREMODELLER

Prosjekttittel: «Chemosensory disorders, saliva secretion and oral healthrelated quality of life in patients with primary Sjögren's Syndrome»

Stipendiat: Shermin Rusthen, Odontologisk fakultet UiO.

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

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

Sjøgren's syndrom, kliniske aspekter, biomarkører og dyremodeller 1

Prosjekttittel: Identification of potential saliva and tearbiomarkers in primary Sjögren's syndrome, utilising the extraction of extracellular vesicles and proteomics analysis.

PostDoc Lara A. Aqrawi, Odontologisk fakultet UiO.

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

Journalgjennomgang på pasienter inkludert i NOSVAR er gjennomført for å finne data (salviasekresjon, data vedrørende spyttkjertelbiopsi, samt opplysninger om andre sykdommer og medikamentbruk) som ikke er registrert i NOSVAR.

## 2.5 PRESENTERTE REGISTERDATA PÅ KONGRESSER

### 2.5.1 ANNUAL EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY EULAR 2016 LONDON, UK, 8 – 11 JUNE 2016

T.Garen, H.Andersson, A.M. Hoffmann Vold, Ø.Midtvedt, Ø.Palm, K. Fresjar, Ø.Molberg

#### **Self reported gastrointestinal tract symptoms in systemic sclerosis: experience from a large consecutive cohort**

Oslo University Hospital, Oslo, Norway

(presentert av Helena Andersson under guided poster tour)

### 2.5.2 ACR (AMERICAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY), ANNUAL MEETING, WASHINGTON, DC. 2016

AM Hoffmann-Vold<sup>1</sup>, R Huynh<sup>2</sup>, E Volkmann<sup>2</sup>, V Palchevskiy<sup>2</sup>, Ø Midtvedt<sup>1</sup>, T Garen<sup>1</sup>, A Der Hovanessian<sup>2</sup>, SS Weigt<sup>2</sup>, MC Fishbein<sup>2</sup>, A Ardehali<sup>2</sup>, DJ Ross<sup>2</sup>, R Saggarr<sup>2</sup>, Lynch JP 3rd<sup>2</sup>, P Aukrust<sup>1</sup>, T Ueland<sup>1</sup>, RM Elashoff<sup>2</sup>, ØM Molberg<sup>1\*</sup>, J Belperio<sup>2\*</sup>

#### **Augmented concentrations of CX3CL1 are associated with Chronic Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis**

<sup>1</sup>Oslo University Hospital, Oslo, Norway

<sup>2</sup>University of California Los Angeles, Los Angeles, USA

\* Contributed equally to the study

Hoffmann-Vold A<sup>1</sup>, Volkmann ER<sup>2</sup>, Midtvedt O<sup>1</sup>, Garen T<sup>1</sup>, Heiervang Tennøe A<sup>1</sup>, Aalokken TM<sup>1</sup>, Lund MB<sup>1</sup>, Molberg Ø<sup>1</sup>.

#### **Forced Vital Capacity predicts lung fibrosis progression and mortality in Systemic Sclerosis**

Oslo University Hospital, Oslo Norway <sup>1</sup> University of California Los Angeles, LA, USA<sup>2</sup>

Hoffmann-Vold A<sup>1</sup>, Huyen R<sup>2</sup>, Volkmann ER<sup>2</sup>, Midtvedt O<sup>1</sup>, Palchevskiy V<sup>2</sup>, Lund MB<sup>1</sup>, Garen T<sup>1</sup>, Aalokken TM<sup>1</sup>, Heiervang Tennøe A<sup>1</sup>, Weigt SS<sup>2</sup>, Shino M<sup>2</sup>, Saggarr R<sup>2</sup>, Ross D<sup>2</sup>, Lynch J III<sup>2</sup>, Ueland T<sup>1</sup>, Fishbein M<sup>2</sup>, Aukrust P<sup>1</sup>, Molberg Ø<sup>1</sup>, Belperio JA<sup>2</sup>.

#### **High level of chemokine CCL2 assessed in two independent cohorts is associated with lung fibrosis progression, severe lung fibrosis and reduced survival in Systemic Sclerosis**

Oslo University Hospital (OUH), Oslo, Norway<sup>1</sup>

University of California Los Angeles (UCLA), LA, USA<sup>2</sup>

Reiseter S, et.al

#### **Pulmonary Fibrosis in Mixed Connective Tissue Disease – Results from an Unselected Longitudinal Cohort**

<sup>1</sup>Oslo University Hospital, Oslo, Norway

---

### 2.5.3 4<sup>TH</sup> SCIENTIFIC SEMINAR ON PULMONARY HYPERTENSION, KØBENHAVN (2016)

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

#### **Differences in right heart catheterization and cardiac MRI derived right ventricular function and morphology in iPAH and SSc-PAH**

---

### 2.5.4 INTERNT SAMARBEID 2016

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

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

## 2.6 INTERNASJONALT SAMARBEID 2016

---

### 2.6.1 SYSTEMISK SKLEROSE, GENETISKE ANALYSER, NYE BEHANDLINGSFORMER

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

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

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



Santander i Spania. Det er utført GVAS.

## 2.6.2 MYOSITT

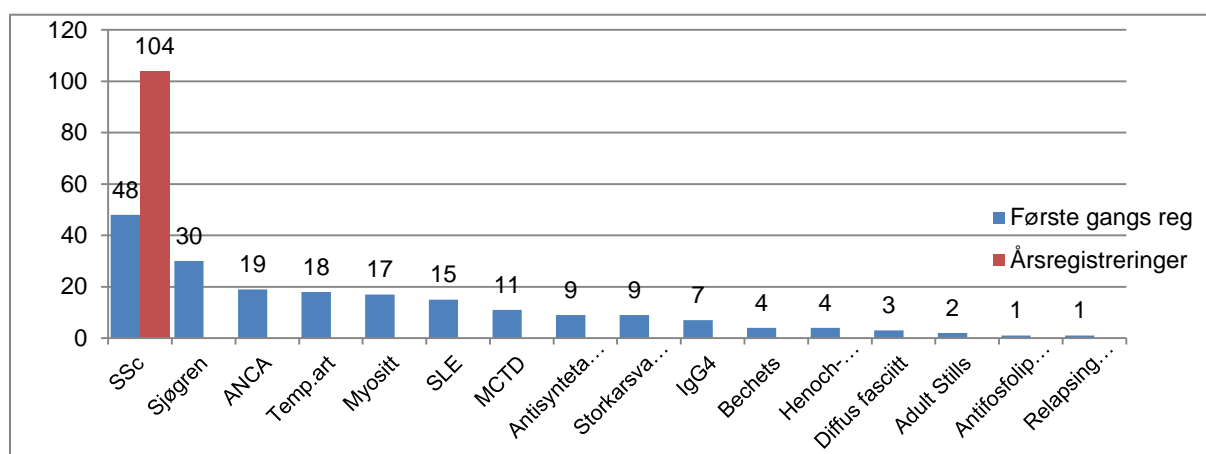
Epidemiologi: Samarbeid om myositter, både epidemiologiske aspekter og prosjekter mer rettet mot sykdomsmekanismer gjøres gjennom vår deltagelse i EuMyoNet (<http://myonet.eu/about-us/what-is-eumyonet/>). Helena Andersson har gjort e-registreringer av 100 pasienter til registeret i 2014. Ingen pasienter er registrerte i 2016.

## 2.7 REGISTRERINGER I 2016

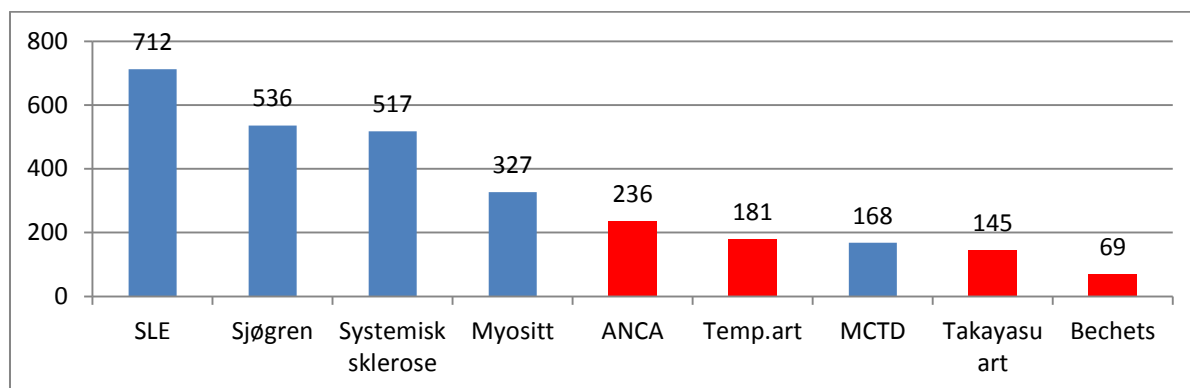
### 2.7.1 GENERELT

I 2016 ble det inkludert 201 nye pasienter i NOSVAR. Dette er en økning på 66 % fra 2015. I tillegg ble det på SSc pasienter gjort 104 oppfølgingsregistreringer. Totalt er 3078 pasienter registrert siden 1999. Oversikt over antall pasienter registrerte i 2016 per diagnose, samt årsregistreringer på systemisk sklerose ses i Figur1. De største diagnosegruppene er vist i figur 2 med totalt antall registrerte pasienter. Samtlige diagnoser i registeret er vist i tabell 1.

Figur 1. Oversikt over antall pasienter registrerte per diagnose i 2016 og antall årsregistreringer på systemisk sklerose.



Figur 2: Figuren viser antall personer med et utvalg ulike diagnoser i NOSVAR pr desember 2016. Blå søyler er bindvevesykdommer. De røde er vaskulitter

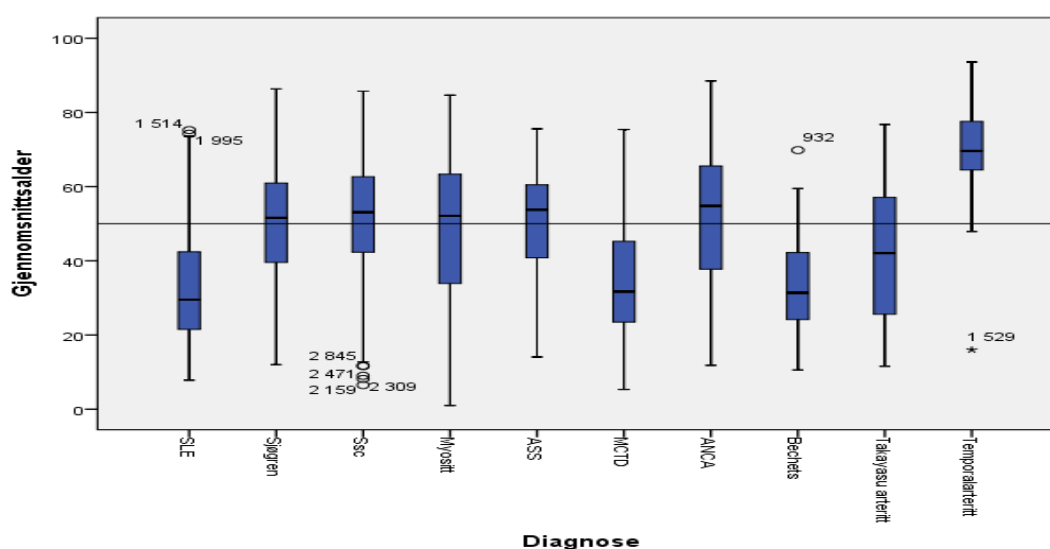


\*ANCA: M31.3, M30.1, M31.7 Myositt: M33.1, M33.2, M33.9, M60.8

De største diagnosegruppene er SLE (712), Sjøgren (536), Systemisk sklerose (517), Myositt inklusiv antisyntetse syndrom (327) og MCTD (168), Temporalis arteritt (181), Takayasu arteritt (145) og Bechets syndrom (69). I perioden 1999 -31.12.2016 døde 480 av de inkluderte pasientene (15%), herav døde 55 i 2016. Gjennomsnittlig alder ved død var 69 år (23-98),

Pasientenes gjennomsnittlige alder ved sykdomsdebut, diagnosetidspunkt og inklusjon er 43 år (2-93), 46 år (1-94) og 52 år (17-94). Kvineandelen er 79 %. Gjennomsnittsalder ved diagnose for de største diagnosegruppene er vist i figur 3.

Figur 3: Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt over de største diagnosene i NOSVAR



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

ICD-10	BINDEVEVSSYKDOMMER	
D68.8	Antifosfolipidsyndrom	25
D69.0	Henoch-Scönlein purpura	7
M06.1	Adult Stills sykdom	12
M32.0	Legemiddelutløssystemisklupus erythematosus	7
M32.1	Systemisk lupus erythematosus med aff av nærmere bestemt organ	142
M32.8	Andre spesifiserte former for systemisk lupus erythematosus	97
M32.9	Uspesifisert systemisk lupus erythematosus	466
M33.0	Juvenil dermatomyositt	14
M33.1	Annen dermatomyositt	62
M33.2	Polymyositt	82
M33.9	Uspesifisert dermatomyositt	22
M35.8	Antisyntetase syndrom	109
M34.0	Progressiv systemisk sklerose(diffus form)	132
M34.1	CREST-syndrom	349
M34.8	Andre spesifiserte former for systemisk sklerose	32
M34.9	Uspesifisert systemisk sklerose	34
M35.0	Sjøgrens syndrom	536
M35.1	MCTD	169
M35.2	Behçets sykdom	69
M35.4	Diffus eosinofil fasciitt	34
M35.5	Multifokal fibrosklerose (IgG4)	25
M35.6	Weber-Christian pannikulitt	4
M60.8	Inklusjonslegememyositt	40
M94.1	Relapsing Polychondritis	13
D68.8/M31.3	Antifosfolipidsyndrom/GPA	1
M31.8/M30.8	Cogan's syndrom/M30.8 Andre tilstander beslektet med polyarteritis nodosa	1
M32.9/M35.0	Uspesifisert systemisk lupus erythematosus/Sjøgren	1
M33.1/M34.1	Annen dermatomyositt/CREST-syndrom	1
<b>ICD-10</b>	<b>VASKULITTER</b>	
M30.0	Polyarteritis nodosa	17
M30.1	Churg-Strauss' sykdom (EGPA)	37
M31.3	Wegeners granulomatose (GPA)	171
M31.4	Aortabuesyndrom [Takayasu sykdom]	144
M31.5	Kjempecellearteritt med polymyalgia rheumatica	94
M31.6	Annen kjempecellearteritt	87
M31.7	Mikroskopisk polyangiitt(MPA)	29
M31.8	Cogan's syndrom	10
I 67.7	Cerebral vaskulitt	3
	Totalt	3078

---

## 2.7.2 SKLERODERMI/SYSTEMISK SKLEROSE (SSC)

Totalt er 544 pasienter registrert. Herav inngår 517 i den longitudinelle kohorten som er fulgt opp fra 2008. I 2016 ble 48 nye SSc pasienter inkludert (Tabell 4). SSc er den eneste diagnosegruppen i registeret som i 2016 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/>).

Systemisk sklerose (sklerodermi) gir hudskader og ofte skade på lunger, nyrer, mage-tarmsystemet og hjertet. Økt trykk i lungekretsløpet er også 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).

---

## 2.7.3 SYSTEMISK SKLEROSE FORSKNINGSGRUPPE

Forskningsgruppemøte for systemisk sklerose ble arrangert for første gang i september. 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.

# 3 REGISTERVERKTØY

---

## 3.1.1 MEDINSIGHT -OPPSTART OG OPPGRADERING

Medinsight er tidligere omtalt i årsrapporten for 2015. Medinsight ble testet og tatt i bruk ved seksjon for revmatologi i januar 2016. Tilgangen er via start-knapp >Mine IKTprogrammer>Medinsight. Alle med tilgang kan sjekke om pasienter som kommer til poliklinikken, Dagenheten og sengeposten er inkluderte og registrere nye pasienter direkte i Medinsight. Biobankdata importeres (av programutvikler PengPeng NI ved IMI klinisk informatikk) til Medinsight i påvente av nytt biobanksystem.

Avdelingen bevilget i 2016 et beløp på kr 100 000,- som dekket oppgradering av registeret. Registeret ble oppgradert med to Registreringsverktøyet Medinsight er tidligere hovedfunksjoner: 1. Mulighet

for å følge enkelt-pasienter over tid for å se sykdomsutviklingen 2. Supplere med data for sykdomsaktivitet det er aktuelt (BVAS-kalkulator), noen få blodprøveresultater og medikamentgrupper. Følgende diagnosekoder lagt til etter ønske fra brukere: L95.8 Urtikariell vaskulitt og I 67.7 Cerebral vaskulitt.

---

### 3.1.2 PASIENTRAPPORTERTE DATA

Pasientrapporterte skjema (gjelder systemisk sklerose) registreres fortsatt på papirskjema og skannes ved hjelp av Teleform til accessdatabase på K-område. I 2016 oppgraderte OUS alle PCer til ny plattform. Gammel Teleform server (med2k4045) ble utfaset og erstattet med lagringsområde på K. En omfattende jobb ble gjort for å oppgradere gamle Accessfiler til ny versjon slik at pasientrapporterte data fortsatt kan skannes og lagres i Access.

---

### 3.1.3 NYE REGISTRERINGSRUTINER

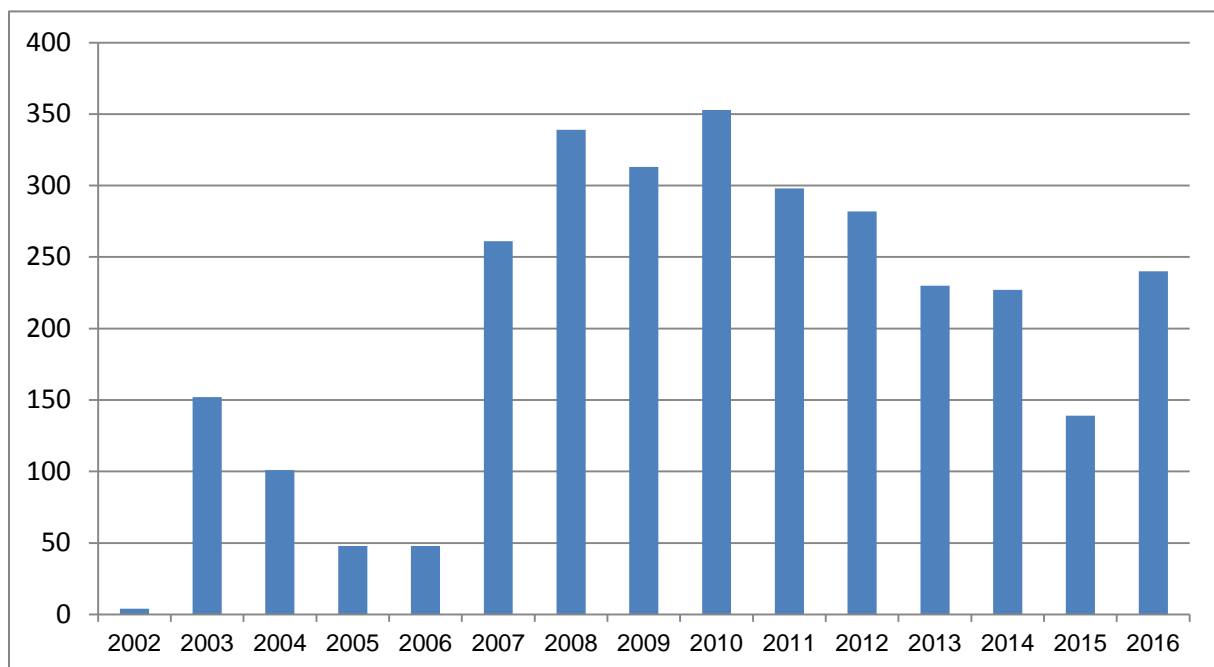
Det er lagt opp til noen endringer av rutiner ved overføring til elektronisk registrering. Alle leger har fått tilsendt informasjon- og samtykkeskriv og rekvisisjonen for blodprøvetaking per mail og oppfordret til å lagre skrivene lett tilgjengelig på skrivebordet. Kari Fresjar på sengeposten sjekker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

Årlige kontroll-registreringer gjøres ved systemisk sklerose første fem år fra sykdomsdebut, deretter hvert andre år.

## 4 BIOBANK

### 4.1.1 AKTIVITETEN I 2016

Figur 5: Antall blodprøver i perioden 2002 -2016.



Totalt 240 serumprøver er avsatt i 2016, inkludert påfyll av prøver av systemisk sklerosepasienter. Også i 2016 har avdelingen fått hjelp av Azita Rashid til tining og fordeling av serum i mindre rør til samarbeidsprosjekt med UCLA og Paris.

### 4.1.2 RUTINER

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

---

#### 4.1.3 LAGRING BIOLOGISK MATERIALE VED MYHRENS VERKSTED



Oslo universitets sykehus (OUS) og Folkehelseinstituttet har inngått samarbeid om felles lokalisering av lagringsplass for biologisk materiale. I 2014 ble det inngått avtale mellom OUS v/Forskningsavdelingen og Avdeling for Revmatologi, Hudsykdommer og Infeksjonsimmunologi (RHI) om bruk av lagring på Myhrens verksted. Avdelingen belastet for en årlig lisens på ca. kr. 17 000. I mars 2016 ble 7 racks fra Anne Marit Selvaag's prosjekt «Sykdomsforløp og risikofaktorer ved tidlig barneleddgikt, en 3-års prospektiv, kontrollert studie» flyttet til Myhrens Verksted.

---

#### 4.1.4 E-BIOBANK (SPORINGSVERKTØY)

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

OUS har installert eBiobank på sykehusnettet og opplæring er i gang. Etter hvert vil nye forskningsgrupper få mulighet til å bruke eBiobank. Seksjon for revmatologi vurderer å benytte eBiobank for effektivisering og håndtering av human biologisk materiale. Det er imidlertid noe usikkert om løsningen er kompatibel med Medinsight.



---

#### 4.1.5 NETTVERKSMØTE FOR BIOBANK

Registerkoordinator har i 2016 deltatt på to nettverksmøter i regi av Avdeling for Forskningsadministrasjon og Biobank ,25.mai og 1.desember; informasjon om lokale, infrastruktur, søknad om midler og statusoppdatering eBiobank, Biobank Norge, Personvern og informasjonssikkerhet er blant temaene som er tatt opp på møtene.

---

#### 4.1.6 SEMINAR

Et seminar ble arrangert 30.november for studiesykepleiere, ingeniører og andre relaterte faggrupper som arbeider med biobank og registre i IKT, etter initiativ fra Tom Hemming Karlsen, forskningsleder KIT og Morten Eriksen, klinikkleder KIT. Hensikten er å etablere en faglig og sosial møteplass for de ulike faggruppene. Registerkoordinator representerte NOSVAR på seminaret.

---

#### 4.1.7 FELLES FORSKNINGSBIOBANK VED AVDELING FOR REVMATOLOGI, HUD OG KLINISKE IMMUNOLOGISKE SYKDOMMER BASERT PÅ BREDT SAMTYKKE

Biobanken vil være en utvidelse av den eksisterende generelle biobanken tilknyttet NOSVAR og erstatter eksisterende spesifikke biobanker i avdelingen knyttet til revmatologi, hudsykdommer og klinisk immunologi, antakelig inkludert biobanken ved Norsk register for barnerevmatologi (NOBAREV).

Det opprettes en styringsgruppe med to representanter fra Seksjon for revmatologi

knyttet til henholdsvis voksenrevmatologi og barnerevmatologi, samt en representant for hver av seksjonene for hudsykdommer og Seksjon for klinisk immunologi/infeksjonsmedisin. Ansvarshavende for biobanken er

avdelingsleder Jorunn Hagen Rønsen. Navn på den nye biobanken er ikke bestemt.

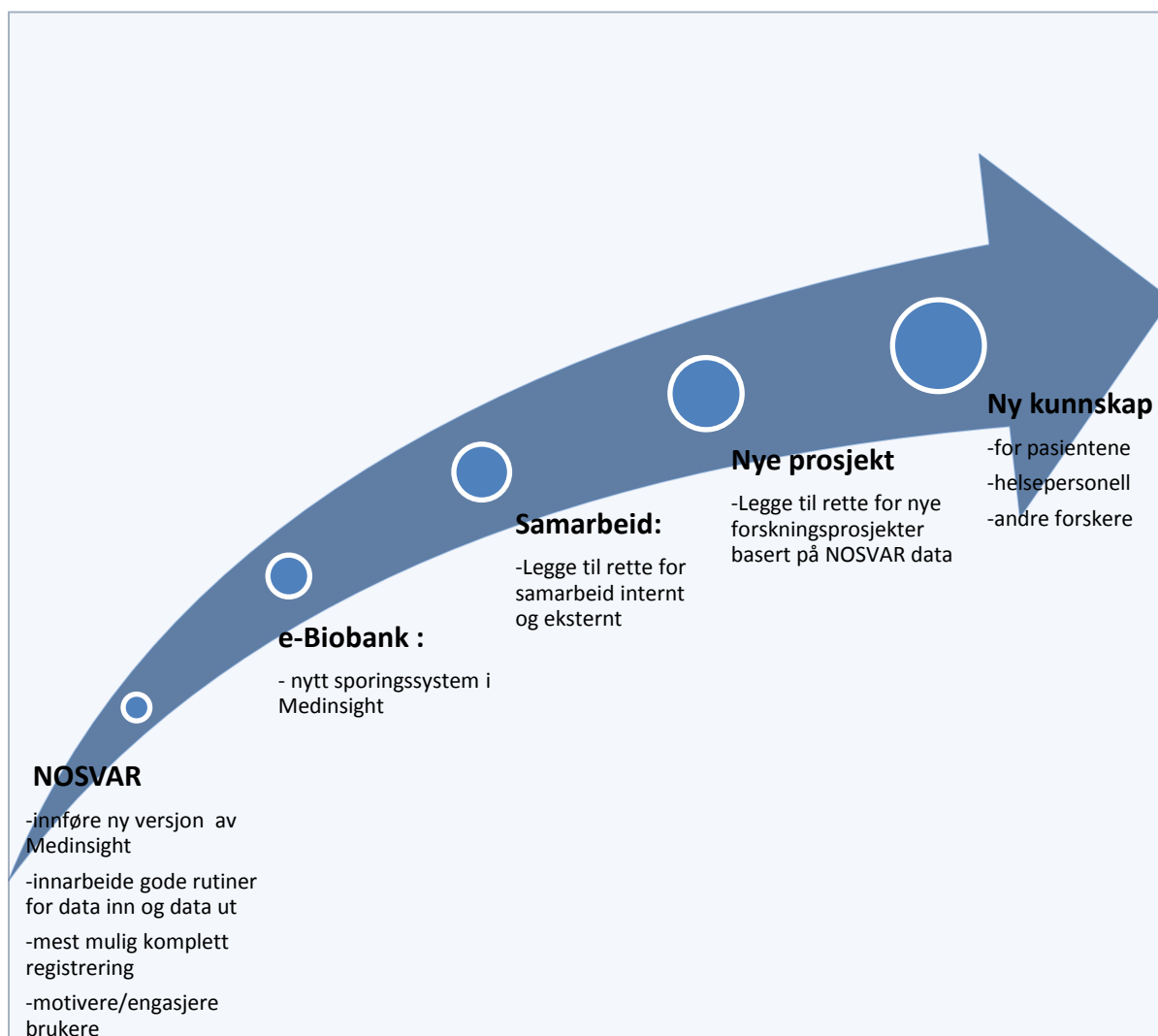
Den felles biobanken har fått 150.000kr, tiltenkt etiketteskrivere og skannere for felles biobank.

## 5 UTFORDRINGER I 2017

Innføring og oppgradering av Medinsight har vært prioritert i 2016 (jfr.3.1.1). NOSVAR er i ferd med å bli litt mer omfattende, men fortsatt begrenset til noen kjernevariabler. Disse representerer som før kriterievariabler for diagnosen. I tillegg kommer enkelte data for sykdomsspesifikke komplikasjoner, sykdomsaktivitet og behandling. Dersom ønskelig, vil flere registreringer i sykdomsforløpet være mulig innen hver diagnose. Hvordan oppnå målet om mest mulig komplett registrering vil fortsatt være en utfordring.

Innføring av e-Biobank med merking, registrering og sporing av prøver er planlagt i 2017 og vil kreve mer ressurser tilknyttet prøvetaking. Kobling mellom Medinsight og e-Biobank er ikke satt opp. Et krav er at kliniske data i Medinsight og blodprøvemateriale skal kunne kobles slik at prøvemateriale kan velges ut på grunnlag av valgte kliniske parametre i registeret. Videre vil det være et ønske om å importere registrerte prøvemateriale i dagens accessdatabase til ny løsning.

## 6 MÅL FOR 2017



Nettsider:

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

[nosvar.no/](https://nosvar.no/)

[ous-research.no/rheumatology/](https://ous-research.no/rheumatology/)