



UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige fakultet

Endringer i behandlingen av lupusnefritt ved UNN i perioden 2000-2019

En retrospektiv observasjonsstudie

Lone Claussen

Masteroppgave i medisin (MED-3950), mars 2024

Veileder: Gro Østli Eilertsen, Institutt for klinisk medisin, UiT

Biveileder: Marit Solbu, Institutt for klinisk medisin, UiT

Forord

Høsten 2021 ble jeg satt i kontakt med min hovedveileder, revmatolog Gro Østli Eilertsen, da jeg hadde vært i dialog med en av hennes medarbeidere angående mitt ønske om å skrive masteroppgave innenfor nefrologi. Veileder foreslo at jeg kunne se nærmere på endringer i behandlingen av lupusnefritt ved UNN. Da kunne jeg samtidig som jeg skreiv masteroppgaven, også gjøre en form for kvalitetssikring av behandlingen pasientene med denne sykdommen får. Nefrolog Marit Solbu har bidratt som biveileder.

Utover høsten fordypet jeg meg i temaet, og prosjektbeskrivelsen ble ferdigstilt. Våren 2022 ble arbeidet mot datainnsamlingen gjort ferdig, slik at jeg høsten 2023 kunne samle inn all nødvendig data. Deretter ble oppgaven ferdigstilt ut over vinteren 2022/2023.

Jeg ønsker å rette stor takk til min hovedveileder Gro Østli Eilertsen for et godt samarbeid. Gro har gitt meg god veiledning, vært fleksibel og hjelpsom. Hennes lange erfaring som kliniker og forsker har vært til stor nytte. Takk til biveileder Marit Solbu for nyttige kommentarer og råd angående oppgaven. Jeg ønsker også å si takk til familien min for tid, motiverende ord og støtte i skriveperioden.

Det har ikke vært nødvendig å søke om finansiell støtte til prosjektet.

Tromsø 27.03.2024

Lone Claussen

Lone Claussen

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag.....	5
2	Forkortelser	6
3	Innledning.....	7
3.1	Systemisk Lupus Erythematosus (SLE).....	7
3.2	Diagnostikk og klinikk ved SLE.....	7
3.3	Lupusnefritt, forekomst, symptomer og diagnostikk	8
3.4	Antistoffer og lupusnefritt.....	9
3.5	Klassifikasjon av lupusnefritt	9
3.6	Behandling av SLE og LN	10
4	Material og metode.....	12
4.1	Inklusjon og eksklusjonskriterier	12
4.2	Statistiske metoder.....	12
4.3	Fremgangsmåte	12
5	Resultater	13
5.1	Oversikt over deltakere og kohortene	13
5.2	Oversikt over biopsifunn og serologiske markører	15
5.3	Medikamentbruk i de to kohortene	16
5.4	Medikamenter og LN-klasser.....	17
6	Diskusjon	19
6.1	Medikamentell behandling.....	19
6.2	Medikamenter og LN-klasse.....	20
6.3	Styrker og svakheter med studien	21
7	Konklusjon.....	21
8	Referanser.....	22
9	Vedlegg	26
9.1	Vedlegg 1: skjema for registrering av pasientopplysninger	26

Tabelliste

Tabell 1 - Klassifikasjon og behandling av lupusnefritt

Tabell 2 - Kohorter med aktiv lupusnefritt (LN). Kohort 1 ble behandlet på revmatologisk seksjon, UNN mellom 01.01.2000-31.12.2009 og kohort 2 i perioden 01.01.2010-31.12.2019

Tabell 3 - LN-klasser, autoantistoffprofil og komplement i kohortene med aktiv lupusnefritt (LN). Kohort 1 ble behandlet på revmatologisk seksjon, UNN mellom 01.01.2000-31.12.2009 og kohort 2 i perioden 01.01.2010-31.12.2019

Tabell 4 - Oversikt over behandlingen pasientene i de ulike kohortene har fått

Tabell 5 - Oversikt over de ulike medikamentene som ble brukt for å behandle pasientene med de ulike LN-klassene i Kohort 1

Tabell 6 - Oversikt over de ulike medikamentene som ble brukt for å behandle pasientene med de ulike LN-klassene i Kohort 2

Figurliste

Figur 1 - Inkluderte pasienter og tilfeller med lupusnefritt (LN) med diagnosekode M32 (0-9) i perioden 01.01.2000-31.12.2019 innlagt på Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN).

1 Sammendrag

Bakgrunn: Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) er en autoimmun bindevevssykdom som kan ramme mange ulike organsystem. Denne studien fokuserer på nyreaffeksjon i form av lupusnefritt (LN). LN er en kjent komplikasjon ved sykdommen, som i verste fall kan føre til behov for nyreerstattende behandling eller død. Å behandle ikke bare grunnsykdommen, men også LN på en best mulig måte kan derfor være avgjørende for pasientens helse, og det finnes internasjonale retningslinjer som skal sørge for dette. Formålet med denne studien var å undersøke om disse retningslinjene følges ved Revmatologisk avdeling, UNN Tromsø.

Metode: I denne retrospektive observasjonsstudien, tilfredsstilte 53 pasienter inklusjonskriteriene. Disse deltagerne ble delt inn i to kohorter på hhv 10 år hver. Deretter ble tid før debut av LN, autoantistoffprofil, medikamentell behandling, og tilfeller av død sammenlignet mellom gruppene for å se om man kunne finne signifikante forskjeller. Disse analysene ble gjort i SPSS v.26.0.

Resultater: Flere pasienter fikk mykofenolatmofetil (MMF) (90,9% mot 57,7%, $p=0,020$) og angiotensin II- reseptorblokker (ARB) (54,5% mot 15,4%, $P=0,006$) for LN i årene 2010-2019 (kohort 2) sammenlignet med perioden 2000-2009 (kohort 1). Det kan se ut til å være mindre bruk av azatioprin, cyklofosamid, acetylsalisyre, angiotensin-konverterende enzym-hemmere (ACE-hemmere), diuretika og betablokkere i nyere tid, mens det virker å være en økt bruk av takrolimus, rituksimab, warfarin, direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK), prednisolon, ARB og statiner, i kohort 2 enn det er i kohort 1. Det er riktignok kun bruk av MMF og ARB som er signifikante.

Konklusjon: Det ble funnet en signifikant endring i bruk av MMF og ARB mellom kohortene, som viser at revmatologene ved UNN Tromsø har fulgt oppdaterte internasjonale retningslinjer i behandlingen mot LN. Dette vil sannsynligvis føre til at det tar lengre tid før SLE-pasientene utvikler LN, og at pasientene som utvikler LN får en bedre nyreoverlevelse.

2 Forkortelser

ACE-hemmer – angiotensin-konverterende enzym-hemmer

ACR – American College of Rheumatology

ANA – Antinukleære autoantistoffer (ANA)

ANT-dsDNA - anti-double-stranded DNA

ARB – angiotensin II reseptorblokker

DOAK – direktevirkende orale antikoagulantia

ERA-EDTA – The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association

EULAR – European League Against Rheumatism

HLA – Humane leukocyt-antigener

LN – Lupusnefritt

MMF – mykofenolatmofetil

SLE – Systemisk lupus erythematosus

SLICC – The Systemic Lupus International Collaborating Clinics

UNN – Universitetssykehuset i Nord-Norge

3 Innledning

3.1 Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)

Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) er en autoimmun bindevevssykdom, hvor immunsystemet produserer autoantistoffer. 95-100% av pasientene har antinukleære autoantistoffer (ANA) i serum(1). ANA er en gruppe antistoffer som aktiveres av pasientens egne antigener, slik at immunsystemet til pasienten feilaktig aktiveres. Det kan føre til skade på egne celler og vev. Nesten alle vev og organsystemer kan angripes, men ved SLE er det typisk hud, ledd, serøse membraner og nyrer som affiseres, men med individuell og varierende grad av klinikk (1).

SLE affiserer kvinner hyppigere enn menn, og det typiske for kvinner er å utvikle sykdommen i 20-30 årene. Man kan imidlertid utvikle sykdommen i alle aldre (2). I Norge ligger insidensen på 3 per 100 000 per år (3).

Andre risikofaktorer for å utvikle SLE enn kjønn og alder, er hereditet, HLA-assosiasjon (HLA-DR2 eller HLA-DR3) og andre genetiske faktorer som komplementfaktor-mangler, feil i B-celle toleranse eller polymorfisme i FC-reseptoren FC γ RIIb. Også miljøfaktorer ser ut til å være involvert i patogenesen ved SLE, for eksempel UV-lys bestråling og legemidler som hydralazin eller penicillamin (2).

3.2 Diagnostikk og klinikk ved SLE

For å stille diagnosen SLE, brukes klassifikasjonskriterier. De internasjonale kriteriene har vært revidert flere ganger, og siste versjon fra European League Against Rheumatism og American College of Rheumatology (EULAR/ACR) er fra 2019. I de nye kriteriene er det krav om positiv ANA-test (4).

The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) er en internasjonal forskningsgruppe som forsker på SLE. SLICC klassifikasjonskriteriene er utgitt i 2012 angir grad av organskader. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, ble brukt i forskning fra 2012 (5), men de aller fleste SLE pasientene som er inkludert i denne studien er diagnostisert ved ACR-kriteriene fra 1997.

ACR 1997 består av 11 kriterier, hvorav minst 4 skal være oppfylt over tid for å sette diagnosen SLE. De 11 kriteriene baserer seg på hvorvidt det foreligger 9 kliniske kriterier som sommerfuglutslett, fotosensitivitet, diskoid utslett, orale ulcera, artritt, serositt (pleuritt eller perikarditt), renal, nevrologisk, eller hematologisk affeksjon. I tillegg er det to immunologiske kriterier som man vurderer: ANA i blod eller immunologisk affeksjon (6, 7).

Symptomer som kan forekomme ved SLE er mange, siden sykdommen kan affisere så mange ulike organsystemer. Fatigue, feber, vektendringer, morgenstivhet i ledd, artritt, utslett, blodpropp, brystmerter, dyspne (8), alopeci (9) og orale slimhinneforandringer (10) er eksempler på symptomer eller tegn som kan fremkomme i en anamnese eller ved en klinisk undersøkelse av pasienten. Pasienter med SLE har også økt forekomst og risiko for svangerskapskomplikasjoner som for eksempel gjentakende spontanaborter (8) eller preeklampsi (8, 11).

3.3 Lupusnefritt, forekomst, symptomer og diagnostikk

Over 1/5 av pasienter med SLE utvikler nyreaffeksjon i form av lupusnefritt (LN)(12, 13). 10-15% av disse vil ende opp med kronisk nyresykdom i endestadiet med behov for nyreerstattende behandling (12). Kardiovaskulær sykdom er økt hos pasienter med SLE og er dødsårsak til 26,5% av pasientene (14).

Forekomsten av LN er heldigvis synkende, men omkring 16% har manifest nefritt når diagnosen SLE stilles. Det er vanlig at LN utvikles innen de første fem årene etter diagnosedebut (12). Man vet også at pasienter med afroamerikansk eller asiatisk etnisitet, og det å ha en lav sosioøkonomisk status er assosiert med økt risiko (15), dårligere behandlingsrespons og en mer aggressiv lupusnefritt (12). Andre risikofaktorer for progressiv LN er mannlig kjønn, early-onset av SLE, tidligere gjennomgått LN eller inkomplett remisjon av LN, og proteinuri over 4g/døgn ved diagnosetidspunktet (16).

Tidlig i utviklingen av LN er det vanligst med fravær av symptomer (12). Tilstanden avdekkes ved at man finner hematuri og/eller proteinuri ved urinundersøkelse, redusert estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) i blodprøve, og pasienten har ofte hypertensjon (17). I sene stadier vil pasienten få symptomer relatert til kronisk

nyresykdom i endestadiet, som, redusert appetitt, kvalme , fatigue kløe, ødemer og dyspne (18).

Utredning av LN gjøres som regel basert på urinfunn. Protein-kreatinin ratio eller albumin-kreatinin ratio brukes til å bekrefte proteinuri. Mange har også mikroskopisk hematuri. Indikasjon for nyrebiopsi er påvist proteinuri, cellulære sylindre eller hematuri og/eller redusert eGFR (12).

3.4 Antistoffer og lupusnefritt

Den vanligste årsaken til LN er immunkompleksmediert glomerulonefritt (12). Det vil si at immunkomplekser slår seg ned i glomeruli slik at de skades(2). Hovedsakelig er dette antistoffer av typen anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA)(19). Men selv om LN hovedsakelig er assosiert med anti-dsDNA, er også autoantistoffer mot komplementfaktoren C1q vist å ha en sammenheng med utviklingen av LN(20).

Når autoantistoffer som f.eks. anti-dsDNA binder til endotel og mesangiale celler i nyren, fører dette til at det frigjøres interleukiner som f.eks. IL-1 og andre pro-inflammatoriske substanser som fremmer inflammasjon og rekrutterer lymfocytter (21). Intrarenale immunkomplekser slår seg ned i vevet og aktiverer komplementsystemet (22). Komplement-aktivering fører videre til at endotel i nyren skades i tillegg til at det dannes inflammasjon i nyrevevet som på sikt kan ødelegge nyrevevet (22, 23).

3.5 Klassifisering av lupusnefritt

På bakgrunn av patologiske funn ved nyrebiopsi, deles LN inn i 6 klasser. De histopatologiske klassifiseringene baseres på proliferativ aktivitet, grad av immunkompleksnedslag, grad av basalmembranfortykkelse og kroniske forandringer i glomeruli. (24). Se tabell 1.

Klasse 4 er den vanligste og hissigste typen LN påvist ved biopsi(2). For å skille mellom klasse 3 og 4 vurderes blant annet hvor stor andel av glomeruli som er affisert, samt om hele (global) eller bare deler av (segmental) glomerulus har typiske forandringer. I tillegg vurderer patologen hvorvidt de aktive lesjonene omfatter

nedslag av immunkomplekser subendotelialt, nekrose, cellulære halvmåner eller endokapillær proliferasjon. Det er også mulig ha et blandingsbilde (12).

Tabell 1: Klassifikasjon og behandling av lupusnefritt (12, 13, 24)

Klasse	Manifestasjon	Hovedbehandling
Klasse 1	Minimal mesangial lupusnefritt	Ingen
Klasse 2	Mesangial proliferativ lupusnefritt	Ingen
Klasse 3	Fokal lupusnefritt	Kortikosteroider + mykofenolat/ (MMF), Cyklofosfamid etter euro-lupus protokoll eller azatioprin.
Klasse 4	Diffus segmental eller global lupusnefritt	Kortikosteroider + MMF eller cyklofosfamid eller azatioprin. I tillegg vurderer man «multitarget» MMF + tacrolimus
Klasse 5	Membranøs lupusnefritt	Kortikosteroider + MMF eller cyklofosfamid eller azatioprin. I tillegg vurderer man «multitarget» MMF + tacrolimus
Klasse 6	Avansert sklerotisk lupusnefritt	Nyreerstattende behandling

Ved aktiv lupusnefritt, er det patologisk klassifikasjon som styrer den videre behandlingen. Det gir også informasjon om prognose (12, 24).

3.6 Behandling av SLE og LN

Alle med SLE skal i utgangspunktet behandles livet ut. Basisbehandlingen består av hydroksyklorokin, som er et antimalariamiddel som også virker som et antirevmatikum (DMARD). Denne medisinen gis i prinsippet til alle med SLE. I tillegg gis det individuell behandling avhengig av sykdomsaktivitet, der de vanligste medikamentgruppene er glukokortikoider, immundempende medikamenter som metotreksat, azatioprin, mykofenolatmofetil og cyklofosfamid, og biologiske DMARDs (25).

Medikamentene som brukes for å behandle LN er primært medikamenter som virker på immunsystemet for å dempe inflammasjon. Kortikosteroider i form av glukokortikoidet prednisolon brukes i grunnbehandlingen ved LN klasse 3-5.

Glukokortikoidene er de sterkeste antiinflammatoriske midlene man har(26). Anbefalinger om induksjonsbehandling av LN har ved enhver tid fulgt gjeldene behandlingsprotokoll beskrevet i EULAR/ERA-EDTA, og har endret seg i observasjonsperioden. Først i begynnelsen av 2000-taller ble behandling av LN med mykofenolatmofetil og ARB iverksatt (27).

Mykofenolatmofetil (MMF) er et immunsuppressivt legemiddel med spesifikk på T- og B-lymfocytter(28). Cyklofosamid er klassifisert som en alkylende cytostatika, og har også immunsuppressiv effekt via reduksjon av antall T- og B-celler (29). Også azatioprin regnes som et cytostatikum, men brukes kun som immunsuppressivt middel, som f.eks. ifm. LN. Det aktive virkestoffet forstyrrer DNA-replikasjonen slik at celleproliferasjonen hemmes, og det fører til at immunresponser og betennelsesprosesser påvirkes, da særlig T- og B-celler. Azatioprin er mindre potet enn cyklofosamid (30). Takrolimus brukes hhv ved LN klasse 4 eller 5. Takrolimus er et makrolid som virker ved å blokkere kalsinevrinmediert aktivering og proliferasjon av T-celler (31).

I tillegg til grunnbehandlingen, gis det ved klasse 2-5 også tilleggsbehandling som angiotensinkonverterende enzymhemmer (ACE-hemmer) eller angiotensin II-reseptorblokker (ARB). Ved klasse 2 og 3 gir man kun tilleggsbehandling ved proteinuri. ACE-hemmer eller ARB legges til for å senke blodtrykket i tillegg til at det fungerer som antiproteinurisk behandling (13).

Hovedbehandlingen og tilleggsbehandlingen ved LN kommer i tillegg til grunnbehandlingen av SLE (hydroksyklorokin) og eventuell annen behandling pasienten står på for SLE (12, 32).

Formålet med denne masteroppgaven var å undersøke om det er forskjeller i behandlingen av LN ved UNN i perioden 2000-2009 og 2010-2019, og om oppdaterte internasjonale retningslinjer blir fulgt.

4 Material og metode

4.1 Inklusjon og eksklusjonskriterier

Studiepopulasjonen er basert på følgende inklusjonskriterier: pasienter ≥ 18 år med SLE, diagnostisert etter ACR-97 kriteriene, med aktiv LN grad 1-6.

Eksklusjonskriterier er pasienter ≤ 18 år, eller pasienter med ICD-10 diagnosekode på andre alvorlige sykdommer som påvirker immunforsvaret /bruken av immundempende medikamenter, som for eksempel aktiv kreftsykdom. Det er mulig for en pasient å bli inkludert flere ganger i studien ved gjentakende tilfeller av LN i den gitte perioden.

4.2 Statistiske metoder

Studien er en retrospektiv observasjonsstudie. Oppgaven er basert på data innhentet fra revmatologisk seksjon, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø og DIPS journalsystem november 2022. Inkluderte deltagere ble inndelt i to kohorter. Kohort 1 består av tilfeller av LN diagnostisert i perioden 01.01.2000-31.12.2009 og kohort 2 LN diagnostisert mellom 01.01.2010-31.12.2019. Dette ble gjort for å kunne sammenligne hvilke medikamenter pasientene fikk som behandling av sin lupusnefritt. Ved å undersøke hvilke legemidler pasientene ble behandlet med i de ulike kohortene, kunne vi se om vi fant forskjeller mellom tidsperiodene.

Analysene ble gjort i SPSS v.26.0 (IBM, USA). Ved kategoriske data ble det brukt krystabeller. Fishers exact test ble brukt pga lavt antall deltakere. Ved kontinuerlige data ble det brukt T-test. Signifikansnivå ble satt ved P-verdi $< 0,05$.

4.3 Fremgangsmåte

Vi fikk godkjenning av PVO for å hente ut data til prosjektet (PVO-nummer 02907). Dermed hentet vi ut lister fra revmatologisk avdeling UNN, i perioden 01.01.2000-31.12.2019 over unike pasienter med ICD-10 diagnosekode for SLE eller aktuell nyresykdom, omsorgsnivå (poliklinisk eller innleggelse), bostedskommune, dato for behandling og person-ID. Diagnosekoder som ble brukt var følgende: M32 for SLE, og for lupusnefritt ble N04 (nefrotisk syndrom), N08 (glomerulære forstyrrelser ved sykdommer klassifisert et annet sted), N17 (akutt nyresvikt) og N12 (kronisk

nyresvikt) brukt. Listene ble samkjørt og vi fikk da 1065 potensielle pasienter. Deretter ble 995 pasienter fjernet fordi de ikke hadde diagnosekoder for både SLE og LN. 17 pasienter sto oppført dobbelt og dette ble korrigert for ved å fjerne eldste registrering. Resultatet ble da 53 aktuelle deltakere.

Disse 53 pasientene ble søkt opp i DIPS journalsystem. Deretter undersøkte vi om de tilfredsstilte inklusjonskriteriene, eller om de hadde noen eksklusjonskriterier. 18 pasienter ble da ekskludert hvorav 5 som følger av LN før 2000, 11 pga usikker diagnose, en pasient ble ekskludert pga cancer-behandling og en pasient døde før behandlingsstart av LN. Vi endte da opp med 35 unike pasienter som utgjorde 48 unike tilfeller av LN. Relevant data ble da basert på disse pasientenes journalnotater, epikriser og histologisvar fram til tidspunkt for sist tilfelle av LN. Se vedlegg 1. All behandling startet i ettertid ble ekskludert.

5 Resultater

5.1 Oversikt over deltakere og kohortene

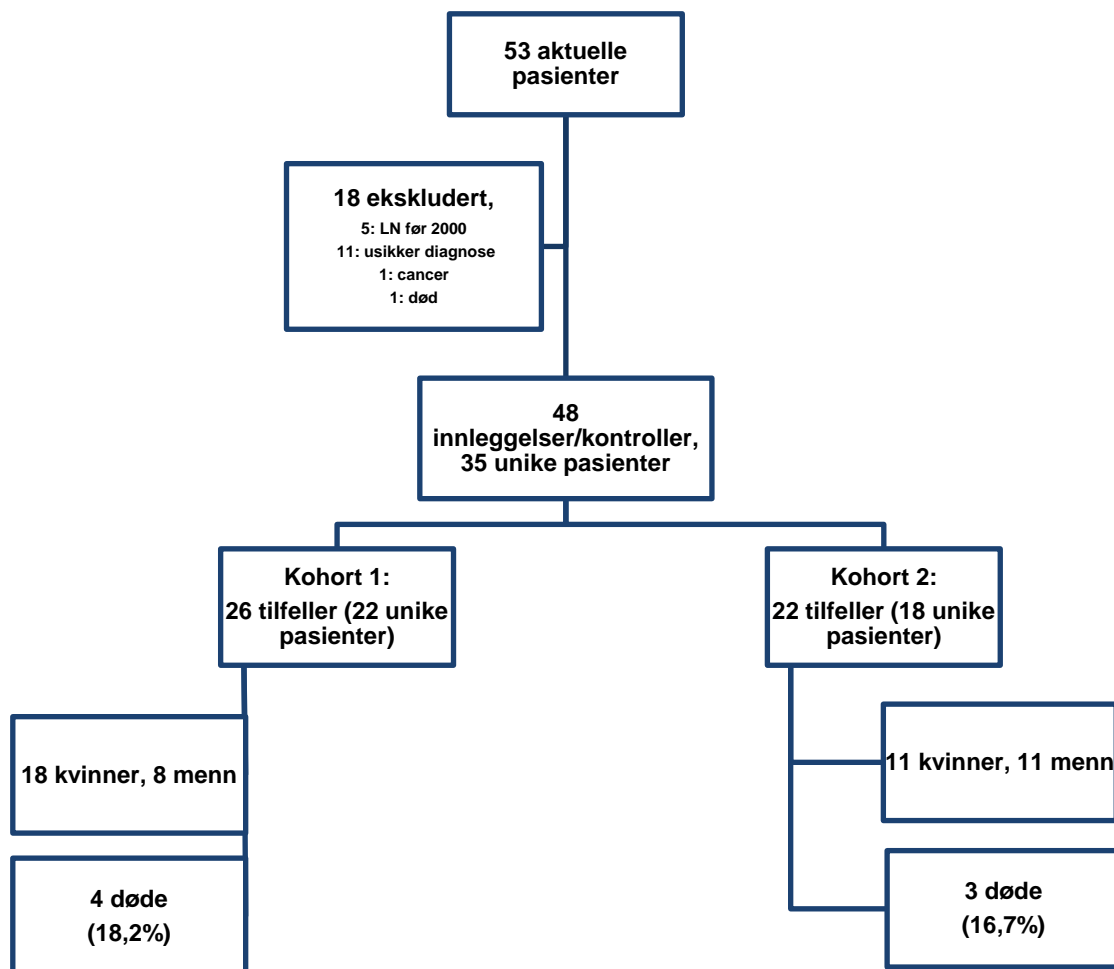
53 unike pasienter var innlagt ved UNN Tromsø med LN i perioden 01.01.2000-31.12.2019. 18 pasienter ble ekskludert ihht eksklusjonskriterier pga. LN før 2000, usikker diagnose eller cancer. 35 pasienter ble inkludert totalt, hvorav 11 pasienter er inkludert flere ganger. Det ble da totalt 48 tilfeller av LN. 54,7% av tilfellene var kvinner, og gjennomsnittsalderen for deltagerne var på 39 år. Se Figur 1.

I kohort 1 ble det registrert 26 tilfeller for 22 unike pasienter, og 22 tilfeller for 18 unike pasienter i kohort 2. Det var 18 (69%) kvinner og 8 menn i kohort 1, 11 (50%) kvinner og 11 menn i kohort 2. Gjennomsnittsalder er 34,4 år (SD 16,6) i kohort 1 og 45 år (SD 23,0) i kohort 2. Se tabell 2. Kohort 1 samstemmer med litteraturen når det kommer til kjønn. En større andel av pasientene i kohort 1 er kvinner, mens det for kohort 2 er ingen forskjell i kjønn.

Det ble registrert 4 avdøde pasienter i kohort 1, 3 avdøde pasienter i kohort 2. Totalt 7 inkluderte pasienter døde innenfor perioden 2000-2019, hvorav tre av usikker årsak,

to av sepsis/septisk sjokk, en av postinfarktsvikt og en av subduralt hematom som følger av fall. Gjennomsnittsalder for død var 47,8 år (SD 26,8) for kohort 1, 62,3 år (SD 33,3) for kohort 2.

Figur 1: Inkluderte pasienter og tilfeller med lupusnefritt (LN) med diagnosekode M32 (0-9) i perioden 01.01.2000-31.12.2019 innlagt på Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN).



Tabell 2: Kohorter med aktiv lupusnefritt (LN). Kohort 1 ble behandlet på revmatologisk seksjon, UNN mellom 01.01.2000-31.12.2009 og kohort 2 i perioden 01.01.2010-31.12.2019

	Kohort 1 n=26	Kohort 2 n=22	P- verdi	95% SD
Tilfeller	26	22	-	-
Unike pasienter	22	18	-	-
Antall kvinner (%)	18 (69,0)	11 (50,0)	0,239	0,69-7,32
Gjennomsnittsalder	34,4 år (SD 16,6)	45 år (SD 23,0)	0,072	-22,1-0,97
Døde	4 (18,2%)	3 (16,7%)	1,000	0,228-5,81
Gjennomsnittsalder døde	47,8 år (SD 26,8)	62,3 år (SD 33,3)	0,547	-72,7-43,5

5.2 Oversikt over biopsifunn og serologiske markører

Ingen hadde LN klasse 1, 11 hadde LN klasse 2, 10 pasienter hadde LN klasse 3, 18 pasienter hadde LN klasse 4. Totalt 6 pasienter hadde LN klasse 5. Kun en pasient hadde LN klasse 6.

ANA var positiv hos totalt 68.5%. Se tabell 3.

Tabell 3: LN-klasser, autoantistoffprofil og komplement i kohortene med aktiv lupusnefritt (LN). Kohort 1 ble behandlet på revmatologisk seksjon, UNN mellom 01.01.2000-31.12.2009 og kohort 2 i perioden 01.01.2010-31.12.2019

	Kohort 1 n=26	Kohort 2 n=22	P-verdi
LN kl. 2	8 (34,8%)	3 (13,6%)	-
LN kl. 3	3 (13,0%)	6 (27,3%)	-
LN kl. 4	8 (34,8%)	10 (45,5%)	-
LN kl. 5	3 (13,0%)	3 (13,6%)	-
LN kl. 6	1 (4,3%)	-	-
ANA pos	18 (69,2%)	15 (68,2%)	1,000
dsDNA pos	13 (50,0%)	15 (68,2%)	0,573
SM pos	1 (3,8%)	-	1,000
SSA/SSB pos	11 (42,3%)	5 (22,7%)	0,221
RNP pos	2 (7,7%)	3 (13,6%)	0,649
aPL pos	7 (26,9%)	8 (36,4%)	0,543
Lav C3/C4	15 (57,7%)	13 (59,1%)	1,000

5.3 Medikamentbruk i de to kohortene

Det kan se ut som at det var mindre bruk av azatioprin, cyklofosamid, acetylsalisyre, ACE-hemmer, diuretika og betablokkere i kohort 2 enn i kohort 1. Og en tendens til mer bruk av takrolimus, rituksimab, warfarin, DOAK, prednisolon, ARB og statiner, i kohort 2 enn det er i kohort 1. Alle SLE-pasienter skal i utgangspunktet behandles med hydroksyklorokin. I kohort 1 var det 69,2% som ble behandlet med dette legemiddelet, mens 90,9% i kohort 2. Se tabell 4.

Tabell 4: Oversikt over behandlingen pasientene i de ulike kohortene har fått.

Behandlet med følgende medikamenter	Kohort 1 Registrert:01.01.00-31.12.10 n=26	Kohort 2 Registrert:01.01.10-31.12.19 n=22	P-verdi	95% SD
Hydroksyklorokin (%)	18 (69,2%)	20 (90,9%)	0,084	0,042-1,20
Azatioprin	14 (53,8%)	8 (36,4%)	0,259	0,639-6,52
MMF	7 (57,7%)	20 (90,9%)	0,020	0,026-0,709
Takrolimus	1 (3,8%)	5 (22,8%)	0,081	0,015-1,27
Cyklofosfamid	13 (50,0%)	8 (36,4%)	0,393	0,549-5,58
Rituksimab	6 (23,1%)	7 (31,8%)	0,532	0,179-2,31
Warfarin	7 (26,9%)	7 (31,8%)	0,758	0,227-2,75
Acetylsalisylsyre	10 (38,5%)	3 (13,6%)	0,101	0,927-16,9
DOAK	2 (7,7%)	2 (9,1%)	1,000	0,108-6,46
Prednisolon p.o.	23 (88,5%)	21 (95,5%)	0,614	0,035-3,788
ACE-hemmer	11 (42,3%)	8 (36,4%)	0,771	0,400-4,12
ARB	4 (15,4%)	12 (54,5%)	0,006	0,039-0,588
ACE-hemmere el. ARB	15 (57,7%)	20 (90,9%)	-	-
Diuretika	7 (26,9%)	3 (13,6%)	0,307	0,523-10,4
Nyretransplantasjon	1 (3,8%)	-	1,000	1,44-2,46
Betablokker	4 (15,4%)	2 (9,1%)	0,674	0,300-11,0
Statiner	8 (30,8%)	7 (31,8%)	1,000	0,280-3,24

MMF: mykofenolatmofetil, DOAK: direktevirkende orale antikoagulantia, ACE-hemmere: angiotensin-konverterende enzym-hemmere, ARB: angiotensin II reseptorblokker.

5.4 Medikamenter og LN-klasser

Det var 14 pasienter med LN klasse 3-5 i kohort 1. 85,7% av pasientene ble behandlet med prednisolon, og 64,3% med MMF. Et likt antall pasienter (64,3%) ble behandlet med cyklofosfamid. Kun 50% av pasientene i kohort 1 ble behandlet med azatioprin. Se tabell 5.

Det var 19 pasienter med LN klasse 3-5 i kohort 2. Alle av pasientene i kohort 2 med LN klasse 3-5 ble behandlet med MMF 42,1% ble behandlet cyklofosfamid og 31,6%

ble behandlet med azatioprin, Alle pasienter (100%) med LN klasse 3-5 i kohort 2 ble behandlet med prednisolon. Se tabell 6.

I kohort 2 var det 89,5% pasienter som bruker ARB og/eller ACE-hemmer, mens det i kohort 1 var 57,1%.

Tabell 5: Oversikt over de ulike medikamentene som ble brukt for å behandle pasientene med de ulike LN-klassene i Kohort 1

LN klasse	3	4	5	Total
Bruker Prednisolon	2/3 (66,7%)	8/8 (100%)	2/3 (66,7%)	12/14 (85,7%)
Bruker MMF	1/3 (33,3%)	6/8 (75,0%)	2/3 (66,7%)	9/14 (64,3%)
Bruker Cyklofosamid	3/3 (100%)	5/8 (62,5%)	1/3 (33,3%)	9/14 (64,3%)
Bruker Azatioprin	3/3 (100%)	3/8 (37,5%)	1/3 (33,3%)	7/14 (50,0%)
Bruker ARB/ACE-hemmer	0/3 (0,0%)	6/8 (75,0%)	2/3 (66,7%)	8 (57,1%)

Tabell 6: Oversikt over de ulike medikamentene som ble brukt for å behandle pasientene med de ulike LN-klassene i Kohort 2

LN klasse	3	4	5	Total
Bruker Prednisolon	6/6 (100%)	10/10 (100%)	3/3 (100%)	19/19 (100%)
Bruker MMF	6/6 (100%)	10/10 (100%)	3/3 (100%)	19/19 (100%)
Bruker Cyklofosamid	2/6 (33,3%)	5/10 (50,0%)	1/3 (33,3%)	8/19 (42,1%)
Bruker Azatioprin	0/6 (0,0%)	4/10 (40,0%)	2/3 (66,7%)	6/19 (36,1%)
Bruker ARB/ACE-hemmer	5/6 (83,3%)	9/10 (90,0%)	3/3 (100,0%)	17 (89,5%)

6 Diskusjon

I denne studien ser vi at flere pasienter fikk MMF og ARB for LN i årene 2010-2019, sammenlignet med 2000-2009.

Pasientene i kohort 1 har en lavere gjennomsnittsalder (34,4 år), enn pasientene i kohort 2 (45 år), men forskjellen var ikke signifikant. Dette resultatet, sammen med tidligere diagnostisering og behandling i utviklingen av SLE ved UNN, kan vise en trend mot at grunnbehandlingen av SLE-sykdommen har blitt bedre de siste årene, slik at det tar lengre tid før pasientene utvikler nyreaffeksjon (33).

Dersom man sammenligner LN- klassifikasjon mellom de ulike kohortene ser man at flest pasienter har LN klasse 4 i begge kohorter, noe som stemmer overens med tidligere studier som peker på denne klassen 4 som den vanligste gruppen (2) .Det er likt andel pasienter med LN klasse 5, men det er kun kohort 1 som har en pasient med LN klasse 6 og behov for nyretransplantasjon. Det er imidlertid flere som har LN klasse 2 enn klasse 3 i kohort 1, mens det i kohort 2 er flere som har LN klasse 3 enn 2. Det kan altså se ut som at pasientene i kohort 2 har en mer alvorlig nyreaffeksjon totalt sett enn pasientene i kohort 1.

6.1 Medikamentell behandling

Forskjellene for MMF og ARB er signifikante.

Ved LN klasse 1-2 gis det ingen ekstra behandling utenom grunnbehandlingen for SLE. Ved LN klasse 6 gis det nyreerstattende behandling. Pasienter med LN klasse 3-5 skal behandles med prednisolon, i tillegg til MMF, cyklofosamid eller azatioprin (tabell 1). Det gis ARB eller ACE-hemmer som tilleggsbehandling ved LN klasse 2-5.

15,4% ble behandlet med ARB i kohort 1, mens 54,5% i kohort 2 ($P=0,006$). Tidligere studier har pekt på at økt bruk av antihypertensiv behandling har ført til en lavere insidens av LN og mindre nyreskade (33, 34). I en amerikansk forsøksstudie fra 2004, så man på effektene av ACE-hemmeren captopril ved LN hos mus. De så at captopril utsatte debut av proteinuri og bremset sykdomsprogresjonen av LN. I noen tilfeller førte bruk av ACE-hemmeren også til reversering av LN til tross for

langkommen sykdom (35). I vår studie er behandlingen med ARB og/eller ACE-hemmere økt etter år 2000. 57,7% for kohort 1, mot 90,9% for kohort 2.

57,7% av pasientene er blitt behandlet med MMF i kohort 1, mot 90,9% i kohort 2 (P=0,020). I en oversiktsartikkel publisert av British Society for Rheumatology i 2020, poengteres det at LN i de fleste tilfeller kan bli behandlet med glukokortikoider og MMF alene (36). I vår studie hadde pasientene i Kohort 1 en lavere gjennomsnittsalder ved sykdomsdebut, men også en lavere gjennomsnittsalder for død, sammenlignet med Kohort 2. Dette til tross for at pasientene i Kohort 2 totalt sett hadde høyere klasser av LN enn pasientene i kohort 1.

Pasienter med LN klasse 3-5 skal også behandles med prednisolon. I kohort 1 bruker flest (50,0%) 7,5-30mg prednisolon. I kohort 2 bruker flest pasienter 30mg eller mer (40,9%). Det kan tyde på at pasientene i kohort 2 har fått endret behandlingsregime da ulike prednisolondoser er anbefalet ved ulike immunsupprimerende medikamenter.

Dersom man sammenligner bruk av MMF ser man at 64,3% av pasientene i kohort 1 med LN 3-5 er blitt behandlet med MMF, mot 100% i kohort 2. Samtidig er behandling med cyclofosfamid redusert fra 64,3% til 42,1%. Til tross for at det er små tall, og ikke signifikante endringer, kan man si at det er en tendens mot at det har skjedd en endring av behandlingen av LN ved UNN med tiden.

Ingen av disse funnene er imidlertid signifikante og må derfor tolkes med varsomhet.

6.2 Medikamenter og LN-klasse

Når man sammenligner behandlingen for pasienter med LN klasse 3-5 mellom kohortene, ser man at pasientene i kohort 2 i større grad ble behandlet ihht oppdaterte internasjonale retningslinjer for behandling av LN (13). Pasienter med LN klasse 3-5 skal som nevnt behandles med prednisolon, i tillegg til MMF, cyclofosfamid eller azatioprin. Alle pasientene i kohort 2 ble behandlet med både prednisolon og MMF, mot hhv 85,7% for prednisolon og 64,3% for MMF for kohort 1. Behandling med glukokortikoider som prednisolon, sammen med MMF, er som nevnt

tidligere den viktigste behandlingen ved LN (36), noe som understøtter det at behandling av LN ved UNN i nyere tid har endret seg i tråd med nye anbefalinger.

6.3 Styrker og svakheter med studien

Denne studien har et lavt antall deltakere. Ved et så lavt antall, vil man kunne få type II-feil, dvs at man konkluderer feil, og får falske negative funn. En annen viktig svakhet, er at pasientdata er basert på journalnotater og epikriser, og at man derfor kan ha gått glipp av et notat og dermed mangelfullt registrert f.eks. et legemiddel eller ett symptom, som også bidrar til potensielt falske negative funn.

Styrker med studien er at den inkluderer alle pasienter med LN som er blitt behandlet med revmatologisk avdeling UNN over en tyveårsperiode. Det gjelder alle pasientene med LN i Finnmark, Tromsø og delvis Nordland som er et velavgrenset geografisk område. Diagnosekodene er blitt registrert ved hver pasientkontakt og data brukt i studien er basert på opplysninger lagret i sykehusjournal.

7 Konklusjon

Det er flere funn som tyder på at det er blitt en forbedring i behandlingen av pasienter med LN ved UNN. Når det gjelder bruk av MMF og ARB ved LN i årene 2010-2019, sammenlignet med 2000-2009, er disse funnene signifikante. Dette viser at revmatologene ved UNN Tromsø har fulgt oppdaterte internasjonale retningslinjer i behandlingen mot LN. Dette medfører sannsynligvis at det tar lengre tid før utvikling av LN og at pasientene får en bedre nyreoverlevelse. Dette gjenstår riktignok å kartlegge.

8 Referanser

1. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344-58.
2. Kumar A, K.Abbas A, C.Aster J. *Robbins Basic Pathology*. 10th edition ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018.
3. Lerang K, Gilboe I, Garen T, Thelle DS, Gran JT. High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. *Lupus*. 2012;21(12):1362-9.
4. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
5. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.
8. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):ltc81-itc96.
9. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*. 2010;56(1):24-38.
10. Menzies S, O'Shea F, Galvin S, Wynne B. Oral manifestations of lupus. *Ir J Med Sci*. 2018;187(1):91-3.
11. Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;64:24-30.
12. Norby G, Lerang K, Holdaas H, Gran J, Strøm E, Draganov B, et al. Lupusnefritt - diagnostikk og behandling. *Tidsskrift for den Norske Legerforening*. 2010;130(11):1140-4.

13. Valen M, Norby G, Lerang K, Pedersen T, Skorpen C. SLE [National procedure]. *norskrevmatologi.no*: Norsk Revmatologisk forening; 2020 [updated 06.08.2021; cited 2021]. Available from: <https://norskrevmatologi.no/index.php?action=showtopic&topic=wKtNKyqB>.
14. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299-308.
15. Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2039-46.
16. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95(2):281-95.
17. Bomback A, Apel G. Lupus nephritis: diagnosis and classification [Oppslagsverk]. *uptodate.com*: UpToDate; 2021 [updated 08.09.2021; cited 2021 29.09]. Available from: https://www-uptodate-com.mime.uit.no/contents/lupus-nephritis-diagnosis-and-classification?search=lupus%20nephritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
18. O'Connor NR, Corcoran AM. End-stage renal disease: symptom management and advance care planning. *Am Fam Physician*. 2012;85(7):705-10.
19. O'Flynn J, Flierman R, van der Pol P, Rops A, Satchell SC, Mathieson PW, et al. Nucleosomes and C1q bound to glomerular endothelial cells serve as targets for autoantibodies and determine complement activation. *Mol Immunol*. 2011;49(1-2):75-83.
20. Seelen MA, Trouw LA, Daha MR. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(6):619-24.

21. Yung S, Tsang RC, Leung JK, Chan TM. Increased mesangial cell hyaluronan expression in lupus nephritis is mediated by anti-DNA antibody-induced IL-1beta. *Kidney Int.* 2006;69(2):272-80.
22. Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(9):1357-66.
23. Birmingham DJ, Bitter JE, Ndukwe EG, Dials S, Gullo TR, Conroy S, et al. Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(1):47-53.
24. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-30.
25. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019;78(6):736-45.
26. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. L3.7.1 Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon [Medicines Manual]. *legemiddelhandboka.no: The Norwegian Medicines Manual for Health Personnel; 2015 [updated 11.10.2021; cited 2023 31.03]. Available from:*
https://www.legemiddelhandboka.no/L3.7.1/Glukokortikoider_for_systemisk_effekt_og_lokal_injeksjon.
27. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(12):2028-35.
28. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. L18.1.2 Mykofenolat [Medicines Manual]. *legemiddelhandboka.no: The Norwegian Medicines Manual for Health Personnel; 2017 [updated 23.08.2018; cited 2021 06.10]. Available from:*
<https://www.legemiddelhandboka.no/L18.1.2/Mykofenolat>.
29. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. L2.1.1.2 Syklofosamid [Medicines Manual]. *legemiddelhandboka.no: The Norwegian Medicines Manual for Health Personnel; 2021 [cited 2021 06.10]. Available from:*
<https://www.legemiddelhandboka.no/L2.1.1.2/Syklofosamid>.
30. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. L18.1.1 Azatioprin [Medicines Manual]. *legemiddelhandboka.no: The Norwegian Medicines Manual for*

Health Personnel; 2017 [cited 2021 06.10]. Available from:

<https://www.legemiddelhandboka.no/L18.1.1/Azatioprin>.

31. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. L18.2.3 Takrolimus [Medicines Manual]. legemiddelhandboka.no: The Norwegian Medicines Manual for Health Personnel; 2017 [updated 13.03.2018; cited 2021 06.10]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L18.2.3/Takrolimus>.

32. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-23.

33. Eilertsen GØ, Fismen S, Hanssen T-A, Nossent JC. Decreased incidence of lupus nephritis in northern Norway is linked to increased use of antihypertensive and anticoagulant therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(2):620-7.

34. Durán-Barragán S, McGwin G, Jr., Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1093-6.

35. De Albuquerque DA, Saxena V, Adams DE, Boivin GP, Brunner HI, Witte DP, et al. An ACE inhibitor reduces Th2 cytokines and TGF-beta1 and TGF-beta2 isoforms in murine lupus nephritis. *Kidney Int*. 2004;65(3):846-59.

36. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl5):v39-v51.

9 Vedlegg

9.1 Vedlegg 1: skjema for registrering av pasientopplysninger

Pasienter med LN og medikamentell behandling

Reg.nr:	Pasient navn og fødselsnr: Dato for død:	
Når ble SLE diagnosen stilt (ca)?		
Dato for LN:		
LN klasse:	Auto-antistoffer:	Lav C3/C4: Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>
Gruppe:	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/>	Årstall: <input type="text"/>
Faste medikamenter:	Plaquenil Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	Prednisolon dose/døgn:
	Imurel Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	ACE-hemmer Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>
	Cell cept Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	ATII-blokker Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>
	Tracolimus Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	Diuretika Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>
	Cyclofosfamid Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	B-blokker Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>
	Benlysta Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	Transplantert Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>
	Rituximab Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	Statiner Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>
	Marevan Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	NSAIDs Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>
	Albyl-E Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	Andre imm. supp. navn:
	DOAC Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	
Hypertensjon:	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	
Hud: Orale sår/ utslett/ sommerfugl exanthen	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	
Artritt:	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	
Hodepine:	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	VAS 1-10: <input type="text"/>
Fatigue:	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/>	VAS 1-10: <input type="text"/>
Annet:		

