

NASJONAL FAGPROSEDYRE SYSTEMISK LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

FORORD

Overlege Merete Valen (HUS) utarbeidet første utkast av prosedyren i 2017, senere revidert av overlege PhD Karoline Lerang (OUS) og overlege PhD Gudrun Norby (OUS). Den var ute til høring i 2018, men ikke tidligere publisert. Prosedyren er nå revidert av forfattergruppen. Vi har valgt å slå sammen avsnittene om klinikk, diagnostikk og behandling i organspesifikke kapitler. Antifosfolipidsyndrom og SLE ved graviditet er ikke gjennomgått. Prosedyren ble publisert i november 2020. **Prosedyren er ute til høring.**

Forfattergruppen består av

- Merete Valen (Haukeland universitetssykehus)
- Gudrun Elisabeth Norby (Rikshospitalet)
- Karoline Lerang (Rikshospitalet)
- Tina Therese Pedersen (St Olavs hospital)
- Carina Gøtestam Skorpen (Ålesund sykehus)

For spørsmål, kontakt fagrådets representant [Carina Gøtestam Skorpen](#)

BAKGRUNN

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en kronisk, autoimmun inflammatorisk sykdom med et vidt spekter av manifestasjoner. Sykdomsforløpet er ofte preget av residiv -og remisjonsperioder. SLE kan affisere nesten alle organsystemer, men med svært varierende klinikk og forløp, fra indolent til fulminant. Over 90 % av pasientene er kvinner, oftest med sykdomsdebut i fertil alder, typisk i 20-30 års alder. Hos voksne menn er sykdomsdebut stort sett like hyppig i alle aldre. Forekomsten er høyere blant personer som opprinnelig kommer fra ikke-europeiske land, og sykdommen er mest alvorlig hos afroamerikanere og latinamerikanere. I Norge er insidens 3 per 100 000, noe som tilsvarer omtrent 120 nye voksne SLE pasienter i Norge per år. Vi har mellom 2100 og 2600 voksne pasienter med SLE i Norge som oppfyller ACR-kriteriene (1, 2). Forekomsten er tilsvarende i Sverige (3), men lavere i Danmark (4).

GENERELT

Diagnosen

Det finnes ikke diagnostiske kriterier for SLE. Klassifikasjonskriteriene er laget for å kunne velge ut pasienter med høy sannsynlighet for diagnosen ved forskning og skal først tas i bruk når behandlende lege mener at SLE er den mest sannsynlige diagnosen. Fries og Holman's diagnostiske prinsipp kan være til hjelp i det kliniske arbeidet (5).

For SLE-diagnosen kreves

1. Forekomst av antinukleære antistoff *og*
2. Tegn til system sykdom med minst to organsystem affisert (hud, ledd, nyrer, serøse hinner, blod, lunger, nervesystem) *og*
3. Fravær av annen diagnose som bedre kan forklare pasientens symptomer

Symptomer

- Konstitusjonelle: fatigue, feber, vektendringer
- Muskel-skjelett: morgenstivhet, artralgi, myalgier, artritt, avaskulær nekrose
- Hud/hår: utslett (bla. sommerfuglutslett), fotosensitivitet, alopesi, livedo retikularis
- Slimhinner: orale eller nasofaryngeale sår
- Raynauds fenomen
- Perifere ødemer grunnet nyresvikt eller nefrotisk syndrom
- Nevropsykiatriske: epileptiske anfall, psykose, fokale neurologiske symptomer
- Pulmonale: pleurasmerter, dyspne
- Kardiale: brystmerter
- Residiverende spontanaborter/svangerskapskomplikasjoner
- Blodpropp
- Medikamentanamnese mtp intoleranse eller medikamentindusert lupus: sulfa-preparater, tnf-hemmere, isoniazid, hydralazin, procainamid, minocyclin, penicillamin mfl

Laboratorieprøver

- Hb, TPK, LPK med diff. telling, SR, CRP, kreatinin/GFR, CK
- ALAT, albumin, evt. INR
- Haptoglobin, LD, retikulocytter, DAT-test og bilirubin hvis anemi (hemolyse)
- Urinundersøkelser: Urinstix, mikroskopi, protein-kreatinin ratio, proteinkvantitering
- ANA, se eget avsnitt nedenfor
- C3, C4, evt. CH50
- Immunoglobuliner
- Antifosfolipidantistoffer: lupusantikoagulant(LA), anti-kardioplin (aCL) IgG og IgM, anti-β2-glykoprotein (β-2GP) IgG og IgM
- Relaterte tilstander: FT4, TSH, vitamin D, blodlipider
- Differensialdiagnostisk: parvovirus- B19, hepatitt B, hepatitt C, borrelia, epstein-barr

SR ofte høy. CRP ofte normal, evt. høy ved bla. serositter, artritt. CK forhøyet ved myositt (obs diff. diagnoser MCTD, DM, PM). C3, C4 eller CH50 ofte redusert ved aktiv SLE. Urinundersøkelser: se etter protein og hematuri på stix, cellesylindre ved mikroskopi.

- **Angående ANA**

Metoder: IIF/Hep2 (indirekte immunfluorescens), ELISA (enzyme-linked immunoassay), MIA (multiplex immunoassay). Positiv hos omtrent alle SLE-pasienter i sykdomsforløpet.

- Krav om positiv ANA ved de nyeste klassifikasjonskriteriene fra 2019(6)
- Ved positiv ANA, test også for spesifikke antistoffer som anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-U1 RNP
- ANA-titer korrelerer ikke til sykdomsaktivitet eller prognose
- Anti-dsDNA og anti-Sm har høy spesifisitet for SLE, men anti-Sm har lav sensitivitet
- Anti-dsDNA titer kan fluktuere med SLE-aktivitet. Høyt titer av anti-dsDNA kan være assosiert med aktiv glomerulonefritt
- Høyt titer anti-RNP, vurderer muligheten for MCTD
- Anti-Ribosomal P, assosiert til CNS
- Histon-antistoff, positiv hos nesten alle med medikamentindusert SLE (men kan også ses hos friske og ved SLE)
- Omtrent 5 % av friske har positiv ANA
- ANA er sjelden negativ tidlig i sykdomsforløpet, hyppigere negativ etter langvarig sykdom og/eller gjennomgått behandling.

KLASSIFIKASJONSKRITERIER

Det finnes tre internasjonalt aksepterte klassifikasjonskriterier (6-8). ACR 1982-kriteriene brukes fremdeles og har vært brukt siden 1982 med en modifisering i 1997 (Tabell 1).

Tabell 1. ACR-kriterier 1997 4 av 11 kriterier skal være oppfylt over tid	
Kliniske kriterier	Definisjon
1. Sommerfuglutslett	Utslett over kinnben (flatt eller følbart) med tendens til utsparing av nasolabial fold
2. Fotosensitivitet	Uvanlig hud-reaksjon på sollys, fra anamnese eller legens observasjon
3. Diskoid utslett	Erythematøse opphøyde flekker med fastsittende keratotisk vev og follikulær plugging; atrofiske arr kan forekomme i eldre lesjoner
4. Orale ulcera	Orale eller nasofaryngeale sår, oftest smertefrie, observert av lege
5. Artritt	Non-erosiv artritt i ≥ 2 ledd, karakterisert av ømhet, hevelse eller effusjon
6. Serositt	Pleuritt: overbevisende historie med pleurittiske smerter eller gnidningslyd ved auskultasjon eller pleuravæske ved bildediagnostikk
	<i>eller</i>

	Perikarditt: dokumentert ved EKG eller gnidningslyd eller perikardvæske ved bildediagnostikk
7. Renal affeksjon	Persisterende proteinuri $\geq 0,5$ g/dag eller 3+ hvis kvantifisering ikke er gjort <i>eller</i> sylindre: røde, hemoglobin, kornede, eller blandet.
8. Nevrologisk affeksjon	Kramper <i>eller</i> psykose: i fravær av utløsende medikament eller metabolsk forstyrrelse (uremi, ketoacidose eller elektrolyttforstyrrelse)
9. Hematologisk affeksjon	Hemolytisk anemi med retikulocytose
	<i>eller</i>
	Leukopeni ≤ 4 ($10^9/L$) to eller flere ganger
	<i>eller</i>
	Lymfopeni ≤ 1.5 ($10^9/L$) to eller flere ganger
	<i>eller</i>
	Trombocytopeni ≤ 100 ($10^9/L$)
Immunologiske kriterier	
10. ANA	ANA as
11. Immunologisk affeksjon	Anti-dsDNA as
	<i>eller</i>
	Anti-Sm as
	<i>eller</i>
	Antifosfolipid as

SLICC-kriteriene fra 2012 ([bilag 1, linket](#)) har vist høyere sensitivitet, men lavere spesifisitet (9). I 2019 kom ACR/EULAR 2019 klassifikasjonskriterier for SLE(6). Hensikten var å bedre spesifisiteten, men beholde sensitiviteten for tidlig sykdom. ANA er et inklusjonskriterie og det poengteres at symptomer og funn ikke skal telles dersom det er en annen bedre forklaring.

Tabell 2. ACR/EULAR 2019 klassifikasjonskriterier for SLE

Entry criterion			
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)			
↓			
If absent, do not classify as SLE If present, apply additive criteria			
↓			
Additive criteria			
Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE. Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient. SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points. Criteria need not occur simultaneously. Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score ⁵ .			
Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional			
Fever	2	Antiphospholipid antibodies	
		Anti-cardiolipin antibodies OR	
		Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR	
		Lupus anticoagulant	
		2	
Hematologic			
Leukopenia	3	Complement proteins	
Thrombocytopenia	4	Low C3 OR low C4	
Autoimmune hemolysis	4	Low C3 AND low C4	
		3	
		4	
Neuropsychiatric			
Delirium	2	SLE-specific antibodies	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antibody* OR	
Seizure	5	Anti-Smith antibody	
		6	
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Musculoskeletal			
Joint involvement	6		
Renal			
Proteinuria $>0.5g/24h$	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		
Total score:			
↓			
Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.			

<https://rheumnow.com/content/new-eularacr-classification-criteria-sle>

MÅL FOR SYKDOMSAKTIVITET, RESPONS OG REMISJON

Overordnede behandlingsprinsipper for SLE, med hensikt å fremme «treat to target» innebærer (10):

1. At denne skjer på bakgrunn av en felles beslutning mellom den informerte pasient og behandlende lege
2. Behandlingens mål er å sikre langtidsoverlevelse, forebygge organskader og optimalisere livskvalitet ved å kontrollere sykdomsaktivitet og minimere komorbiditeter og legemiddelbivirkninger
3. Behandling av SLE krever en forståelse av sykdommens kompleksitet, som kan kreve et multidisiplinært samarbeid

4. Pasienter med SLE krever regelmessig og langsiktig monitorering med fortløpende vurdering av behov for justering av behandling

Sykdomsaktivitets-indekser

Det er utviklet flere skåringsystemer hvor SLEDAI og BILAG er mest brukt, mens SLEPDAI(11) kan brukes i graviditet. SLEDAI er enklest å få til i klinikken (se bilag 2, linket), og er også tilgjengelig som kalkulator på web (12)(linkes).

Behandlingsmål bør være remisjon eller lav sykdomsaktivitet i alle organsystem. Forslag til definisjon på lav sykdomsaktiviteter SLEDAI ≤ 3 under behandling med hydroksyklorokin eller alternativt SLEDAI ≤ 4 og PGA (physician global assessment) ≤ 1 under behandling med hydroksyklorokin, sDMARDs og prednisolon $\leq 7,5$ mg/d (13).

Organskade estimeres ved hjelp av SLICC damage index (SDI) <https://reference.medscape.com/calculator/336/slicc-acr-damage-index>, som er et validert skåringsverktøy. Symptomer og funn på organskade skal ha oppstått etter diagnosen og ha vært tilstede i 6 mnd, men ikke nødvendigvis være direkte oppstått som følge av SLE(14).

Andre scoringsverktøy; QoL (quality of life), VAS (visual analogue scale), Fatigue-severity-score (FSS).

OVERORDNEDE BEHANDLINGSPRINSIPPER

EULAR-anbefalingene fra 2019 er utgangspunktet for både diagnostisering, behandling og monitorering av SLE (13). Man tilstreber å forholde seg til overordnede behandlingsprinsipper for SLE, med hensikt å fremme «Treat to target». Det foreligger flere skåringsystemer som kan brukes i oppfølging av behandlingen. Se avsnittet «Mål for sykdomsaktivitet, respons og remisjon». (skal linkes)

Utover basisbehandling, vil behandlingen være avhengig av sykdomsfase: induksjonsbehandling, vedlikeholdsbehandling og behandling ved remisjon. For behandling i svangerskap vises til Veileder i svangerskap og revmatiske sykdommer(linket). <https://www.nksr.no/>

Overordnede behandlingsprinsipper

Antimalariamidler

Basisbehandling til alle med SLE, i mange tilfeller livslang behandling. Skal også brukes i svangerskap.

- Dosering: Hydroksyklorokin (Plaquenil) 200-400 mg dgl mest brukt. Tilstrebe dose ≤ 5 mg/kg grunnet risiko for okulær toksisitet ved langvarig bruk(15).
- Effekter: Hudaffeksjon, orale sår, ledd og allmenntilstand, forebygger skade i nyrer/CNS, minsker risiko for oppbluss/residiv, bedrer overlevelse, lipidsenkende, mild

antikoagulant (hemmer plateaggregasjon -og adhesjon uten å endre blødningstiden, reduserer produksjon av antikardiolipin-antistoffer(16).

- Når det gjelder bivirkninger, kontrollrutiner og graviditet, se syntetiske DMARDs(linket)

Glukokortikoider

Brukes i induksjons -og vedlikeholdsbehandling samt ved sykdomsoppbluss. Man skal alltid tilstrebe lavest mulig dose og seponering ved remisjon.

Dosering:

Puls og høydose (0,5–1 mg/kg/dag)

- Alvorlig sykdom (nyrer, CNS), oppnå rask kontroll
- Oftest 500-1000 mg iv daglig i 3-5 dager, etterfølges av prednisolon 0,5 mg/kg/d i 4 uker, så redusere med 2,5–5 mg hver 2. uke til 5–7,5 mg daglig som vedlikeholdsdose

Medium dose (0,3- 0,5 mg/kg/dag)

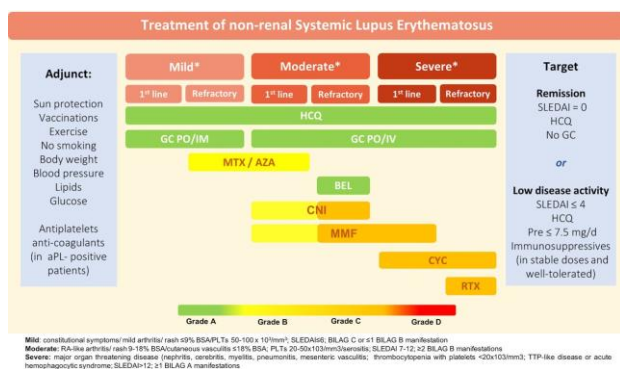
- Serositt, hematologiske manifestasjoner, vaskulitt

Lavdose (0,1- 0,2 mg/kg/dag)

- Artritter, kutane manifestasjoner, vedlikehold etter mer alvorlig sykdom
- Lokalbehandling ved lett til moderat hudaffeksjon

Supplerende immunosuppressiv behandling

Behandlings-algoritme fra 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus <https://ard.bmj.com/content/78/6/736#F1> gir en oversikt over behandlingalternativer ved SLE uten nyreaffeksjon. Se også under organspesifikke kapitler i prosedyren (linkes).



HUD, LEDD OG MUSKULATUR

Kutane manifestasjoner

SLE-manifestasjoner fra hud og slimhinner er vanlig og kan dominere det kliniske bildet og være målorgan for behandlingen. Dersom affeksjon av flere organsystem må behandling rettes mot de mest alvorlige manifestasjonene. Kutan lupus uten SLE er ikke tatt med i behandlingsretningslinjene.

Klinikk

- Fotosensitivitet
- Utslett
 - Akutt kutan lupus med sommerfugleksem (forekommer kun ved SLE)
 - Subakutt kutan lupus (assosiert med mild SLE og anti-SSA, ofte legemiddelutløst, omtrent 50% utvikler SLE)(17)
 - Diskoid lupus (kronisk kutan lupus, ofte i ansikt og arrdannende. Hos 15-30% av pasienter med SLE. Lokal form: 5-10% utvikler SLE. Generalisert form: 15-28% utvikler SLE)(18). Dersom kun diskoid lupus oftest negativ eller lav-titer ANA, sjelden anti-SSA)
- Alopeci: flekkvis og arrdannende eller diffus og non-arrdannende
- Orale eller nasofaryngeale sår
- Raynaud-fenomen
- Vaskulitt, oftest urtikariell (varighet > 24 timer)
- Andre manifestasjoner: lupus pannikulitt, livedo retikularis, chillblain lupus

CLASI (Cutaneous lupus activity and severity index): metode som kan brukes til å måle aktivitet i hudlesjonene ved SLE, for eksempel for å evaluere behandlingseffekt. Krever erfaring og sikker diagnose(19).

Utredning

Hudbiopsi tas både fra utslett (ofte i ansiktet) og fra ikke-soleksponert hud (f.eks nates). Ved SLE vil IF (immunfluorescens) både fra utslett og ikke-soleksponert hud være positiv. Ved diskoid lupus vil IF fra ikke-soleksponert hud alltid være negativ.

Behandling

Generelt

- **Solbeskyttelse og begrenset soleksponeringstid**: ultrafiolett lys kan utløse eller forverre hudaffeksjon og eventuelt føre til generelt økt sykdomsaktivitet(20).
- **Røykestopp**: Røyking kan utløse eller forverre kutan affeksjon (21). Røyking reduserer effekten av hydroksyklorokin(22).
- **Vitamin-D mangel** bør korrigeres
- **Legemiddelanamnese**
 - noen legemidler kan utløse kutan lupus, f.eks. terbinafine, TNF-hemmere, antiepileptika, protonpumpehemmere(23).
 - Immunterapi ved kreft: nivolumab kan gi SCLE(24), pembrolizumab kan gi lupus-liknende kutane reaksjoner og SCLE(25).

Mild – moderat hudaffeksjon

- Lokale kortikosteroider (initial behandling, evt under okklusjon)

- Lokalbehandling med calcineurinhemmere (tacrolimus/pimecrolimus), fortrinnsvis tacrolimus (Protopic) (ref. Hudavd. HUS). Brukes som vedlikeholdsbehandling etter initial behandling med kortikosteroider(26).
- Hydroksyklorokin 200-400 mg/d. Evt. klorokin (registreringsfritak, mye bivirkninger i forhold til effekt) hvis intoleranse for hydroksyklorokin. Evt. kombinasjon med quinacrine/mepakrine (registreringsfritak, lite brukt i Norge)(27, 28).
- Lavdose prednisolon ($\leq 7,5$ mg/d)

Uttalt hudaffeksjon

Legg til en av følgende;

- Metotreksat 15 – 20 mg/uke er førstevalg (best studert, ca. 80 % responderer(29).
- Azatioprin (vanligvis 2 mg/kg/d, i 1-2 doser daglig.
- Alternativ hvis kutane manifestasjoner dominerer sykdomsbildet (i samarbeid med hudlege); Dapson eller retinoider (fortrinnsvis DLE). Talidomid brukes svært sjelden

Behandlingsresistente mukokutane manifestasjoner

Valg av behandling vil være avhengig av andre manifestasjoner av sykdommen. Sjelden bruk av disse uten systemiske manifestasjoner.

- Belimumab; effekt spesielt når samtidig serologisk aktivitet (komplementforbruk og/eller anti-dsDNA antistoff)(30, 31).
- Mykofenolat (32).
- cyklofosamid eller rituximab(33, 34).

Oppsummerende behandling ved kutan lupus, se også "S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)"; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.14053>

Field Code Changed

Muskel –og skjelettmanifestasjoner

Symptomer fra bevegelsesapparatet forekommer hos 70-80% av pasienter med SLE. Sjelden erosive leddforandringer.

Klinikk

- Morgenstivhet, artralgi
- Polyartikulær artritt, ofte symmetrisk, non-erosiv (spesielt fingre, håndledd, knær)
- Jaccouds arthropati: non-erosive ledd-deformiteter, som ulnardeviasjon finger 2-5, svanehalsdeformiteter, tommel-subluksasjon, 'boutonniere' og hallux valgus.
- Tenosynovitter vanlig
- Erosiv artritt, såkalt «rhus», er uvanlig og man bør vurdere muligheten for om revmatoid artritt foreligger samtidig
- Myositt hos opptil 10% ved SLE, oftest mildere enn ved polymyositt og dermatomyositt
- Osteonekrose (også kalt avaskulær, aseptisk eller ischemisk nekrose)
- Generaliserte fibromyalgiliknende smerter er relativt vanlig, ofte assosiert med fatigue

Utredning

- SR og CRP kan være forhøyet ved artritt
- CK forhøyet ved myositt (obs diff. diagnoser MCTD, DM, PM)
- Røntgen og ultralyd ledd/sener: synovitt/tenosynovitt, sjelden erosjoner, evt. deformiteter
- MR, EMG ved mistanke om myositt
- Røntgen/MR ved mistanke om osteonekrose

Behandling

Lette artritt

- Steroidinjeksjoner i ledd
- NSAIDs (hvis ikke kontraindikasjoner)
- Hydroksylorokin, basisbehandling. 200-400 mg/d, ≤ 5 mg/kg/d (15)
- Prednisolon 5-20 mg/d, hovedsakelig som kortsiktige kurer. Hvis behov for behandling i mer enn 2-4 uker, vurder sDMARD

Moderate – hissige artritt

- Metotreksat(29, 35)
- Azatioprin, cyklosporin eller leflunomid (36)
- Belimumab, spesielt ved samtidig anti-dsDNA antistoff og lave komplement(30, 37, 38)

Behandlingsrefraktære artritt

- Rituximab, kun få observasjonsstudier(39, 40)
- Biologiske medikamenter som brukes mot revmatoid artritt kan vurderes, bla. abatacept(41), interleukin-6 hemmer(42)
- TNF-hemmere Brukes i hovedsak ikke, obs utvikling av ANA/anti-dsDNA (43).
- Kirurgi: senoplastikk, proteser (sjelden)

Myositt

Behandles i hovedsak som artritt med kortikosteroider, metotreksat, andre sDMARDs. Begrenset erfaring med biologiske medikamenter. Ved medikamentindusert myopati (kortikosteroider, antimalariamedikamenter, statiner), seponér medikamentet.

Osteonekrose

- Unngå langvarig bruk av høydose kortikosteroider
- Kirurgi: leddproteser

Generalisert smerte og fatigue

Fysisk aktivitet, gjerne med lavintensiv fysisk belastning. Behandling av fatigue er en utfordring ved SLE fordi fatigue kan være del av selve sykdomsbildet, men korrelerer sjelden med sykdomsaktiviteten. Ofte er den sekundær til depresjon eller fibromyalgi, som ofte sees ved SLE. Tvilsom effekt av immunosuppressiv behandling mot fatigue alene, vurder trening og kognitiv behandling.

SEROSITTER OG LUNGEMANIFESTASJONER

Serositter

Serositt kan manifestere seg som pleuritt, perikarditt eller peritonitt. Ved symptom som gir mistanke om serositt hos en pasient med SLE må det kartlegges om dette er en del av grunn sykdommen eller har en annen forklaring. Infeksjon er den viktigste sekundære årsaken, men lungeemboli, hjertesvikt og malign sykdom er også viktige aktuelle differensialdiagnoser. Serositt ble rapportert hos 23 og 28% i to norske SLE-populasjoner (44, 45) og hos 16-45% i forskjellige europeiske pasientutvalg (46-48). Det er vanligere hos menn (46) og pleuritt forekommer hyppigere enn perikarditt (47). I vest-Europeiske populasjoner relateres perikarditt til systemsykdom eller skade i 2-7%, mens de er idiopatiske, antatt virale, hos 80-90% (49). Pleuritt er vanligvis mindre alvorlig, mens akutt perikarditt kan bli svært alvorlig og i sjeldne tilfeller medføre utvikling av hjertetamponade eller konstriktiv perikarditt (50). I de nye 2019 EULAR/ACR klassifikasjonskriteriene er serositt et av de kliniske domene definert som pleura og/eller perikardvæske og akutt perikarditt (6).

Klinikk

- Pleurasmerter
- Brystsmerter
- Dyspnoe
- Ikke-produktiv hoste
- Feber
- Magesmerter

Utredning

- Pleuritt: Røntgen thorax, eventuelt HRCT thorax
- Perikarditt: EKG. Ecco cor
- Peritonitt: UL/CT abdomen

Behandling

Behandlingen av serositt er avhengig av alvorlighetsgraden. Hydroksylorokin inngår som en del av grunnbehandlingen. Dosering av medikament slik som anbefalt i 2019 EULAR anbefalinger for håndtering av SLE (13).

Ved lite alvorlig pleuritt/perikarditt uten tegn til generelt SLE-oppbluss

- NSAIDs 1-2 uker

Ved moderate-mindre alvorlige former av pleuritt/perikarditt

- Prednisolon 0,3 mg-0,5 mg/kg/dg i nedtrappende doser

Immunosuppressiv induksjonsbehandling ved alvorlig perikarditt eller pleuroperikarditt

- Metylprednisolon 500-1000 mg iv x 1 i 3 påfølgende dager, deretter prednisolon 0,5 - 1 mg/kg/dg i nedtrappende doser
- Cyklofosamid kan prøves ved terapieresistens (51)

Vedlikeholdsbehandling (valg av behandling avhenger av øvrige organmanifestasjoner)

- Hydroksyklorokin ≤ 5 mg/kg/d.
- Metotrexate 10-25 mg (sc/po) EN fast dag pr uke
- Azatioprin 2-3 mg/kg/d
- Prednisolon 5 -7,5 mg/d –ved utilfredstillende effekt og/eller intoleranse DMARDs
- Belimumab som tillegg ved utilfredstillende effekt DMARDs og/eller lavdose prednisolon. Doseres 10 mg/kg på dag 0, 14 og 28 og deretter hver 4. uke
- Kolkisin kan vurderes ved residiv av perikarditt og ellers kontrollert SLE: 0,5 mg x 1 < 70 kg eller 0,5 mg x 2 ≥ 70 kg i 3-6 mnd. (49)

Symptomatisk behandling

Ved kronisk pleural smerte uten aktiv serositt, kan det være aktuelt å behandle med NSAIDs, gabapentin og/eller amitriptylin.

Lungemanifestasjoner

Ved mistanke om lungemanifestasjoner hos en pasient med SLE må det kartlegges om de er en del av grunnsykdommen eller har en annen forklaring. Pleuritt er hyppigste primære lungepåvirkning og er beskrevet under serositter. Infeksjon er hyppigste sekundære lungepåvirkning, og må utelukkes som eneste eller bidragende årsak til lungesykdom. Lungeemboli skal man tenke spesielt på hos pasienter med ledsagende antifosfolipidantistoff. Hjertesvikt og malign sykdom er også viktige aktuelle differensialdiagnoser. Lungeaffeksjon er vanligere hos eldre pasienter og hos menn, og oppstår ofte senere i sykdomsforløpet (51).

Primære lungemanifestasjoner utover pleuritt er sjeldne.

- *Kronisk interstitiell lungesykdom* er assosiert til anti-SSA og forekommer klinisk hos rundt 3% (51), vanligvis med klinikk i form av tørrhoste og gradvis inntredende dyspnoe
- *Akutt lupus pneumonitt og diffus alveolær blødning* er sjeldne men livstruende manifestasjoner hos akutt alvorlig syk pasient, som opptrer som første symptom på SLE i opptil 50% av tilfellene (51, 52)
- *Shrinking lung syndrome* er en tilstand med dyspnoe og restriktivt ventilasjonsmønster uten tegn til lungeparenkymforandringer rapportert hos opptil 1% (53), og har vanligvis god prognose
- *Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)* er en sjelden manifestasjon ved SLE, som kan debutere klinisk med anstrengelsesrelatert dyspnoe, tørrhoste og fatigue. Tilstanden er assosiert med Raynaud fenomen og forekomst av anti-RNP og antifosfolipidantistoff. En viktig differensialdiagnose er PAH sekundært til akutt eller kronisk lungeemboli (54). PAH utredes og følges opp av kardiolog, og behandling omtales ikke her. Prognosen for PAH assosiert til SLE er dårligere enn for pasienter med idiopatisk PAH, men bedre enn for pasienter med sklerodermi eller MCTD (51, 54)

- Andre sjeldne tilstander i *øvre luftveier* (laryngitt, cricoarytenoidit, stemmebåndsparese og nekrotiserende vaskulitt) og *nedre luftveier* (bronkiolitis obliterans og kryptogen organiserende pneumoni) er også beskrevet assosiert til SLE (51)

Klinikk

- Pleurasmerter
- Brystsmerter
- Dyspnoe
- Ikke-produktiv hoste
- Feber
- Hemoptyse

Utredning

Avhenger av klinisk bilde, men innebærer ofte omfattende utredning før konklusjon, se tabell 1. Differensialdiagnoser som infeksjon, lungeemboli eller malignitet må utelukkes. OBS kombinert infeksjon og sykdomsrelatert lungeaffeksjon. Samarbeid med lungespesialist.

Tabell 1. Organspesifikk utredning ved lungemanifestasjoner

	Pleura	Lungevev	Kar	Luftveier
ntgen thorax	X	X		
/HRCT thorax	X	X	X	X
riometri med CO-diffusjon		X	X	X
nin gangtest		X	X	
onkoskopi med BAL		X		X
ngebiopsi		X		X
.G			X	
ertekateterisering			X	

Behandling

Behandlingen av lungemanifestasjoner er avhengig av alvorlighetsgraden. Hydroksyklorokin inngår som en del av grunnbehandlingen. Det foreligger i liten grad kontrollerte studier for behandling av lungemanifestasjoner, slik at anbefalingene baseres på klinisk erfaring og kunnskap om andre organmanifestasjoner ved SLE. Dosering av medikament slik som anbefalt i 2019 EULAR anbefalinger for håndtering av SLE(13).

Moderate-mindre alvorlige lungemanifestasjoner (interstitiell lungesykdom, shrinking lung, øvre eller nedre luftveier)

- Prednisolon 0,3 mg-0,5 mg/kg/dg i nedtrappende doser.

Immunosuppressiv induksjonsbehandling ved alvorlig interstitiell lungesykdom, akutt pneumonitt eller alveolær blødning

- Metylprednisolon 500 -1000 mg x 1 i 3 påfølgende dager, deretter prednisolon 0,5 -1 mg/kg/dg i nedtrappende doser
- Cyklofosamid kan prøves ved terapiresistens(51).

Vedlikeholdsbehandling (valg av behandling avhenger av øvrige organmanifestasjoner)

- Hydroksyklorokin ≤5 mg/kg/d
- Metotrexate 10-25 mg (sc/po) EN fast dag pr uke
- Azatioprin 2-3 mg/kg/dag
- Mykofenolat mofetil 1-2 g/dag, ved interstitiell lungesykdom
- Prednisolon 5 -7,5 mg/dg, ved utilfredstillende effekt og/eller intoleranse sDMARDs
- Belimumab som tillegg ved utilfredstillende effekt av sDMARDs og/eller lavdose prednisolon. Doserer 10 mg/kg på dag 0, 14 og 28 og deretter hver 4. uke
- Rituximab 1000 mg dag 0 og 14, deretter 1000 mg hver 6. mnd., kan vurderes i samråd med lungelege ved akutt lupus-pneumonitt, alveolær blødning og eventuelt shrinking lung uten tilfredstillende respons på steroider/induksjonsbehandling

HEMATOLOGISKE MANIFESTASJONER

Anemi

Anemi kan skyldes inflammasjon, jernmangel, nyresvikt, autoimmun hemolytisk anemi, aplastisk anemi, legemiddel. Her tar vi for oss autoimmun hemolytisk anemi.

Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA)

Utredning

Haptoglobin, LD, retikulocytter, bilirubin, DAT-test/Coombs test. Evt blodutstryk for å se etter spherocytter.

Differensialdiagnostisk kan det også være aktuelt med proteinelektroforese, IgG, IgM, IgA, HIV, hepatitt B og C, LPK med diff, TPK, leverprøver.

Behandling

Kortikosteroider

- De fleste svarer raskt på steroider; Prednisolon 1 mg/kg. Om dette ikke har rask effekt, eller ved alvorlig akutt sykdom anbefales iv Solu Medrol i tre dager. Ved rask effekt kan man forsøke å halvere dosen innen 14 dager, redusere til 20 mg innen 1 mnd og seponere innen 3-4 mnd.

Hvilket legemiddel man velger i tillegg til steroider, vil være avhengig av komorbiditet og hvilke andre SLE-manifestasjoner som må behandles.

Steroidbesparende behandling

- Azatioprin har best dokumentasjon ved primær AIHA (55)

Refraktære tilfeller

- Rituximab(13), f.eks 1000 mg dag 1 og dag 15, er første/andrelinjebehandling etter steroider ved primær AIHA, uten SLE (55). Median tid til respons 3-6 uker (range 2-12) og randomiserte studier har vist høyere 12 mnd. responsrate på (75% vs. 31%; P=0.032) i forhold til placebo (55). Små observasjonsstudier ved SLE har vist tilsvarende effekt (56).
- Andre aktuelle medikamenter: MMF, cyklosporin, belimumab. IVIG kan være aktuelt under graviditet eller ved infeksjonstendens

Blodtransfusjon

- Bør unngås hvis ikke nødvendig, som ved livstruende eller rask progredierende anemi, fare for cerebrovaskulær eller kardial ischemi eller hjertesvikt. Mengden transfunderte erythrocytter bør være så liten som mulig. Målet for transfusjonen bør ikke være normalisering av hemoglobinverdien, men å heve hemoglobinkonsentrasjonen til et nivå som gjør annen terapi mulig. Adekvat pretransfusjonstesting på spesiallaboratorium er en forutsetning for transfusjon og det er tidkrevende. God kommunikasjon mellom kliniker og blodbank er derfor viktig fra tidlig stadie (57)

Trombocytopeni

Kan være immunmediert som ved ITP, medikamenter, økt forbruk ved trombotisk mikroangiopati eller være knyttet til APS.

Definisjon av trombocytopeni

- Trombocytopeni: Trombocyttkonsentrasjon $< 150 \times 10^9/l$
- Klinisk relevant trombocytopeni $< 50 \times 10^9/l$
- Alvorlig trombocytopeni $< 20 \times 10^9/l$

Utredning

Hb, EVF, LPK m/diff., blodutstryk (for å utelukke pseudotrombocytopeni), TPK, MCH, MCV, MCHC, retikulocytter, CRP, kardiopipin-antistoff, lupus-antikoagulant, anti Beta2-Glykoprotein1.

Vanligvis ikke indisert med trombocytantistoffer. Vurdere beinmargaspirasjon hvis tegn til nedsatt produksjon av flere cellerækker eller dårlig effekt av steroider. Vurdere ultralyd av milt hvis mistanke om destruksjon pga stor milt.

Behandling

Førstelinjebehandling av signifikant trombocytopeni (<30) er moderat til høye doser av steroider i kombinasjon med kortisonbesparende medikament (azatioprin, MMF eller cyklosporin). Hvilke medikament man velger er avhengig av andre manifestasjoner hos pasienten.

Man kan starte med 0.5- 1 mg/kg, TPK bør kontrolleres etter 1 uke og 2 uker for å bestemme videre nedtrapping. Det oppfordres til å forsøke å trappe ned relativt raskt; hvis trombocytterne er > 50, reduseres steroider gradvis over 6 uker. Det er også en del evidens for en kort kur med 40 mg dexametason daglig over 4 dager ved ITP, en kur som kan gjentas hver annen uke (58).

Ved alvorlige tilfeller oppfordres det til Solu Medrol støt. Ved refraktære tilfeller uten steroid-effekt innen 10-14 dager, behov for rask respons eller for å unngå forverring av infeksjon ved høydose steroider, kan IVIG legges til(13). Hvis refraktær trombocytopeni (<50) uten steroidrespons eller med relaps, kan man vurdere rituximab, pga påvist effekt ved ITP(13), evt. belimumab(30).

Eular 2019 anbefaler trombopoetin-agonister eller splenektomi som siste utvei(13). Splenektomi kan øke immunsvikt og virke pro-trombotisk, samt at det er data som viser mulig økt sykdomsaktivitet(55). Trombopoetin-agonister (romiplastim, avatrombopag eller eltrombopag) har vist god effekt ved isolert kronisk ITP, med minst like godt effekt-estimat som rituximab (> 60%)(58), og kan vurderes ved refraktær trombocytopeni ved SLE i samråd med hematolog. Forsiktighet med samtidig antifosfolipid-antistoff pga økt risiko for arterielle og venøse tromboter ved trombopoetin-agonister.

Ved akutte livstruende blødninger anbefales det i hematologenes nasjonale retningslinjer <https://www.legeforeningen.no/contentassets/032228f21383459987f94f80615ea957/07-10-11-nasjonale-retningslinjer-for-ity-010111615720813.pdf>

Dag 1-2: IVIG 1,0 g/kg i.v., gjentas dagen etter om TPK< 50

Dag1-3: Høydose metylprednisolon 1,0 g i.v./dag (ikke ved gastrointestinal blødning)

Dag 1-2: Trombocyttransfusjon; 2 enheter trombocytter hver 4-6 time

Dag 1-3: Cyklokapron 10 mg/kg x 3 i.v.(eller per os 20 mg/kg x 3

I tillegg kan det være aktuelt å konsultere med hematolog om å legge til trombopoetin-analog dersom ikke tilfredsstillende effekt av steroider, IVIG og trombocyttransfusjoner (58).

Trombotisk trombocytopenia purpura (TTP)

Sjelden. Syke pasienter med veldig lave trc, hemolyse og anemi med >1% schistocytter i blodutstryk (mikroangiopatisk hemolytisk anemi), små blodpropper som inneholder mye blodplater (trombotisk mikroangiopati), økt D-dimer, protrombintid og aktivert partiell tromboplastintid, feber, nyresvikt evt nevrologiske utfall.

Behandling

- Steroider og ekspektans ved mildere sykdom.
- Høy dose steroider,
- Plasmaferese hvis alvorlig sykdom.
- cyclofosamid eller rituximab, IVIG

Leukopeni

Leukopeni og neutropeni kan skyldes immunologisk reaksjon som ved lupusaktivitet, beinmargsdysfunksjon (nedsatt produksjon pga legemiddel, virus, vitaminB12/folsyremangel, myelodysplasi, hematologisk malignitet), destruksjon pga stor milt (leverchirrose, myelofibrose, lymfom, leukemi), legemidler.

Lymfopeni kan skyldes immunologisk reaksjon eller prednisolon og trenger vanligvis ikke utredes eller behandles.

Utredning

Se over medisinalisten, blodstatus, vitamin B12/folat, leverstatus, LD, CPR, SR, protein-elektroforese, hepatitt- og HIV.

Beinmargaspirasjon evt biopsi hvis mistanke om malignitet eller toksisitet.

UL lever/milt hvis mistanke om destruksjon i milt.

Behandling

Autoimmun leukopeni er hyppig ved SLE og trenger sjelden å behandles. Men, bør behandles hvis vedvarende neutrofile $< 0,5$ og infeksjonstendens.

Basisbehandling er prednisolon og hydroksyklorokin. Man kan forsøke azatioprin forsiktig, men denne kan i noen tilfeller også forverre leukopeni. Cyklosporin kan prøves da den gir mindre risiko for leukopeni. IVIG kan gis. Man kan forsøke G-CSF (granulocytstimulerende faktor) i samråd med hematolog, men i laveste dose da det er rapporter på oppbluss av SLE (59).

LUPUSNEFRITT (LN)

Opptil 20-30 % av pasientene med SLE utvikler klinisk nyreaffeksjon, oftest i form av glomerulonefritt(60, 61), men flere studier viser at forekomsten av nyreaffeksjon har gått ned de senere år(62, 63). Ved sykdomsdebut har omtrent 16 % en manifest nefritt. LN utvikles oftest innen de fem første sykdomsår(64) og er fremdeles en sykdom med svært alvorlig prognose. En norsk studie av biosiverfiserte LN, viste at pasienter med LN har en standard mortalitetsrate på 5.6 ganger høyere enn frisk bakgrunnsbefolkningen(65). Ved samtidig antifosfolipidsyndrom kan det utvikles mikroangiopati, med affeksjon av både vener og arterier i nyrene(66).

Klassifisering

LN klassifiseres etter type glomerulær skade og omfanget av denne. Særlig vurderes tilstedeværelse og lokalisasjon av proliferativ aktivitet og immunkompleksnedslag. Klassebenevnelsen definerer kun type glomerulær skade og ikke videre aktivitets- og kronisitetstegn. Dette angis som tillegg av klassebenevnelsen. Se inndeling Tabell 1(67).

Tabell 1 Lupusnefritt klassifisering

Klasse	Manifestasjon
Klasse 1	Minimal mesangial lupusnefritt
Klasse 2	Mesangial proliferativ lupusnefritt
Klasse 3	Fokal lupusnefritt
Klasse 4	Diffus segmental eller global lupusnefritt
Klasse 5	Membranøs lupusnefritt
Klasse 6	Avansert sklerotisk lupusnefritt

Utredning

Urinanalyse

Utredningen av lupusnefritt er basert på urinfunn. De fleste med SLE er uten kliniske symptomer i den tidlige utviklingen av nefritt og bør rutinemessig kontrolleres minst to ganger årlig med urinstiks og urinmikroskopi de første fem årene etter etablert diagnose.

Urinstiks, urin protein-kreatinin-ratio i morgenurin (spoturin), urin mikroskopi, urindyrking.

- Proteinuri; vanligste kliniske funn ved etablert lupusnefritt. Ved positiv stiks gjøres kvantitering av proteinuri med urin protein-kreatinin-ratio (normalverdi < 30 mg/mmol)
- Hematuri (mikroskopisk) forekommer nokså ofte
- Nefrittisk urinsediment med glomerulær hematuri, sylindruri og lav til moderat grad av proteinuri ses oftere enn nedsatt glomerulær filtrasjonsrate (GFR)(68).
- Urindyrking kan av og til være aktuelt for å utelukke infeksjon

Blodprøver

- SR, CRP, Hb, leukocytter m/differensialtelling og trombocytter
- Nyrefunksjon med s-kreatinin, GFR, s-urea, elektrolytter
- Albumin, totalprotein, lipider (kolesterol, HDL, LDL)
- ANA (Elisa og IIF), + anti-dsDNA (ELISA + evt IF), C3, C4, anti-C1q, anti-kardiolipin, anti-Beta2-Glykoprotein 1, lupusantikoagulans

Nyrebiopsi

Indikasjon for nyrebiopsi er proteinuri > 0.5 g/døgn, funn av cellulære sylindre i urinen eller uforklarlig hematuri, og særlig ved funn av dysmorphe erytrocytter. Ved manglende remisjon etter behandling for LN eller sikkert tilbakefall av LN, anbefales rebiopsi.

Rebiopsi

Nyrene påvirkes av sykdommen og behandlingen over tid, og de initiale histologiske forandringene kan endre seg. Studier med rebiopsi ved lupusnefritt viser at det skjer en overgang til andre klasser i 30 – 50 % av tilfellene(69). Ny biopsi er derfor viktig ved oppblussing av lupusnefritt, ved manglende remisjon under pågående behandling og ved tilbakefall etter lengre tids remisjon. Rebiopsi gir også verdifull informasjon om prognosen ved lupusnefritt i disse situasjonene.

Renal remisjon defineres som

- a) Partiell remisjon med > 50% reduksjon av proteinuri til subnefrotiske nivå, og kreatinin inntil 10% økning fra basline nivå, innen 6-12 mnd
- b) Komplette remisjon med proteinuri < 0.5-0.7 g/døgn med normal kreatinin, kan ta lengre tid, ofte opp til 12-24 mnd ved nefrotisk syndrom

Tilbakefall av LN defineres som

- Øket proteinuri med minst 2 g/døgn, eller
- Aktivt urinsediment, eller
- Økning i kreatinin med > 30%

Urin-protein/kreatinin ratio 100mg/ mmol tilsvarer ca 1000mg /døgn (=1g/døgn)

Behandling

Lupusnefritt (LN)

Behandling av lupusnefritt er avhengig av biopsiverifisert klassifikasjon av nefritten. Ved LN klasse 1 anbefales ingen behandling, og ved LN klasse 2 anbefales heller ingen spesifikk behandling, men god kontroll av proteinuri og blodtrykk med ACE hemmer og/eller A2-blokker. I tillegg vil basisbehandling med hydroksylorokin være indisert ved alle klasser av lupusnefritt. På tross av aggressiv behandling vil en høy andel av LN pasientene ikke oppnå full remisjon etter ett år(70). Den beste prediktor for langtids nyreoverlevelse ved LN er å få redusert proteinurien til < 0.7 mg/dg innen de første 12 mnd. Samarbeid med nyrelege er hensiktsmessig ved høygradig proteinuri.

Lupus nefritt klasse 3-4-5 (i tillegg til basisbehandling med hydroksylorokin)

- Mykofenolat (MMF) peroralt 2-3 mg/døgn som førstevalg både fordi den er enkel å administrere og har lite bivirkninger. Imidlertid er det viktig å nevne at denne behandlingen i prinsippet, og med tanke på effekt, er likestilt med
- Cyklofosamid, etter "Euro-Lupus" protokoll: iv 500 mg hver 2. uke i 6 infusjoner (3 mnd)(71). Ved alvorlig LN kombinert med generell høy systemisk sykdomsaktivitet, kan det være aktuelt å gi cyclofosamid i høye iv doser av 15 mg/kg i månedlige pulser etter "gammel" NIH protokoll i 6-12 mnd avhengig av behandlingsrepons(72).
- Steroider; Prednisolon gis oftest 0.5 mg/kg de første 4 ukene fra induksjonsbehandlingen både ved valg av MMF og ved «EuroLupus-protokoll». Ved induksjonsbehandling med cyclofosamid gis oftest iv metylprednisolon i doser 0.5-1 gram i 3 påfølgende dager. Metylprednisolon i pulsbehandling kan også gis ved valg av MMF, men oftest vil man starte med prednisolon 0.5 mg/kg (max 30 mg) ved behandlingsstart, dvs kun perorale doser. Deretter trappes prednisolon ned med 5 mg/uke frem til 10 mg. Fra 10 mg trappes prednisolon videre ned med 2.5 mg hver annen uke til 5 mg, som fast dose de neste 3-4 mnd dersom det sees fall i proteinurien. Dersom det er vedvarende proteinuri, bør prednisolon-dosen ikke < 7.5 mg/d.
- Tacrolimus eller cyclosporin A kan være et godt behandlingsalternativ ved høygradig proteinuri (sees ofte ved LN klasse 4 og 5), forutsatt at nyre- funksjonen er normal(73). Som regel vil man i dag velge dette som en kombinasjonsbehandling; MMF 500 mg x 2 /dg og tacrolimus 2 mg x 2 i tillegg til adekvate doser med

prednisolon og hydroksyklorokin, gir en "multitarget" effekt. Denne behandlingen settes ikke inn før etter minst 3-6 måneders induksjonsbehandling med MMF uten tilfredsstillende effekt på proteinurien

- **Rituximab**; Kan være aktuelt ved svært alvorlig sykdomsbilde, med blandet klasse 4 + 5 og høy generell sykdomsaktivitet. Doserer som ved revmatoid artritt, dvs induksjonsbehandling 1A+B med to ukers mellomrom, med 1000 mg rituximab iv ved hver infusjon, sammen med profylakse SoluMedrol, paracetamol og antihistamin. Gis i tillegg til glukokortikoider, hydroksyklorokin samt ACE-hemmer eller A2-blokker(74, 75) dersom det primære behandlingsvalg ikke har gitt effekt de første 3-6 måneder
- **Belimumab**; en nylig randomisert dobbeltblindet studie viste at belimumab lagt til standardterapi for LN med enten MMF eller cyclofosfamid ga høyere grad av oppnådd renal respons enn gruppen som ikke fikk det, uten at det var flere alvorlige bivirkninger i denne gruppen(70). Belimumab kan derfor være et viktig alternativ som tilleggsbehandling hos pasienter med LN og høy generell klinisk og serologisk sykdomsaktivitet

Ved svangerskapsønske vil azatioprin være et alternativ ($\leq 2\text{mg/kg/dag}$).

Tabell 2 gir oversikt av behandlingen.

Tabell 2 Klassifisering og behandling av undergrupper av lupusnefritt

Klassifisering	Hovedbehandling	Tilleggsbehandling
Klasse 1	Hydroksyklorokin, ellers ingen	Ingen
Klasse 2	Hydroksyklorokin, ellers ingen	ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker ved proteinuri
Klasse 3	Hydroksyklorokin, steroider, + en av følgende: <ul style="list-style-type: none"> • MMF 1.5-3.0 g/dg • Euro-Lupus protokoll • Azatioprin $\leq 2\text{ mg/kg /dag}$ ved svangerskapsønske 	ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker ved proteinuri
Klasse 4	Som klasse 3 I tillegg vurdere "multitarget" MMF + tacro (el cyclosporinA)	ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker
Klasse 5	Som klasse 4	ACE-hemmer eller angiotensin II-reseptorblokker
Klasse 6	Ingen spesifikk, nyreerstatning	

Vedlikeholdsbehandling og nedtrapping av behandling

MMF og azatioprin er de to aktuelle medikamenter for vedlikeholdsbehandling ved LN. I de to største studiene som er gjort for vedlikeholdsbehandling ved LN viser 10 års oppfølging i MAINTAIN Trial ingen forskjell i oppbluss av nefritt(76), mens i ALMS- studien er det mindre oppbluss i gruppen som får vedlikeholdsbehandling med MMF(77). Størst forskjell i asiatiske befolkning.

Dersom pasienten har hatt god behandlingsrespons av MMF i induksjonsfasen, vil man oftest fortsette vedlikeholdsbehandlingen med samme medikasjon, men forsøke å trappe ned dosen til MMF 2 g/d. Dersom pasienten har hatt induksjonsbehandling med cyclofosamid, er MMF og azatioprin i dose max 2 mg/kg/d likestilte med tanke på valg av vedlikeholdsmedikasjon. Tacrolimus kan brukes i vedlikeholdsbehandling ved LN klasse 5 dersom det er vedvarende proteinuri, men i lavest effektive dose og med nøye monitorering grunnet fare for utvikling av nyresvikt ved langtidsbehandling. Ved svangerskapsønske er azathioprin viktig behandlingsalternativ.

Behandlingsvarighet ved lupusnefritt er noe omdiskutert. EULAR /ERA-EDTA anbefalingene skisserer opp til 5-6 år(78). Vi har hatt tradisjon i Norge og Sverige for å fortsette vedlikeholdsbehandling i 36 mnd, forutsatt remisjon ved induksjonsbehandlingen(79). Enkelte pasienter tolererer MMF dårlig, det kan da være aktuelt å skifte til mykofenolsyre som har samme virkning og kan gi noe mindre magebivirkninger. Ved nedtrapping av behandling er det i første omgang ønskelig å redusere prednisolon til 5 mg og etter hvert til 2.5 mg daglig mot full seponering etter 18-24 mnd dersom remisjon. Videre beholdes vedlikeholdsbehandlingen i 36 mnd, ved nedtrapping reduseres MMF til 500 mg x 2, dersom ingen økning av proteinuri etter 3 mnd kan seponering forsøkes. Ved tacrolimus reduseres dosen til 1 mg x 2 i 3 mnd, før full seponering. Ved multitargetbehandling er det oftest tacrolimus som seponeres først, imidlertid har enkelte pasienter med LN også effekt av tacrolimus på hudmanifestasjoner, da er det mer hensiktsmessig å seponere MMF først.

Tilleggsbehandling

Det er viktig at pasienten følges med faste kontroller av blodtrykk, blodlipider og koagulasjonsstatus, vekt samt beintetthetsmåling (tab 3).

TABELL 3

Tabell 3 Kliniske faktorer og ønskede behandlingsmål for pasienter med lupusnefritt

Kliniske faktorer	Ønskede behandlingsmål
Blodtrykk	< 130/80 mm Hg
LDL-kolesterolnivå	< 2,6 mmol/l
Glukose – fastende	< 7,0 mmol/l
– etter glukosebelastning	< 11,0 mmol/l
Kroppsmasseindeks (BMI)	< 25 kg/m ²

Antiproteinurisk behandling er viktig ved lupusnefritt fordi proteinurien i seg selv gir økt risiko for progrediering av nyresykdommen og økt insidens av hyperlipidemi og trombose.

Blodtrykk

- Bør være 130/80 mm Hg eller lavere(80)

- ACE-hemmer og angiotensin II-reseptorblokkere har både blodtrykkssenkende og antiproteinurisk effekt. Kan gis hver for seg eller kombineres

Beintetthet

- Kalktilskudd anbefales til dem som behandles med kortikosteroider
- Bisfosfonat er anbefalt ved påvist osteoporose(81)

Blodlipider

- Ved høyt LDL-kolesterolnivå vurdere kostendring, vektreduksjon og ev. statinbehandling. LDL-kolesterolnivået bør måles i stabil fase, da pasienter med SLE har forbigående høy kolesterolverdi i aktiv fase. Det er generelt svært sparsomt med dokumentasjon på statinbehandling hos disse pasientene(82), men det er naturlig at Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines for pasienter med nyreaffeksjon og dyslipidemi(83) også legges til grunn som veileder for pasienter med lupusnefritt.

Nefrotisk syndrom

Definert som proteinuri > 3 g i døgnutskilling (protein-kreatinin-ratio > 300 mg/mmol), hypoalbuminemi (< 30 g/l) samt ødemer. Av pasientene med lupusnefritt klasse 4 har omtrent halvparten nefrotisk syndrom, mens hele 70-90 % av dem med klasse 5 har det(84, 85). Det er også beskrevet nefrotisk syndrom for andre histologisk former av lupusnefritt, f.eks. ved minimal mesangial lupusnefritt klasse 1, ved fokal segmental glomerulær sklerose(86) og ved mesangial proliferativ lupusnefritt klasse 2(87). Nefrotisk syndrom er ikke typisk for lupusnefritt klasse 1 og klasse 2.

Behandlingen av nefrotisk syndrom

Må rettes mot grunnsykdommen. Ødemer behandles med slyngediuretika. Det kan være nødvendig å legge til andre typer diuretika, f.eks. tiazider, eller kaliumsparere, som amilorid eller spironolakton. For proteinurien er første behandlingsalternativ angiotensinkonverterende enzyminhibitor, som vil kunne redusere proteinurien med 30-50 %. Dette gjelder selv når det ikke foreligger hypertensjon. Angiotensin II-reseptorblokker kan forsøkes ved manglende toleranse for angiotensinkonverterende enzyminhibitor. Ved svær proteinuri kan et ikke-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID) forsøkes som tilleggsbehandling. Dette krever forsiktighet og kontroll, fordi nyrefunksjonen kan svekkes. Hypertensjon ved nefrotisk syndrom bør behandles aggressivt for å nå et måltrykk på < 130/80 mm Hg. Hyperlipidemi behandles med statiner. Ved trombotetendens eller kraftig diuretisk behandling kan profylaktisk antikoagulasjonsbehandling med warfarin være indisert.

NEVROPSYKIATRISK SLE (NPSLE)

Klinikk

Det er beskrevet 19 ulike manifestasjoner av nevropsykiatrisk SLE (NPSLE), hvorav 12 affiserer CNS og 7 det perifere nervesystemet (Tabell 1)(88). I de nye 2019 EULAR/ACR

klassifikasjonskriteriene har man under nevropsykiatrisk klinisk domene valgt ut epileptisk anfall og psykose, og i tillegg lagt til delir(6).

Det må ved nevropsykiatriske symptomer kartlegges om de er en del av grunnsykdommen eller har en annen forklaring. Sekundære årsaker til nevropsykiatriske symptomer ved SLE er hyppigere enn primær NPSLE(89). Sekundære årsaker kan være infeksjon, legemiddelbivirkning, hormonelle forstyrrelser, nyresvikt eller elektrolyttforstyrrelser. Ved psykiatriske manifestasjoner må man vurdere om symptomene kan representere en primær psykisk sykdom, en psykisk reaksjon på alvorlig sykdom eller om det kan være bivirkning av høydose kortikosteroider.

50-60% av NPSLE manifestasjonene opptrer ved debut eller i løpet av de første 1-2 år etter diagnose(90). Alvorlig NPSLE er sjelden, og oftest foreligger samtidig en generell sykdomsaktivitet(91). Andre risikofaktorer for NPSLE er tidligere NPSLE og forekomst av antifosfolipidantistoffer(92). Symptomer som hodepine, depresjon og mild kognitiv dysfunksjon er vanlige, men representerer sjelden pågående CNS lupus aktivitet.

CNS	PNS
Aseptisk meningitt	Akutt inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (Guillain-Barré)
Cerebrovaskulær sykdom	Autonom neuropati
Demyeliniserende syndrom	Mononeuritt, singel eller multiplex
Hodepine, inkl. migrene	Myasthenia gravis
Bevegelsesforstyrrelser (chorea)	Hjernenerve neuropati
Myelopati	Plexopati
Psykose	Polyneuropati
Akutt konfusjon	
Epilepsi	
Kognitiv dysfunksjon	
Angst syndromer	
Depressive symptomer	

Tabell 1: Nevropsykiatriske manifestasjoner i henhold til ACR 1999, 12 CNS og 7 PNS

Utredning

Utrede med tanke på sekundære årsaker: Hormonelle/metabolske forstyrrelser, elektrolytter, leverfunksjon, glukose, legemiddelbivirkning/intoksikasjon, hypertensjon, annen CNS/PNS-sykdom.

Videre utredning vil avhenge av hvilke(n) NPSLE manifestasjon som foreligger:

- Encefalitt/meningitt: Spinalpunksjon, MR caput/medulla
- Epileptisk anfall: EEG, MR caput, spinalpunksjon
- Kognitive forstyrrelser: MR caput, spinalpunksjon, EEG, nevropsykologisk testing
- Nevropati: Nevrografi, EMG
- Tromboembolisk cerebral hendelse: MR caput, ultralyd av halskar, ecco cor
- Myelopati: MR caput/medulla, spinalpunksjon
- Optikusnevridd/nevropati: Oftalmologisk undersøkelse, VEP, MR caput
- Akutt konfusjonstilstand: MR caput, spinalpunksjon

- Psykose: MR caput, EEG, spinalpunksjon

Behandling:

Viktig å skille mellom immunologisk mekanisme og ischemisk skade der det er mulig. Det vil være avgjørende for om man skal starte behandling med immunosuppressiva eller platehemmer/antikoagulantia eller en kombinasjon av disse(13).

Ved alvorlige nevropsykiatriske manifestasjoner bør man gi kraftig immunosuppressiv induksjonsbehandling som følges opp med en vedlikeholdsbehandling (slik man gjør ved lupusnefritt).

Hydroksyklorokin inngår som en del av «grunnbehandlingen» også ved NPSLE.

Immunosuppressiv induksjonsbehandling ved alvorlig NPSLE

Metylprednisolon 500-1000 mg x 1 i 3 påfølgende dager evt.

Prednisolon 1 mg/kg/dg

Cyclofosamid iv 15 mg/kg hver måned i 6-12 mnd(93), eller hver 2.- 3. uke som ved «vaskulittprotokoll»

Alternativt rituximab iv 1000 mg, 2 infusjoner med 14. dagers intervall

Plasmaferese, eculizumab kan være aktuelt ved svært alvorlige tilfeller

Ved moderate-mindre alvorlige former av NPSLE

Prednisolon 0,5 mg-1 mg/kg/dg

Mykofenolat mofetil 2-3 g/dg

Azathioprin 2-2,5 mg/kg/dg

Vedlikeholdsbehandling

Prednisolon 5 mg-7,5 mg/dg

Mykofenolat mofetil 2 g/dg

Azathioprin 2 mg/kg/dg

Ved tromboembolisk sykdom

Ved persisterende positive APL-antistoffer i moderat-høyt titer gis antikoagulasjon med Marevan.

Uten APL- antistoffer behandles som «vanlig ischemisk hjerneslag» med platehemmer.

Symptomatisk behandling

Anfallsforebyggende epilepsibehandling, antipsykotika, antidepressiva, gis i samråd med nevrolog og/eller psykiater.

TILLEGGSBEHANDLING

Tilleggsbehandling med hensyn til blodtrykk, lipider, antikoagulasjon ved nefrotisk syndrom eller ved antifosfolipidsyndrom, samt osteoporoseprofylakse -og behandling er vesentlig, men må individualiseres.

- Blodtrykksenkende medisiner som ACE-hemmere og angiotensin (AT) II-blokker, som også reduserer proteinurien, er omtalt over (linkes **Blodtrykk» under lupusnefritt, like nedenfor tabellen)**
- Ved høye fastende blodlipider anbefales statinbehandling (**lenke til tabell 3 og avsnitt «Blodlipider» i kapittelet om LN)**
- Osteoporose profylakse -og behandling: Kalk -og vitamin D tilskudd anbefales til alle pasienter under steroidbehandling. Bisfosfonat anbefales ved påvist osteoporose og bør vurderes ved forventet langtidsbehandling med glukokortikoider, se osteoporose (linket)
- Antikoagulasjon ved nefrotisk syndrom: Ved trombosetendens eller kraftig diuretisk behandling kan profylaktisk antikoagulasjonsbehandling med LMWH, evt warfarin være indisert (**lenke til avsnittet om behandling av nefrotisk syndrom under kapittel om LN)**
- Antikoagulasjon ved positive antifosfolipidantistoffer eller ved sekundært antifosfolipidsyndrom, se *2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus, avsnitt "Comorbidities; Antiphospholipid antibodies (aPL) and antiphospholipid syndrome (APS)"* <https://ard.bmj.com/content/78/6/736#F1>

GENERELLE RÅD

Gi pasienten informasjon om sykdommen, forløp og behandling. Økt forståelse for sykdommen og nødvendighet av behandlingen antas å kunne øke compliance og dermed også prognose. Det finnes tverrfaglig kurstilbud til SLE-pasienter ved Haukeland Universitets- sykehus <https://helse-bergen.no/avdelinger/revmatologisk-avdeling/pasientinformasjon/pasientopplering>, Rikshospitalet <https://oslo-universitetssykehus.no/arrangementer/systemisk-lupus-erythematosus-sle-lupus-kurs-for-pasienter-og-deres-parorende>, St Olavs hospital og Revmatismesykehuset Lillehammer.

- **Solbeskyttelse** (forhindrer solekssem, sykdomsoppbluss): Unngå direkte sollys og andre UV-kilder (f.eks halogenlys)(94). Høy solfaktor (minst 50) både mot UVA og UVB
- **Kalk og D-vitamin** i kosten, vurderer tilskudd (ofte lavt nivå av 25OH-VitD hos SLE-pasienter, bla. pga liten grad av soleksposisjon)
- **Røykestopp**: Røykere har økt risiko for å utvikle SLE, økt risiko for eksaserbasjon, hydroksyklorokin blir mindre effektiv(95)
- **Immunisering**: Årlig influensavaksine, pneumokokkvaksine hvert 5-10 år. Levende vaksiner (MMR, vannkopper, gulfeber, BCG, oral tyfoid) kontraindisert ved immunosuppressiv behandling. Vaksiner mot hepatitt B og tetanus gir ikke økt sykdomsaktivitet(96, 97). Vaksine mot HPV anbefales(98).
- **Graviditet**: Bør planlegges. Det anbefales remisjon/lav sykdomsaktivitet minst siste 6 mnd. før graviditet. <https://www.nksr.no/planlegge-svangerskap/>
- **Prevensjon**: Kombinasjonspiller med lavt østrogeninnhold er ok ved SLE med lav sykdomsaktivitet uten antifosfolipid-antistoff. Beste alternativer er minipille (inneholder ikke østrogen), depot-progesteron (Depo-Provera), gestagen-spiral (ofte beste løsning, forventes ikke å gi SLE-komplikasjoner). Hormonell vaginalring (NuvaRing) anbefales ikke pga økt sykdoms- og blodpropp-risiko. <https://www.nksr.no/prevensjon/>

- **Hormonsubstitusjon postmenopausal:** Sannsynligvis ikke risiko for eksaserbasjon, men mulig lett økt risiko (ikke optimale studier). Obs økt risiko for tromboembolisk sykdom, vurder den enkelte pasient mtp protrombotisk risiko
- **Forsiktighet i forhold til andre medikamenter:** Sulfa og tetracykliner gir økt risiko for solømfindtlighet. Sulfonamid-inneholdende antibiotika, økt risiko for sulfa-allergi ved SLE, mulig økt risiko for eksaserbasjon?(99, 100).

OPPFØLGING

Kontrollhyppighet

Hyppige kontroller (hver uke - 3. mnd)

- Alvorlig organaffeksjon (nyrer, CNS, benmarg, antifosfolipidsyndrom) og aktiv sykdom
- I svangerskapet

Hver 3. - 6. mnd

- Alvorlig organaffeksjon, ved stabil sykdom
- Behandling med syntetisk DMARDs (methotrexate, azathioprin, mykofenolat mofetil) eller biologisk DMARDs (belimumab, rituximab)

Hver 12. mnd

- Stabil hud-/ leddaffeksjon
- Behandling kun med NSAIDs eller hydroksyklorokin

Kontroll hos revmatolog

Anamnese/klinisk status

Laboratorieprøver

Ved hver kontroll:

SR, CRP, Hb, TPK, LPK med diff, kreatinin, ALAT, albumin ved nyreaffeksjon.

U-stix, protein/kreatinin ratio, evt mikro (obs erytrocyttsylindere) ved tidligere nyreaffeksjon eller ved positiv u-stix.

Sjeldnere og avhengig av organmanifestasjoner/sykdomsaktivitet:

Anti-dsDNA titer (særlig ved lupusnefritt), C3, C4. Immunglobuliner (hvert 1-3 år), anti-fosfolipid antistoffer.

Spesielle situasjoner:

Anti-fosfolipid antistoff før graviditet, kirurgi, østrogenerapi, organtransplantasjon og ved nevrologiske hendelser dersom tidligere negative anti-fosfolipid antistoff. SSA/SSB bør tas før graviditet(101).

Øyeundersøkelse ved bruk av antimalariamidler

Ellers undersøkelser ved spesifikke symptomer/funn

Kontroll hos fastlege

De fleste pasienter vil ha behov for regelmessig kontroll hos fastlege. For pasienter med lavgradig og stabil sykdom kan det være aktuelt med kontroller 1-2 ganger årlig i tillegg til kontroller hos spesialist. Fastlegen bør få konkret forslag om hva de skal se etter.

(Følgende frase, med individuelle tilpasninger, kan sendes til fastlegen (IKKE SATT INN, MEN KAN EVT LEGGES INN SOM WORD-DOKUMENT-VEDLEGG, VED ØNSKE

«Det anbefales kontroll hos fastlegen om.....mnd/hver.....mnd. Som ledd i oppfølging av pasienter med SLE (systemisk lupus erythematosus) må man være oppmerksom dersom det tilkommer nye symptomer, som feber uten kjent årsak, munnsår, alopesi, artritt, perikarditt, nefritt (proteinuri, deklive ødem), høy SR men lav CRP, utslett mm. Pasienter med SLE kan ha økt infeksjonstendens, spesielt dersom de står på immunosuppressiv behandling, og man skal ha lav terskel for å utrede for dette.

SLE-pasienter har økt risiko for kardiovaskulær sykdom (mer enn f. eks diabetes) og bør derfor monitoreres årlig for utvikling av risikofaktorer for hjerte -og karsykdom. Det anbefales måling av blodtrykk minst én gang i året og ved hvert legebesøk dersom nyresykdom. Pasienter som bruker hydroksyklorokin (Plaquenil) ≤ 5 mg/kg/d skal henvises til øyelege ved oppstart, så etter 5 år og deretter årlig. Tettere oppfølging ved nyresvikt, bruk av Tamoxifen eller dose > 5 mg/kg/d. Pasienter som bruker Prednisolon bør ha tilskudd med kalk og vitamin D, og bør henvises til beintetthetsmåling ved Prednisolon-dose $\geq 7,5$ mg daglig > 3 måneder)

Blodprøver

Hver kontroll; SR, CRP, Hb, TPK, LPK med diff, kreatinin, ALAT og evt. albumin (hvis nyreaffeksjon) .

Årlig; Kolesterol, glukose.

Ved bruk av Imurel, Methotrexate, Cellcept eller andre immundempende medisiner; blodprøver hver 2. uke i i starten og ved økning, deretter hver 8.-12. uke.

Urinundersøkelse

U-stix, protein/kreatinin ratio ved hver kontroll. Hvis gjentatt positiv stix (protein, blod) eller ved økende proteinuri, kontakt spesialist.»

Graviditet/amming

Disse retningslinjene tar ikke for seg graviditet og det refereres til

1. Nasjonal kompetansetjeneste for svangerskap og revmatiske sykdommer (NKSR), St. Olavs hospital. <https://stolav.no/fag-og-forskning/kompetansetjenester-og-sentre/nasjonal-kompetansetjeneste-for-svangerskap-og-revmatiske-sykdommer>
2. Veileder for svangerskap og revmatiske sykdommer. [Unimed – Veileder i svangerskap og revmatiske sykdommer \(nksr.no\)](https://www.unimed.no/veileder-i-svangerskap-og-revmatiske-sykdommer)
3. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus. <https://ard.bmj.com/content/76/3/476>

Field Code Changed

BILAG

Bilag 1

SLICC-kriterier, 2012	
4 av 7 kriterier, inkl. minst 1 klinisk- og 1 immunologisk kriterium, eller biopsi-verifisert LN	
Kliniske kriterier	
1. Akutt kutan lupus	For eksempel, sommerfuglseksternem, fotosensitivitet, subakutt LE
2. Kronisk, kutan lupus	For eksempel, discoid lupus, lupus panniculitis, pernio
3. Alopeci, ikke-arrdannende	Diffus fortynning uten arrdannelse
4. Orale eller nasale ulcera	Slimhinnesar i gane, buccalt, tunge eller nese
5. Leddsykdom	≥ 2 hovne eller ømme ledd+ morgenstivhet i ≥ 30 minutter
6. Serositt	Pleuritt, perikarditt
7. Renal affeksjon	Daglig proteinuri ≥ 500 mg eller erytrocyttsylindre i urinsediment
8. Nevrologisk affeksjo	Kramper, psykose, myelitt, akutt encefalopati, perifer og kranial nevropati
9. Hemolytisk anemi	
10. Leukopeni	<4,0 x 10 ⁹ / l eller lymfopeni <1,0 x 10 ⁹ / l
11. Trombocytopeni	<100 x 10 ⁹ /l
Immunologiske kriterier	
1. ANA	
2. Anti-dsDNA	> øvre referanse grense (ved ELISA x 2 over)
3. Anti-Sm	
4. Antifosfolipid	Lupus antikoagulant, falsk positiv test syfilis, antikardiolipin antistoff (≥ middels titer IgG, IgM, IgA) eller anti-β2-glykoprotein I-antistoff (IgG, IgM, IgA)
5. Lav komplement	Redusert C3, C4 eller CH50
6. Direkte Coombs test	Direkte antiglobulintest / Coombs-test, uten samtidig hemolyse

**Bilag 2. Systemic Lupus Erythematosus Disease Index
SLEDAI**

Vekt	Score	Tilstede siste 10 dager
8		Krampetilfelle
8		Psykose
8		Organisk hjernepåvirkning
8		Synsforstyrrelse
8		Kranienerve påvirkning
8		Lupus hodepine
8		Cerebrovaskulært tilfelle
8		Vaskulitt
4		Artritt
4		Myositt
4		Urinsylindre
4		Hematuri
4		Proteinuri økt med > 0,5mg/24t
4		Pyuri
2		Forverring av lupus utslett
2		Alopeci forverring
2		Slimhinneulcerasjon forverring
2		Pleuritt
2		Perikarditt
2		Nedsatt komplement
2		Forhøyet anti-dsDNA
1		Feber >38
1		Trombocytopeni < 100
1		Leukopeni < 3
Total		

Ingen aktivitet (SLEDAI=0), mild aktivitet (SLEDAI= 1 -5), moderat aktivitet (SLEDAI=6 -10), høy aktivitet (SLEDAI=11-19), veldig høy aktivitet (SLEDAI>=20)

REFERANSER

1. Eilertsen GO, Becker-Merok A, Nossent JC. The influence of the 1997 updated classification criteria for systemic lupus erythematosus: epidemiology, disease presentation, and patient management. *J Rheumatol.* 2009;36(3):552-9.
2. 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.
3. Ingvarsson RF, Bengtsson AA, Jönsen A. Variations in the epidemiology of systemic lupus erythematosus in southern Sweden. *Lupus.* 2016;25(7):772-80.
4. Lastrup H, Voss A, Green A, Junker P. Occurrence of systemic lupus erythematosus in a Danish community: an 8-year prospective study. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(2):128-32.
5. Fries JF, Holman HR. Systemic lupus erythematosus: a clinical analysis. *Major Probl Intern Med.* 1975;6:v-199.:v-199.
6. 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.

7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
8. Petri M, Orbai AM, Alarcon 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.
9. Ighe A, Dahlstrom O, Skogh T, Sjowall C. Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:3.
10. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrom K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-67.
11. Andreoli L, Gerardi MC, Fernandes M, Bortoluzzi A, Bellando-Randone S, Brucato A, et al. Disease activity assessment of rheumatic diseases during pregnancy: a comprehensive review of indices used in clinical studies. *Autoimmun Rev.* 2019;18(2):164-76.
12. Calculator T. SLEDAI 2016 [Available from: [https://www.thecalculator.co/health/SLE-Disease-Activity-Index-\(SLEDAI\)-Calculator-1119.html](https://www.thecalculator.co/health/SLE-Disease-Activity-Index-(SLEDAI)-Calculator-1119.html)].
13. 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. *Ann Rheum Dis.* 2019.
14. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):352-61.
15. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-94.
16. Broder A, Putterman C. Hydroxychloroquine use is associated with lower odds of persistently positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2013;40(1):30-3.
17. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev.* 2005;4(5):253-63.
18. Chong BF, Song J, Olsen NJ. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):29-35.
19. Jolly M, Kazmi N, Mikolaitis RA, Sequeira W, Block JA. Validation of the Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (CLASI) using physician- and patient-assessed health outcome measures. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):618-23.
20. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth AM, Boyer F, Dupuy P, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):37-48.
21. Piette EW, Foering KP, Chang AY, Okawa J, Ten Have TR, Feng R, et al. Impact of smoking in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2012;148(3):317-22.
22. Chasset F, Francès C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):634-9.
23. Grönhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):296-305.
24. Liu RC, Sebaratnam DF, Jackett L, Kao S, Lowe PM. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by nivolumab. *Australas J Dermatol.* 2018;59(2):e152-e4.
25. Wang LL, Patel G, Chiesa-Fuxench ZC, McGettigan S, Schuchter L, Mitchell TC, et al. Timing of Onset of Adverse Cutaneous Reactions Associated With Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor Therapy. *JAMA Dermatol.* 2018;154(9):1057-61.

26. Sárdy M, Ruzicka T, Kuhn A. Topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(1):93-8.
27. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, Arnaud L. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):188-96.
28. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(3):389-404.
29. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus.* 2014;23(3):225-35.
30. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1833-8.
31. Vashisht P, Borghoff K, O'Dell JR, Heath-Holmes M. Belimumab for the treatment of recalcitrant cutaneous lupus. *Lupus.* 2017;26(8):857-64.
32. Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):717-21.e2.
33. Kieu V, O'Brien T, Yap LM, Baker C, Foley P, Mason G, et al. Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *Australas J Dermatol.* 2009;50(3):202-6.
34. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-33.
35. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26(6):1275-9.
36. Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus: a pilot observational study. *Lupus.* 2001;10(7):480-3.
37. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-30.
38. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-31.
39. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):175-85.
40. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):482-7.
41. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3077-87.
42. Wallace DJ, Strand V, Merrill JT, Popa S, Spindler AJ, Eimon A, et al. Efficacy and safety of an interleukin 6 monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus: a phase II dose-ranging randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):534-42.
43. Aringer M, Smolen JS. Therapeutic blockade of TNF in patients with SLE-promising or crazy? *Autoimmun Rev.* 2012;11(5):321-5.

44. Nossent JC, Raymond WD, Eilertsen G. Increased von Willebrand factor levels in patients with systemic lupus erythematosus reflect inflammation rather than increased propensity for platelet activation. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000162.
45. Lerang K, Gilboe IM, Gran JT. Differences between rheumatologists and other internists regarding diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):663-9.
46. Ramírez Sepúlveda JJ, Bolin K, Mofors J, Leonard D, Svenungsson E, Jönsen A, et al. Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ*. 2019;10(1):60.
47. Nossent J, Kiss E, Rozman B, Pokorny G, Vlachoyiannopoulos P, Olesinska M, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(8):949-56.
48. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev*. 2006;5(3):180-6.
49. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(14):1498-506.
50. Dein E, Douglas H, Petri M, Law G, Timlin H. Pericarditis in Lupus. *Cureus*. 2019;11(3):e4166.
51. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):469-80.
52. Xu T, Zhang G, Lin H, Xie Y, Feng Y, Zhang X, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: a Systematic Review and Meta-Analysis Based on Observational Studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019.
53. Borrell H, Narváez J, Alegre JJ, Castellví I, Mitjavila F, Aparicio M, et al. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: A case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(33):e4626.
54. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus and pulmonary arterial hypertension: links, risks, and management strategies. *Open access rheumatology : research and reviews*. 2017;9:1-9.
55. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020;41:100648.
56. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitrine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol*. 2018;93(3):424-9.
57. Melve GK, Hervig T, Øvrebø R, Nesthus I. [Blood transfusion and pretransfusion testing in patients with warm autoimmune haemolytic anaemia]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004;124(22):2918-20.
58. Provan D, Arnold DM, Bussell JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3780-817.
59. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev*. 2013;12(7):784-91.
60. Voss A, Green A, Junker P. Systemic lupus erythematosus in Denmark: clinical and epidemiological characterization of a county-based cohort. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(2):98-105.
61. 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.
62. Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol*. 2000;27(3):685-91.

63. Eilertsen G, Becker-Merok A, Nossent JC. The influence of the 1997 updated classification criteria for systemic lupus erythematosus: epidemiology, disease presentation, and patient management. *J Rheumatol.* 2009;36(3):552-9.
64. Petri M. Systemic lupus erythematosus. I: Imboden J, Hellman DB, Stone JH, red. *Current rheumatology, diagnosis and treatment.* 1. utg. New York: Lange. McGraw-Hill; 2004.
65. Norby GE, Mjøen G, Bjørneklett R, Vikse BE, Holdaas H, Svarstad E, et al. Outcome in biopsy-proven Lupus nephritis: Evaluation of biopsies from the Norwegian Kidney Biopsy Registry. *Lupus.* 2017;26(8):881-5.
66. D'Cruz DP. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2005;14(1):45-8.
67. 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.
68. Huong DL, Papo T, Beauflis H, Wechsler B, Bléry O, Baumelou A, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(3):148-66.
69. Ding L, Zhao M, Zou W, Liu Y, Wang H. Mycophenolate mofetil combined with prednisone for diffuse proliferative lupus nephritis: a histopathological study. *Lupus.* 2004;13(2):113-8.
70. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-28.
71. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2121-31.
72. Austin HA, 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314(10):614-9.
73. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):18-26.
74. Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A, Taha R, El-Haddad H, Almoallim H. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(2):118-26.
75. Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):106-11.
76. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):526-31.
77. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886-95.
78. 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.
79. Sjöwall C, Bengtsson A, Gunnarsson I, Rudin A, Rönnblom L, Svenungsson E. Riktlinjer för behandling av systemisk lupus erytematosus (SLE): Svensk Reumatologisk Förening; 2020 [Available from: <https://svenskeumatologi.se/srfs-riktlinjer/>].
80. Bruce IN. Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(5):823-38.
81. Sen D, Keen RW. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevention and treatment. *Lupus.* 2001;10(3):227-32.
82. Norby GE, Holme I, Fellström B, Jardine A, Cole E, Abedini S, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in kidney transplant patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1060-4.

83. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, Jr., et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant*. 2004;4 Suppl 7:13-53.
84. Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Annu Rev Med*. 1994;45:525-37.
85. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR. Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med*. 1977;62(1):12-30.
86. Hertig A, Droz D, Lesavre P, Grünfeld JP, Rieu P. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not? *Am J Kidney Dis*. 2002;40(6):1179-84.
87. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF, Gallo G, McCluskey RT. The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 1970;73(6):929-42.
88. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608.
89. Hanly JG, Su L, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, Thompson K. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(7):1449-59.
90. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074-82.
91. Andrade RM, Alarcón GS, González LA, Fernández M, Apte M, Vilá LM, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):829-34.
92. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64(12):2102-7.
93. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limón JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):620-5.
94. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2009;8(6):456-61.
95. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1222-6.
96. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52.
97. Mathian A, Arnaud L, Adoue D, Agard C, Bader-Meunier B, Baudouin V, et al. [Prevention of infections in adults and adolescents with systemic lupus erythematosus: Guidelines for the clinical practice based on the literature and expert opinion]. *Rev Med Interne*. 2016;37(5):307-20.
98. Grein IH, Groot N, Lacerda MI, Wulffraat N, Pileggi G. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):12.
99. Jeffries M, Bruner G, Glenn S, Sadanandan P, Carson CW, Harley JB, et al. Sulpha allergy in lupus patients: a clinical perspective. *Lupus*. 2008;17(3):202-5.
100. Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 1992;19(2):265-9.
101. Tamirou F, Arnaud L, Talarico R, Scirè CA, Alexander T, Amoura Z, et al. Systemic lupus erythematosus: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD open*. 2018;4(2):e000793.