

Neue Klassifikationskriterien des SLE: was helfen sie für die klinische Diagnose des SLE?

New Classification Criteria for SLE: Can they Help in Clinical Diagnosis?

Autoren

Martin Aringer, Kristin Wiefel, Nicolai Leuchten

Institut

Department of Medicine III, Division of Rheumatology, University Medical Center and Faculty of Medicine Carl Gustav Carus at the TU Dresden, Dresden

Schlüsselwörter

systemic lupus erythematosus, classification criteria, diagnosis, fever

Key words

Klassifikationskriterien, Diagnose, Fieber, Systemischer Lupus erythematosus

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1165-1725>

Online-Publikation: 25.5.2020

Akt Rheumatol 2020; 45: 299–306

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Prof. Martin Aringer

Medicine III

University Clinical Center Carl Gustav

Carus at the TU Dresden

Fetscherstraße 74

01307 Dresden

Tel.: +49-351-458-4422, Fax: +49-351-458-5801

Martin.Aringer@uniklinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Im September 2019 sind die gemeinsamen Klassifikationskriterien der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) für den systemischen Lupus erythematosus (SLE) erschienen. Die EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien verwenden (jemals) positive antinukleäre Antikörper (ANA) als obligates Eingangskriterium und gewichtete Kriterien mit Werten von 2 bis 10 und einem Cut-off von 10. Die Kriterien sind in 10 Domänen geordnet, innerhalb derer Assoziationen zwischen verschiedenen Manifestationen bestehen, und nur der höchste Wert in einer Domäne wird verwendet. Kriterien werden nur gewertet, wenn es für sie keine andere Erklärung gibt, die wahrscheinlicher ist

als der SLE. Die neuen Kriterien sind statistisch den älteren Kriterien überlegen. Sie gelten aber nur für die Klassifikation. Für die meisten Rheumatologinnen und Rheumatologen ist das Stellen der Diagnose eines SLE wesentlich relevanter als der Einschluss in SLE-Studien, für den die Klassifikationskriterien gedacht sind. Daher stellt sich die Frage, wie weit die Klassifikationskriterien für die Diagnose helfen können. Direkt dafür verwendet werden dürfen sie wirklich nicht. Erfahrene Ärztinnen und Ärzte sind besser und v. a. sensitiver als die besten Kriterien. Manche Detailinformationen helfen aber dennoch dabei, die individuelle Diagnose für konkret Patientinnen und Patienten zu stellen. Die vorliegende Arbeit erörtert die Neuigkeiten in den EULAR/ACR 2019-Kriterien, stellt den Unterschied zwischen Klassifikation und Diagnose dar und diskutiert, welche Informationen auch im klinischen Alltag Anwendung finden können.

ABSTRACT

In September 2019, the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR) published their joint classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE). The EULAR/ACR 2019 classification criteria use positive antinuclear antibodies (ANA) as a mandatory entry criterion and weighted criteria with values from 2 to 10 and a cut-off of 10. The criteria are arranged in ten domains, within which associations between different manifestations exist, and only the highest value in a domain is used. Criteria are only counted if there is no other explanation for them that is more likely than SLE. The new criteria are statistically superior to the older sets of criteria. However, they only apply to classification. For most rheumatologists, making a diagnosis of SLE is much more relevant than inclusion in SLE studies, for which the classification criteria are intended. This gives rise to the question of the extent to which the classification criteria can help in the diagnosis. They must not be used directly for this purpose. Experienced physicians are better and, above all, more sensitive than the best criteria. Nevertheless, some detailed information can help to make an individual diagnosis for specific patients. This paper discusses updates in the EULAR/ACR 2019 criteria, presents the difference between classification and diagnosis and discusses the information that can be used for everyday clinical practice.

Die neuen European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) 2019 Klassifikationskriterien für den systemischen Lupus erythematoses (SLE) [1, 2] sind primär ein wissenschaftliches Werkzeug. Sie dienen der Definition einer Gruppe von Patientinnen und Patienten, die möglichst eindeutig an einem SLE leiden, um sie in klinische Prüfungen und translationale Forschungsprojekte einschließen zu können. Würde man die Diagnose SLE von Klassifikationskriterien abhängig machen, hätte das rechtliche Implikationen für die SLE-Therapie. SLE-Medikamente dürften dann Patienten, die die Klassifikationskriterien nicht erfüllen, nicht mehr zulassungskonform gegeben werden – und auch der umgekehrte Fall einer inadäquaten SLE-Therapie nur auf Basis falsch positiver Klassifikationskriterien wäre denkbar. Arztbriefe, in denen das steht, sind in diesem Punkt eigentlich fehlerhaft. EULAR und ACR sind diesbezüglich zu Recht sehr streng. Dass es in der Realität aber Überlappungen zwischen der Klassifikation und der Diagnose gibt, ist offensichtlich. Daher ist es eine spannende Frage, wie weit die neuen Kriterien helfen können, die Diagnose individueller Patientinnen und Patienten zu verbessern. Zu Beginn werden wir versuchen, die wesentlichen Neuigkeiten in den EULAR/ACR 2019-Kriterien darzustellen und zu begründen. Danach ist es aus Gründen der genauen Differenzierung wichtig, nochmals die wesentlichen Unterschiede zwischen Klassifikation und Diagnose zu diskutieren. Im dritten Teil wird es dann darum gehen, was wir davon wirklich für die Diagnose brauchen können.

ACR und SLICC-Kriterien

Die ACR-Kriterien aus dem Jahr 1982 [3] und ihre geringfügige Modifikation aus dem Jahr 1997 [4] kennen wir vermutlich alle im Wesentlichen auswendig. Mit der Regel, dass irgendwelche vier der elf Kriterien erfüllt sein mussten, waren sie zwar nicht wirklich intuitiv, aber leicht zu merken. Getrieben durch einen sehr sauberen wissenschaftlichen Zugang mit relativ großen SLE- und Kontrollkohorten identifizierten sie wichtige, häufige Manifestationen und mit antinukleären Antikörpern (ANA), Antikörpern gegen doppelsträngige DNA (dsDNA) und Sm sowie den 1997 besser definierten Anti-Phospholipid-Antikörpern auch wesentliche immunologische Charakteristika. Auch der Ansatz kumulierter Kriterien, die nicht gleichzeitig vorhanden sein müssen, ist seither unverändert geblieben. Der Erfolg war durchschlagend. Die ACR-Kriterien haben nicht nur die Wissenschaft standardisiert, sondern seither auch unser Bild der Erkrankung geprägt.

Erst dreißig Jahre später gab es mit den Klassifikationskriterien der Systemic Lupus International Collaborating Centers (SLICC)-Gruppe [5] neue SLE-Kriterien. Dabei wurde strategisch beschlossen, die Grundstruktur unverändert beizubehalten. Es waren jetzt vier von siebzehn Einzelkriterien. Der SLICC-Gruppe waren neben einer Modernisierung zwei Aspekte besonders wichtig, nämlich die Absicherung einer Autoimmun-Erkrankung und die Erhöhung der Sensitivität. Die Autoimmunität wurde dadurch abgebildet, dass aus einer deutlich erweiterten Zahl immunologischer Kriterien jetzt auch mindestens eines erfüllt sein musste. Die Sensitivität wurde durch eine Verbesserung von Definitionen, unter anderem bei Blutbildveränderungen, aber auch durch Aufteilung der hämatologischen Domäne und Erweiterung der mukokutanen und neuropsychiatrischen Manifestationen um eine ganze Anzahl z. T. seltener

Formen erhöht. Die beiden Ziele wurden erreicht, die erhöhte Sensitivität aber um den Preis einer geringeren Spezifität. Neben dem subakut cutanen Lupus erythematoses (SCLE) und der Alopezie kam die wichtige Regel hinzu, eine histologisch zu einem SLE passende Nephritis in Kombination mit ANA oder Anti-dsDNA-Antikörpern als für die Klassifikation ausreichend zu akzeptieren.

Die EULAR/ACR 2019-Klassifikations-Kriterien

Das gemeinsame Kriterienprojekt von EULAR und ACR hatte einige ehrgeizige Ziele [6]. Numerisch ging es darum, die hohe Spezifität der ACR-Kriterien aufrecht zu halten, aber gleichzeitig die Sensitivität zu erhöhen, wenn möglich in die Größenordnung der SLICC-Kriterien. Das beruhte darauf, dass gerade für die Klassifikation eine verminderte Spezifität ein reales Problem darstellt. Wenn zu viele Patientinnen und Patienten in einer SLE-Studie in Wirklichkeit gar keinen SLE haben, können unter Umständen wirksame Medikamente ihre Wirksamkeit für die Erkrankung gar nicht zeigen. Die Spezifitätslücke bewegte sich bei den SLICC-Kriterien in einer Größenordnung bis 25 % [7]. Das numerische Ziel wurde durch die EULAR/ACR-Kriterien erreicht. Die Spezifität der ACR-Kriterien wurde gehalten und die Sensitivität der SLICC-Kriterien praktisch erreicht – der minimale Unterscheid war bei weitem nicht signifikant [1, 2].

Inhaltlich war das Ziel, gut verwendbare und lehrbare Kriterien zu entwickeln, die möglichst gut die klinische Realität abbilden und bei der frühen Klassifikation von Patientinnen und Patienten mit SLE helfen. Zwei grundsätzliche Überlegungen standen am Beginn des Projektes. Einerseits wurde von Anfang an geplant, die Position der ANA in den Kriterien zu hinterfragen und vermutlich zu ändern. Andererseits war klar, dass wir allen Kriterien individuelle Gewichte geben würden [6]. Die neue Position der ANA beruht darauf, dass sie hoch sensitiv, aber gerade in der Abgrenzung zu anderen Autoimmun-Erkrankungen nicht spezifisch sind – z. B. im Gegensatz zu Anti-Sm-Antikörpern. Sowohl bei den ACR-Kriterien als auch bei den SLICC-Kriterien wurden positive ANA aber genauso behandelt wie positive Anti-Sm-Antikörper. Hingegen werden ANA in der klinischen Routine als Screening-Test eingesetzt. Das entspricht bei Klassifikationskriterien dem Eingangskriterium.

Tatsächlich ergab eine systematische Literatursuche mit nachfolgender Metaregression, dass fast alle SLE-Patientinnen und Patienten positive ANA haben oder hatten [8]. Das 95 %-Konfidenzintervall macht es sehr unwahrscheinlich, dass bei einem ANA-Titer von zumindest 1:80 mehr als 3,2 % eines Kollektivs ANA-negativ sein würden. In den Kohorten waren es jeweils weniger als 1 %. Das Experten-Delphi-Verfahren zeigte, dass fast zwei Drittel der Experten Zweifel am ANA-negativen SLE hatten [9] und die ANA wurden in der Folge nicht nur vom Steering Committee, sondern auch von den zusätzlichen Experten als Eingangskriterium bestätigt, die an der in „nominal group technique“ durchgeführten Kriterien-Auswahlkonferenz teilnahmen [10]. Während primär nur positive ANA in indirekter Immunfluoreszenz auf HEp-2-Zellen analysiert wurden [8], zeigte sich bei der Zusammenstellung der Kohorte, dass aus Verfügbarkeitsgründen eine erweiterte Definition notwendig war, die positive ANA aus alternativen Tests einschloss [1, 2]. Jemals positive ANA sind damit für die EULAR/ACR 2019-Klassifikationskriterien ein obligates Einschlusskriterium. Dabei zählen auch his-

torisch positive Ergebnisse. SLE-Patientinnen und Patienten, die nie positive ANA hatten, können aber nicht klassifiziert werden.

Die Gewichtung der Kriterien ergibt sich aus der ärztlichen Logik. Es ist offenkundig, dass orale Ulzera viel mehr Ursachen haben können und damit viel unspezifischer sind als eine histologisch gesicherte proliferative Lupusnephritis. In diesem Punkt hatten die SLICC-Kriterien bereits das grundsätzlich weiterhin verwendete System von vier aus den nun siebzehn zu erfüllenden Kriterien aufgegeben. Da die mit einem SLE kompatible Nephritis in der Nierenbiopsie gemeinsam mit positiven ANA oder Anti-dsDNA-Antikörpern bereits für die SLICC-Klassifikation ausreichte [5], hatte die histologisch gesehene Lupusnephritis de facto das dreifache Gewicht eines anderen Kriteriums. Die EULAR/ACR-Kriterien führen das nun konsequent fort. Dafür steht heute mit der Multiparameter-Entscheidungsanalyse ein wissenschaftliches Instrument zur Verfügung [11, 12]. Unter der Annahme, dass sonst alle Parameter gleich sind, werden immer Paare von Kriterien gegeneinander getestet. Immer muss die ganze Expertengruppe, gegebenenfalls nach ausführlicher Diskussion, einstimmig entscheiden, welche Paarung (noch) eindeutiger die Erkrankung zeigt. Das ergibt nach vielen Runden, im Fall der EULAR/ACR-Kriterien waren es 72, ein relatives Gewicht für jedes einzelne Kriterium [12]. Die endgültigen (in weiteren Schritten adaptierten und vereinfachten) Gewichte [1, 2] sind aufsteigend in ► **Tab. 1** abgebildet. 10 Punkte reichen für die Klassifikation. Oft genügen dafür 2 Kriterien.

Um bei einer einigermaßen überschaubaren Liste zu bleiben, wurden Kriterien nur in Betracht gezogen, wenn sie bei mehr als 1 % der Patientinnen und Patienten auftraten. Das führte z. B. dazu, dass die Listen der SLICC-Kriterien für die mukokutanen und neuropsychiatrischen Manifestationen [5] wieder reduziert wurden. Neben den einzelnen Kriterien aus den ACR- und SLICC-Kriterien-Sets, die automatisch in die Kriteriengenerierung einbezogen wurden, wurde auch ausführlich nach neuen Kriterien gesucht. Das war die Hauptaufgabe des Delphi-Verfahrens [9] und wurde durch eine groß angelegte internationale Früh-SLE-Kohorte [13] und eine Fragebogenstudie [14] mit der Lupus erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V., einer bundesweiten Teilorganisation der Rheuma-Liga, ergänzt. Die nach dem Delphi-Verfahren und den ergänzenden Studien zu hohe Zahl von 43 Kriterien wurde durch die Auswahlkonferenz in „nominal group technique“ auf knapp die Hälfte reduziert [10]. Das einzige wirklich neue Kriterium, nicht-infektiöses Fieber, stammt aus der Frühkohorte und dem Patientenfragebogen. Bei einzelnen Kriterien, wie Delirium, Psychose oder akuter Perikarditis, wurden die Definitionen an international übliche Standards angepasst [15]. In vielen Fällen zeigten sich die SLICC-Definitionen bereits als sehr gut geeignet [1, 2].

Im Rahmen der Kriterien-Auswahl-Konferenz wurde diskutiert, wie weit einzelne Kriterien möglicherweise zusammenhängen. Das war bei den bisherigen Kriterien des ACR und der SLICC-Gruppe nicht analysiert worden, ist aber insofern wichtig, als die Methodik der Klassifikationskriterien deren Unabhängigkeit voraussetzt. Die mögliche Häufung einzelner Kriterien bei denkbaren Untergruppen von SLE-Patientinnen und Patienten wurde in der Folge systematisch untersucht [16]. Dabei wurde zunächst die SLE-Frühkohorte analysiert. In der Folge wurden die Ergebnisse in der Euro-Lupus-Kohorte verifiziert. Dabei zeigten sich einerseits doch klare Assoziationen zwischen verschiedenen mukokutanen Manifestationen,

zwischen den 3 hämatologischen Manifestationen, zwischen Anti-dsDNA und Anti-Sm-Antikörpern und zwischen verschiedenen Anti-Phospholipid-Antikörpern. Das führte dazu, dass diese Manifestationen in Domänen angeordnet wurden (► **Tab. 2**) und in jeder Domäne nur das eine Kriterium mit der höchsten Punktzahl gezählt werden darf [1, 2] – eine wichtige Korrektur der Trennung in den SLICC-Kriterien. Andererseits fanden sich über die Domänen hinaus aber keine Zusammenhänge. Die unterschiedlichen Organbeteiligungen erwiesen sich als unabhängig.

Noch ein Problem musste im Klassifikations-Kriterien-Projekt gelöst werden: Praktisch alle SLE-Organmanifestationen treten

► **Tab. 1** Das Gewicht der unterschiedlichen Kriterien in den EULAR/ACR 2019-Kriterien.

Punkte	Kriterien
2	Fieber, Delir, Alopezie, orale Ulzera, Anti-Phospholipid-Antikörper
3	Leukopenie, Psychose, vermindertes C3 ODER C4
4	Thrombopenie, Autoimmunhämolyse, SCLE oder DLE, Proteinurie, vermindertes C3 UND C4
5	Krampfanfall, Pleura- oder Perikarderguss
6	ACLE, akute Perikarditis, Gelenkbeteiligung, Antikörper gegen dsDNA und/oder Sm
8	Histologisch Lupusnephritis Klasse II oder V
10	Histologisch Lupusnephritis Klasse III oder IV
SCLE subakut cutaner Lupus erythematoses, DLE discoider Lupus erythematoses, ACLE akut cutaner Lupus erythematoses.	

► **Tab. 2** Die unterschiedlichen Domänen in den EULAR/ACR 2019-Kriterien.

Punkte	Kriterien
Niere	Proteinurie, histologisch Lupusnephritis Klasse II oder V bzw. Klasse III oder IV
Mukokutan	Alopezie, orale Ulzera, SCLE, DLE, ACLE
Serosa	Pleura- oder Perikarderguss, akute Perikarditis
Muskuloskeletal	Gelenkbeteiligung
Blut	Leukopenie, Thrombopenie, Autoimmunhämolyse
Neuropsychiatrisch	Delir, Psychose, Krampfanfall
Konstitutionell	Nicht-infektiöses Fieber
SLE-Antikörper	Anti-dsDNA-Antikörper, Anti-Sm-Antikörper
Komplement	Vermindertes C3 oder C4, vermindertes C3 und C4
Anti-Phospholipid	Anti-Cardiolipin-, Anti-β2-Glykoprotein-I-Antikörper, Lupus-Antikoagulans
SCLE subakut cutaner Lupus erythematoses, DLE discoider Lupus erythematoses, ACLE akut cutaner Lupus erythematoses.	

► **Tab. 3** Die Grundregeln der EULAR/ACR 2019-Kriterien.

Nur bei Verdacht	Kriterien nur anwenden, wenn ein SLE ernsthaft möglich ist
ANA als Eingangskriterium	Immer ANA-negative Patienten sind nicht als SLE klassifizierbar
Alternative Diagnosen	Kriterien zählen nur, wenn keine andere Ursache wahrscheinlicher ist
Historisch zählt	Kriterien werden gezählt, wenn sie einmal erfüllt waren
Nicht notwendig simultan	Kriterien müssen nicht gleichzeitig erfüllt sein
Krankheit, nicht Immunologie	Zumindest ein klinisches Kriterium muss erfüllt sein
Domänen	Innerhalb einer Domäne zählt nur das höchstbewertete Kriterium
Additive Gewichte	Klassifikation ab 10 Punkten gesamt, egal wie viele Kriterien

auch bei anderen Erkrankungen als dem SLE auf. Zum Teil existieren sie auch als eigenständige Erkrankungen, wie der cutane Lupus erythematodes (LE) oder das Anti-Phospholipid-Syndrom, z. T. kommen viele alternative Ursachen in Betracht, wie bei der Polyarthrit oder der Leukopenie. Grundsätzlich gibt es dafür mehrere Lösungsansätze. Wenn man Kriterien ohne Rücksicht auf alternative Erklärungen zählt, ist das schlecht für die Spezifität – und überhaupt nicht kompatibel mit unserem Vorgehen in der klinischen Routine. Wenn man andere Erkrankungen ausschließt, kommt es erstens zum Ausschluss von Overlap-Situationen wie dem Rhus, dem RA-SLE-Overlap, für die SLE-Klassifikation. Andererseits ist ein gegenseitiger Ausschluss kritisch. Wenn SLE-Kriterien den vorhergegangenen Ausschluss eines Sjögren-Syndroms verlangen und andererseits Sjögren-Kriterien den Ausschluss eines SLE verlangten, wäre dieser zirkuläre Schluss bei zudem verwandten Krankheitsbildern nicht mehr auflösbar.

Als Alternative kommen konkrete Ausschlussdiagnosen für einzelne Kriterien in Betracht, wie sie die ACR-Kriterien [3] und die SLICC-Kriterien [4] beinhalten. Das führt aber bei konsequenter Aufzählung zu einer extrem langen, nicht mehr übersichtlich darstellbaren Liste. Die Lösung, die daher für die EULAR/ACR-Kriterien gefunden wurde (► **Tab. 3**), ist grundsätzlich einfach: gezählt werden nur Einzelkriterien, für die es keine wahrscheinlichere alternative Erklärung gibt [1, 2, 15]. Eine Polyarthrit wird also bei Anti-CCP-positiven Patientinnen nicht gezählt, weil dann die rheumatoide Arthritis die wahrscheinlichere Ursache ist. Das funktioniert sehr gut, setzt aber ein ausreichendes medizinisches Wissen voraus und ist in Datenbanken oft nicht abgebildet. Daher sehen wir z. T. jetzt auch Publikationen, die für die EULAR/ACR-Kriterien eine viel schlechtere Spezifität finden [17–20]. Das beruht zum Großteil darauf, dass diese Regel nicht angewendet wird, was aber inkorrekt ist.

Warum ist Klassifikation nicht Diagnose?

Obwohl wir alle täglich Diagnosen stellen, überlegen wir selten, was methodisch hinter einer Diagnose steckt. Wie bei fast allen ärztlichen Tätigkeiten geht es um die eine Patientin oder den einen Patienten meist unmittelbar vor uns. Das Ziel ist, individuell die Prognose und die sinnvollste Therapie festzulegen – was auch bedeuten kann, keine Therapie zu empfehlen. Alle anderen Patientinnen und Patienten sind in diesem Moment nicht in unserem Fokus. Sie dienen in diesem Fall vielleicht gerade noch als Muster, mit dem wir die konkrete Person vor uns vergleichen. Tatsächlich sind es diese Muster, die wir wiedererkennen und die uns hoffentlich in die richtige Richtung lenken. Bewusst oder unbewusst agieren wir mit Wahrscheinlichkeiten. Das fängt mit der Vortest-Wahrscheinlichkeit an, im typischen Fall mit der alten Regel „seltene Erkrankungen sind selten“. Weitere Tests sind immer dann sinnvoll, wenn sie die Vortest-Wahrscheinlichkeit relevant erhöhen oder vermindern können. Gerade bei komplexen Erkrankungen wie dem SLE ist dabei der Ausschluss anderer Erkrankungen ebenso von Bedeutung wie der unterstützende Befund. Zunächst geht es meist darum, erste objektiv pathologische Befunde zu sichern. Haben wir aber die Schwelle überschritten, dass die Diagnose SLE rational in Frage kommen könnte, gibt es also genügend Indizien für diese relativ seltene Diagnose, müssen meist andere Diagnosen ausgeschlossen werden. Kommen Infektionen, hämatologische Erkrankungen oder vielleicht Medikamente in Betracht? Sind wir uns der Abgrenzung zu anderen Autoimmunerkrankungen wie der Hashimoto-Thyreoiditis, des Sjögren-Syndroms oder des primären Anti-Phospholipid-Syndroms sicher? Erst solche Abwägungen können dann zu einer einigermaßen sicheren Diagnose eines SLE führen.

Dafür verwenden wir unser gesamtes ärztliches Wissen und sammeln „auf allen Kanälen“ Informationen, von der Familienanamnese bis zu den aktuellen Beschwerden, vom „Bauchgefühl“ bis zur genauen klinisch-physikalischen Untersuchung, von Vorbefunden bis zum aktuellen Labor mit Autoantikörpern, Komplement Differentialblutbild und Urinanalyse. Häufig werden gezielte Fragen auch aus Listen gestellt, sei es aus Klassifikationskriterien oder aus Aktivitätsscores [21, 22]. Das Ergebnis ist eigentlich eine Arbeitshypothese, die in Folge manchmal auch geändert werden muss. Da die Diagnose in der Regel die Grundvoraussetzung für die entsprechende Therapie darstellt, werden wir im Zweifel die Diagnose stellen und die notwendigen Maßnahmen einleiten. Der Verlauf darf uns dann aber auch eines Besseren belehren. Wissenschaftlich ausgedrückt ist die Sensitivität nun, bei konkreten Patienten, wichtiger als die Spezifität.

Klassifikation ist grundsätzlich anders [23–25]. Zwar ist auch hier die Aufgabe, zu klären, ob die Patientin oder der Patient in die „Schublade“ SLE passt, aber eigentlich geht es gar nicht um sie oder ihn. Wir benötigen, um die Wirksamkeit neuer Medikamente beweisen oder die Erkrankung besser erforschen zu können, eine Gruppe von Individuen mit dem gleichen Krankheitsbild. Auch wenn diese Forschung hoffentlich vielen einzelnen Patientinnen und Patienten zu Gute kommen wird, geht es methodisch nur um dieses „Kollektiv“. Außer bei Sicherheitssignalen spielt die oder der einzelne auch in der Auswertung keine relevante Rolle. Daher ist auch die oben hervorgehobene Sensitivität nicht so wichtig. Dadurch wird vielleicht das Kollektiv etwas kleiner, was bei der Rekrutierung stört. Sonst hat eine geringere Sensitivität wenig Einfluss,

so lange sie nicht zum systematischen Ausschluss wichtiger Patientengruppen führt. Hingegen ist die Spezifität kritisch. Im Gegensatz zur Diagnose, die wir jederzeit ändern könnten, ist es praktisch nicht möglich, in eine klinische Prüfung eingeschlossene Patientinnen oder Patienten wieder herauszunehmen. Selbst bei translationalen Studien ist das nur im Ausnahmefall möglich – der Ausschluss von Patienten, weil ihre Daten nicht ins Konzept passen, wäre ja das Ende wissenschaftlicher Integrität. Bei Klassifikationskriterien spielt daher die Spezifität die entscheidende Rolle.

Würde man also die Klassifikationskriterien als Maßstab der SLE-Diagnose verwenden, bestünde die Gefahr, Patientinnen und Patienten nicht zu diagnostizieren, die dennoch einen SLE haben – und die entsprechende Therapie dringend benötigen. Es ist schon deshalb zu gefährlich, sie für die Diagnose zu verwenden. Aus Sicht von EULAR und ACR wäre der Einsatz als Diagnosekriterien unangemessen. In anderen Gebieten gibt es z. T. auch Diagnose-Kriterien. Gut funktionieren sie v. a. bei umschriebenen Krankheitsbildern, die zudem möglichst durch technische Untersuchungen diagnostiziert werden können. Auch für den SLE wurden solche Kriterien diskutiert [26]. Bei dieser komplexen Erkrankung war das schon wegen der Diskrepanz zwischen einer machbaren Liste und der Unzahl möglicher Krankheitsmanifestationen unrealistisch. Deshalb waren ja die elf Kriterien so einfach zu lernen – auch wenn die elf Kriterien 1982 in Wirklichkeit 20 [3] und ab 1997 21 [4] einzelne Befunde inkludierten. Nicht einmal die viel ausgedehnteren SLICC-Kriterien mit 43 einzelnen Punkten [5] bilden auch nur einigermaßen die Vielfalt des SLE ab. Es ist daher kein Zufall, dass weder EULAR noch ACR Diagnosekriterien unterstützen.

Da die untersuchte Patientengruppe häufig über mehrere Kontinente zusammengestellt wird, ist für die Klassifikation eine überschaubare Zahl genau definierter und international umsetzbarer Kriterien ohnedies unabdingbar. Darüber hinaus gehen Klassifikationskriterien aber auch methodisch anders vor. Im Gegensatz zum ausschließenden Vorgehen bei der Diagnose versuchen Klassifikationskriterien die Erkrankung in erster Linie positiv zu definieren. Sind die Punkte erfüllt, ist die Klassifikation gegeben. Wie bereits erwähnt, ist der Ausschluss bestimmter Erkrankungen im Vorfeld für Klassifikationskriterien ungewöhnlich und eher problematisch. Nur bei den Einzelkriterien wird die Genauigkeit erhöht, indem Fehlzuzuweisungen vermieden werden. Aber das liegt nicht auf der gleichen Ebene.

Helpen die Klassifikationskriterien für die Diagnose?

Mit all diesen Warnhinweisen im Hinterkopf können wir jetzt der Frage nachgehen, wie weit die neuen Klassifikationskriterien für die Diagnose helfen können. Dabei werden wir erst die konkrete Struktur und die einzelnen Kriterien erörtern. Anschließend sollen mögliche Lehren für die SLE-Diagnose aus den im SLE-Projekt erhobenen Daten diskutiert werden.

Das Eingangskriterium positiver ANA reflektiert ja bereits primär die Tatsache, dass wir ANA normalerweise als Screening-Parameter verwenden [6, 27]. Interessanterweise schränken das die neuen Klassifikationskriterien etwas ein, indem sie die Sensitivität aufzeigen. Während die Metaregression aus den publizierten ANA-Daten von 13 080 SLE-Patientinnen und Patienten zeigen, dass der

ANA-negative SLE sehr selten ist, beweisen sie gleichzeitig, dass er vorkommt [8]. Bei einem ANA-Titer von 1:80 oder höher betrug die Sensitivität 97,8 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 96,8–98,5 %. Bei 1:160 oder höher wären es 95,8 % (94,1–97,1 %) gewesen. Bei einer seltenen Erkrankung macht das die Diagnose sehr unwahrscheinlich [28] – die Vortestwahrscheinlichkeit sinkt für Frauen von etwa 1:1000 auf etwa 1:50 000 und für Männer von etwa 1:10 000 auf etwa 1:500 000. Ganz ausschließen lässt sich der SLE mit negativen ANA im Einzelfall aber nicht.

Es ist in Deutschland diagnostisch oft legitim, ANA von minimal 1:160 anzusetzen, aber das im Bewusstsein, dass dieser Schritt zu Gunsten einer etwas höheren Spezifität (86,2 vs 74,7 %) die Sensitivität ein wenig verringert. Hilfreich sind vielleicht noch 2 andere Aspekte. Die positiven ANA gelten auch historisch, weil sie auch auf Anti-dsDNA-Antikörpern basieren können, die unter optimaler Therapie manchmal verschwinden. Während der Endphase des Projekts wurden Daten publiziert, dass die Sensitivität vom konkreten Zellsubstrat abhängig ist [29]. Schlechte Tests bringen weniger Sicherheit, sodass es wichtig ist, möglichst konkret zu wissen, wie gut die einem selbst zur Verfügung stehenden Testsysteme funktionieren. Für die Qualitätskontrolle im Immunologielabor ist das klinische Feedback bei Inkompatibilität von Befunden noch wichtiger als die internen Kontrollmechanismen.

Die Gewichtung der einzelnen Kriterien [1, 2, 12] entspricht durchaus der unterschiedlichen Gewichtung in der Diagnose (► **Tab. 1**). Diese relativen Gewichte wurden mit einer Gruppe von weltweiten Experten entwickelt und basieren auf einem praktisch kompletten Konsens in der Diskussion dieser Gruppe. Daher sind sie vermutlich direkt zu übernehmen. Dabei fehlen aber viele seltene Manifestationen des SLE. Was die mukokutanen Manifestationen angeht, ist die Liste der SLICC-Kriterien weitestgehend lehrbuchartig komplett [5]. Manche dieser Manifestationen sind aber wie der Lupus erythematoses tumidus [30] nur selten mit einem SLE assoziiert. Auch die SLICC-Liste der neuropsychiatrischen Manifestationen ist deutlich länger und beinhaltet manche sehr seltene Manifestationen [5], aber noch immer nicht alle. So fehlt z. B. die Chorea, die im Rahmen des SLE auch vorkommen kann [31]. Andere seltene Manifestationen betreffen fast alle Organsysteme. Es gibt die Lupuspneumonitis und die interstitielle Lungenerkrankung beim SLE [32], die Lupus-Myositis [33], die Lupus-Hepatitis und die Lupus-Pankreatitis [34] und so ungewöhnliche Manifestationen wie interstitielle Zystitis [35] oder Hyperkalzämie [36]. Besonders mehrere solcher seltener Manifestationen würden die Wahrscheinlichkeit eines SLE deutlich erhöhen, auch wenn die Kriterien-Manifestationen fehlen.

Fieber als neues Kriterium ist für den frühen SLE sicher ein relevantes Argument [134]. Wichtig dabei sind wie für die Klassifikation wirkliches Fieber (per Definition $> 38,3^\circ\text{C}$), die Persistenz und vor allem der präzise Ausschluss von Infektionen. Letzteres ist auch deshalb besonders wichtig, weil Infektionen beim aktiven SLE noch immer die wichtigste Todesursache darstellen [37]. Ein hohes CRP ($> 70\text{ mg/L}$ oder $> 7\text{ mg/dL}$) sollte immer besonders an eine bakterielle Infektion denken lassen, auch wenn das höhere CRP hin und wieder im Rahmen einer Serositis oder Gelenkbeteiligung eines SLE vorkommt. Im Zweifel ist eine antiinfektive Therapie indiziert.

Wichtig und unmittelbar anwendbar sind auch 2 Lehren, die die Autoantikörper betreffen. Einerseits wurde für die Anti-dsDNA-

Antikörper definiert, dass nur Tests mit einer Testspezifität von mindestens 90 % gegen adäquate Krankheitskontrollen, also nicht gegen Gesunde, gezählt werden dürfen [1, 2]. Das gilt typischerweise für den gut gemachten CLIFT (Crithidia luciliae-Immunfluoreszenztest) und für den Farr-Assay oder Radioimmunassay bei einem Cut-off von 25, aber nicht für ELISA-Ergebnisse. Daher müssen wir alle die Charakteristika der uns lokal zur Verfügung stehenden Tests kennen – und dürfen die Bedeutung nicht spezifischer Tests auch für die Diagnose nicht überschätzen. Manche der anderen Tests haben ihre Rolle eher in der Verlaufskontrolle, für Diagnose wie Klassifikation sind sie nicht spezifisch genug. Und für die Anti-Phospholipid-Antikörper ist wichtig, dass auch IgA-Antikörper gewertet werden dürfen [1, 2], die beim SLE häufiger sind [38]. Es reicht ein Test; die Kontrolle nach mindestens 12 Wochen wie beim Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) [39] ist nicht erforderlich. Aber andererseits haben Anti-Phospholipid-Antikörper für den SLE auch ein ziemlich geringes Gewicht [1, 2].

Schließlich sind auch noch die meisten der Grundregeln (► **Tab. 3**) für die Diagnose verwendbar. Es sollte niemand eine Krankheitsdiagnose bekommen, der nicht krank ist. Daher muss auch für die Diagnose zumindest ein klinischer Befund gefordert werden – wobei da eine Zytopenie im Blutbild oder eine relevante Proteinurie von mehr als 0,5 g/Tag oder 0,5 g/g Kreatinin ausreicht. Eine Lupusnephritis ohne Proteinurie ist im Übrigen sehr unwahrscheinlich, daher sind auch die Zylinder aus dem Kriterium verschwunden. Genauso kann die Zuordnung gut verwendet werden. Wenn etwas besser durch eine andere Erkrankung, ein Medikament oder ähnliches erklärt wird, sollte es nicht dem möglichen SLE zugerechnet werden. Dass auch historische Befunde gewertet werden sollen, wenn sie gesichert sind, und dass Symptome nicht gleichzeitig vorkommen müssen, ist für die Diagnose genauso korrekt wie für die Klassifikation. Und schließlich sind in Grenzen auch die Domänen (► **Tab. 2**) zu berücksichtigen. Wir wissen aus dem EULAR/ACR-Kriterien-Projekt, dass innerhalb dieser Domänen Assoziationen bestehen [17]. So können Schleimhautulzera oder die Alopezie schlicht eine Manifestation eines cutanen LE darstellen und auch Zytopenien kommen gehäuft vor. Letzteres gilt im Übrigen genauso für wichtige Differenzialdiagnosen im Bereich infektiöser oder hämato-onkologischer Erkrankungen. Dennoch wird im Gegensatz zur Klassifikation im Individualfall geprüft werden müssen, ob weitere Befunde nicht doch die Wahrscheinlichkeit erhöhen. Die Diagnose gibt hier mehr Freiheiten als die Klassifikation.

Mehr Freiheit gibt die Diagnose schließlich auch noch im Cut-off. Auch wenn die Skala der EULAR/ACR-Kriterien diskontinuierlich ist (es gibt ja nur ganze Zahlen), steigt die Wahrscheinlichkeit eines SLE mit dem numerischen Wert an, vermutlich sogar weitgehend linear. Der Cut-off von 10 ergab in der Validierungskohorte eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 93 % [1, 2]. Für die Klassifikation gelten diese mindestens 10 Punkte. Aber auch 8 oder 9 Punkte könnten für einen SLE sprechen, während im Einzelfall 10 oder 11 Punkte einen SLE nicht beweisen werden.

Weitere Lehren für die Diagnose SLE aus dem EULAR/ACR-Klassifikationskriterien-Projekt

Zum Teil kann man nicht nur aus den einzelnen Kriterien für die SLE-Diagnose lernen, sondern auch aus den Manifestationen, die nicht

gut genug zwischen dem SLE und anderen Erkrankungen unterschieden haben. Bei 2 häufigen Manifestationen [14], nämlich der Fatigue und dem Raynaud-Syndrom, die viele SLE-Patientinnen und Patienten subjektiv deutlich beeinträchtigen [40], stellte sich sogar heraus, dass sie bei anderen Erkrankungen, die zunächst einem SLE ähnelten, häufiger vorkamen als beim frühen SLE [13].

Immunologisch war eigentlich schon im Vorfeld zu erwarten gewesen, dass Anti-Ro- und Anti-La-Antikörper, die für das Sjögren-Syndrom noch typischer sind als für den SLE und auch bei der Systemischen Sklerose vorkommen können, in der Differenzierung nicht helfen würden. Das bestätigte sich auch aus den Daten der SLE-Frühkohorte [13]. Ein weiteres immunologisches Konzept schaffte es hingegen durch das Experten-Delphi-Verfahren [9] und sogar noch durch die Auswahlkonferenz [10] und scheiterte nur an der Umsetzbarkeit [15]: multiple Autoantikörper sind beim SLE typisch [41]. Es gelang aber nicht, dass in eine Form zu bringen, in der dieses Konzept im Rahmen der Klassifikationskriterien funktioniert hätte, ohne redundant zu den bereits inkludierten Autoantikörpern zu sein. Dennoch kann es in der Diagnose der Erkrankung helfen. Ein (nicht spezifischer) Autoantikörper ist meist kein ausreichendes Zeichen für den SLE. Mehrere unabhängige Antikörper – wobei durchaus der indirekte Nachweis über Manifestationen (wie die Thrombopenie) gilt, sprechen hingegen sehr für die Erkrankung.

Und abschließend ist es vielleicht noch sinnvoll, auf die im Rahmen des Kriterienprojekts mehrfach ausführlich diskutierte Abgrenzung zwischen dem SLE und dem primären APS einzugehen. Dabei ist es entscheidend, sich vor Augen zu führen, was das APS per se mit sich bringen kann [42]. APS-Manifestationen sind die Livedo racemosa, eine meist eher milde Thrombopenie, die Libman-Sacks-Endokarditis und viele der ischämischen ZNS-Läsionen, die in der Abgrenzung zur ZNS-Vaskulitis so wichtig sind [31, 43]. Diese Manifestationen sollten daher auch nicht für einen SLE gewertet werden, wenn Anti-Phospholipid-Antikörper nachweisbar sind.

Zusammenfassung

Die neuen EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für den SLE dienen wie auch die alten ACR- und SLICC-Klassifikationskriterien primär wissenschaftlichen Zielen. Sie sollten nicht direkt für die Diagnose verwendet werden, weil sich Diagnose und Klassifikation klar unterscheiden und trotz der recht hohen Sensitivität noch immer Patientinnen und Patienten fälschlicherweise nicht diagnostiziert und nicht behandelt würden. Hingegen können viele Details der Kriterien auch im diagnostischen Alltag helfen, rechtzeitig an die Erkrankung zu denken und ihre Wahrscheinlichkeit besser abzuschätzen. Ergänzt werden sie durch zusätzliche Informationen aus dem langjährigen internationalen Projekt zur Entwicklung der Kriterien.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass bis auf die Mitarbeit an den EULAR/ACR-Klassifikationskriterien (MA, NL) kein Interessenskonflikt besteht.

Literatur

- [1] Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1151–1159
- [2] Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1400–1412
- [3] Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277
- [4] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725
- [5] Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677–2686
- [6] Aringer M, Dorner T, Leuchten N et al. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus – a standpoint. *Lupus* 2016; 25: 805–811
- [7] Ighe A, Dahlstrom O, Skogh T et al. 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
- [8] Leuchten N, Hoyer A, Brinks R et al. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 428–438
- [9] Schmajuk G, Hoyer BF, Aringer M et al. Multicenter Delphi Exercise to Identify Important Key Items for Classifying Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 1488–1494
- [10] Johnson SR, Khanna D, Daikh D et al. Use of Consensus Methodology to Determine Candidate Items for Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria. *J Rheumatol* 2019; 46: 721–726
- [11] Johnson SR, Naden RP, Fransen J et al. Multicriteria decision analysis methods with 1000Minds for developing systemic sclerosis classification criteria. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 706–714
- [12] Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas DT et al. Multicriteria decision analysis process to develop new classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 634–640
- [13] Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR et al. Brief Report: How Do Patients With Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Present? A Multicenter Cohort of Early Systemic Lupus Erythematosus to Inform the Development of New Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 91–98
- [14] Leuchten N, Milke B, Winkler-Rohlfing B et al. Early symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) recalled by 339 SLE patients. *Lupus* 2018; 27: 1431–1436
- [15] Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas D et al. Developing and Refining New Candidate Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Classification: An International Collaboration. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 571–581
- [16] Touma Z, Cervera R, Brinks R et al. Associations among classification criteria items within systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019; 27: Epub. doi: 10.1002/acr.24078
- [17] Lee EE, Lee EB, Park JK et al. Performance of the 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus in Asian patients: a single-centre retrospective cohort study in Korea. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; Feb 4: Epub
- [18] Rodrigues FA, Felix Rodrigues MC, Sztajn bok FR et al. Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Adv Rheumatol* 2019; 59: 20
- [19] Ma M, Hui-Yuen JS, Cerise JE et al. Validation of the 2017 Weighted criteria compared to the 1997 ACR and the 2012 SLICC in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; Sep 3 Epub doi: 10.1002/acr.24057
- [20] Dahlstrom O, Sjowall C. The diagnostic accuracies of the 2012 SLICC criteria and the proposed EULAR/ACR criteria for systemic lupus erythematosus classification are comparable. *Lupus* 2019; 28: 778–782
- [21] Mosca M, Tani C, Aringer M et al. 2010 European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269–1274
- [22] Aringer M, Schneider M. Kochrezepte Systemischer Lupus Erythematoses. *Z Rheumatol* 2014; 73: 496–500
- [23] Aggarwal R, Ringold S, Khanna D et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 891–897
- [24] Aringer M, Dorner T, Leuchten N et al. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus – a standpoint. *Lupus* 2016; 25: 805–811
- [25] Johnson SR, Goek ON, Singh-Grewal D et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1119–1133
- [26] Bertias GK, Pamfil C, Fanouriakos A et al. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 687–694
- [27] Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 17–23
- [28] Aringer M, Schneider M. Management des systemischen Lupus erythematoses. *Internist (Berl)* 2016; 57: 1052–1059
- [29] Pisetsky DS, Spencer DM, Lipsky PE et al. Assay variation in the detection of antinuclear antibodies in the sera of patients with established SLE. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 911–913
- [30] Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C et al. Lupus erythematosus tumidus – a neglected subset of cutaneous Lupus erythematosus: report of 40 cases. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1033–1041
- [31] Bertias GK, Ioannidis JP, Aringer M 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: 2074–2082
- [32] Hannah JR, D'Cruz DP. Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 227–234
- [33] Record JL, Beukelman T, Cron RQ. High prevalence of myositis in a southeastern United States pediatric systemic lupus erythematosus cohort. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011; 9: 20
- [34] Alves SC, Fasano S, Isenberg DA. Autoimmune gastrointestinal complications in patients with systemic lupus erythematosus: case series and literature review. *Lupus* 2016; 25: 1509–1519
- [35] Koh JH, Lee J, Jung SM et al. Lupus cystitis in Korean patients with systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcomes. *Lupus* 2015; 24: 1300–1307
- [36] Zhao L, Huang L, Zhang X. Systemic lupus erythematosus-related hypercalcemia with ectopic calcinosis. *Rheumatol Int* 2016; 36: 1023–1026
- [37] Anver H, Dubey S, Fox J. Changing trends in mortality in systemic lupus erythematosus? An analysis of SLE inpatient mortality at University Hospital Coventry and Warwickshire NHS Trust from 2007 to 2016. *Rheumatol Int* 2019; 39: 2069–2075

- [38] Frodlund M, Vikerfors A, Grosso G et al. Immunoglobulin A anti-phospholipid antibodies in Swedish cases of systemic lupus erythematosus: associations with disease phenotypes, vascular events and damage accrual. *Clin Exp Immunol* 2018; 194: 27–38
- [39] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306
- [40] Bauernfeind B, Aringer M, Prodinger BJ et al. Identification of relevant concepts of functioning in daily life in people with systemic lupus erythematosus: A patient Delphi exercise. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 21–28
- [41] Aringer M, Vital E. Lots of autoantibodies equal lupus? *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 102
- [42] Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–1027
- [43] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 736–745