

2022

Christopher Sjöwall
(Ordförande)
Anders Bengtsson
Iva Gunnarsson
Anna Rudin
Lars Rönnblom
Elisabet Svenungsson

Riktlinjer för behandling av systemisk lupus erytematosus (SLE)

*På uppdrag av Svensk Reumatologisk Förening
Version 10*

Summering av SRF:s riktlinjer för behandling av SLE

- Patienter med känd, eller misstänkt, SLE ska skötas av läkare med god kännedom och kunskap om sjukdomen, för att bekräfta SLE-diagnos och föreslå lämplig behandling. Oftast är detta en reumatolog, eller läkare under utbildning till reumatolog med nära tillgång till reumatologisk specialistkompetens.
- SLE-diagnos sätts av behandlande läkare oavsett om patienten fyller klassifikationskriterier eller inte. Behandling får inte fördröjas pga. att kriterier ännu inte uppfyllts.
- Behandlande läkare ska i möjligaste mån förvissa sig om att patientens symptom/manifestation(er) är relaterade till sjukdomsaktivitet (reversibel) eller organskada (irreversibel).
- Ansvarig läkare måste tydliggöra vilket (ev. vilka) som är målorgan för planerad behandling. Inte sällan föreligger engagemang av flera organsystem samtidigt. Ibland måste prioritering av organ och sjukdomsmekanism göras utifrån vilket som det är mest bråttom att behandla.
- Behandling av s.k. ”serologisk aktivitet” (komplementkonsumtion och/eller påvisade DNA-antikroppar) i frånvaro av kliniska manifestationer talande för sjukdomsaktivitet bör undvikas. Ökad vaksamhet rekommenderas emellertid vid serologisk aktivitet eftersom det ibland kan föregå allvarliga SLE-skov, exv. njurengagemang.
- Värdering av kardiovaskulära riskfaktorer ska göras vid nybesök och därefter kontinuerligt enligt SRF:s allmänna riktlinjer för prevention av kardiovaskulär sjukdom vid reumatisk sjukdom.
- Antifosfolipidsyndrom (APS) är överrepresenterat vid reumatisk sjukdom, särskilt vid SLE (förekomst 15–20 %). APS diagnosticeras utifrån definierade kliniska symptom, exv. trombos och/eller graviditetskomplikation, samt persisterande förekomst av fosfolipidantikroppar. Kontroll av dessa antikroppar (anti-kardiolin, anti- β 2-glykoprotein-I och lupus antikoagulans) ska ske tidigt under utredning av SLE pga. ökade risker för tromboembolisk sjukdom och organskadeutveckling.
- Fortlöpande monitorering av ordinerade läkemedel är angelägen för att säkerställa följsamhet till given ordination (dvs. adherence), hitta biverkningar, utvärdera effekt på sjukdomsaktivitet och reducera dos av kortikosteroider. Utebliven behandlingseffekt bör alltid väcka fråga om bristande adherence.
- Oavsett organengagemang utgör hydroxiklorokin en hörnsten vid behandling av SLE. Erfarenheten av hydroxiklorokin vid SLE är stor och evidens finns ffa. för hud- och ledengagemang. Efter >5 års exposition finns risk för retinopati (se riktlinjer för ögonkontroller utarbetade i samråd mellan SRF och svenska Ögonläkarföreningen).
- Oavsett föregående organengagemang bör kontroll av blodtryck och urinsticka alltid inkluderas vid återbesök. Vid nytillkommen albuminuri måste risken för nefrit-utveckling beaktas och njurbiopsi övervägas!
- Symptom från det centrala och perifera nervsystemet är vanligt vid SLE, men de är långt ifrån alltid inflammatoriskt betingade. Utredning ska inriktas mot huruvida symptomen är uttryck för grundsjukdomen (primär NP-SLE) eller är orsakade av andra faktorer, t.ex. infektion, läkemedelsbiverkan, intoxication, metabol rubbning, hypertoni eller en reaktion på svår sjukdom (sekundär NP-SLE).

Introduktion

Följande riktlinjedokument är framtaget av en arbetsgrupp utsedd av Svensk Reumatologisk Förening (SRF) för att vara ett stöd för den enskilde reumatologen, ge förutsättningar för likartad behandling i Sverige samt utgöra underlag för prioriteringsdiskussioner. Med tanke på mångfalden av engagerade organsystem och manifestationer vid systemisk lupus erytematosus (SLE) fanns ett behov av en särskild struktur av riktlinjerna. Därför är de uppdelade i behandlingsriktlinjer för de viktigaste manifestationer separat, även om det i praktiken ofta är flera olika organsystem som samtidigt kräver behandling. Separata avsnitt om varje enskilt läkemedel finns också. Avsikten är att sammanfatta aktuella principer för läkemedelsbehandling vid SLE baserat på evidens av publicerade studier, internationella rekommendationer samt enligt beprövad erfarenhet och konsensus. I många fall är dock evidensgraden låg men det kan ändå finnas stor erfarenhet, och arbetsgruppen har då arbetat efter konsensusförfarande (1). Även områden där det föreligger såväl svag evidens som lite erfarenhet tas upp, men ges mindre utrymme. Notera att läkemedelsdosering för de olika manifestationerna av SLE finns längre fram i dokumentet.

Definitioner

Diagnos och klassifikationskriterier

Diagnostiska kriterier för SLE saknas. Istället har 'American College of Rheumatology' (ACR), och senare arbetsgruppen 'Systemic Lupus International Collaborating Clinics' (SLICC), utarbetat klassifikationskriterier för SLE. Den första preliminära uppsättningen av ACR-kriterier publicerades 1971, men fick ingen större spridning. ACR:s reviderade och validerade klassifikationskriterier från 1982 (bilaga A) har däremot fått stor spridning, men även kritiserats som omoderna då bland annat LE-celler och Wassermann-reaktion (falskt positivt serologiskt test för syfilis) inte längre rutinmässigt utförs på laboratorier (2). En ansats till modernisering gjordes 1997 då Marc C. Hochberg i ett brev till *Arthritis & Rheumatism* föreslog att plocka bort LE-cellspreparation, men med tillägg av lupus antikoagulans respektive antikroppar mot kardiolinipin av IgG- eller IgM-klass som separata kriterier (3). Tyvärr gjordes ingen validering av 1997 års föreslagna uppdatering av kriterierna förrän 2012 (4). Under 2019 publicerades gemensamma klassifikationskriterier från EULAR och ACR vilka delvis skiljer sig från äldre klassifikationsgrunder (bilaga B). Exempelvis appliceras positivt ANA-prov i specificerad titer 1:80 som ingångskrav följt av viktade kriterier i tio olika domäner (allmänsymptom, hematologi, neuropsykiatri, mukokutan, serosa, muskuloskeletal, njurar, fosfolipidantikroppar, komplement och SLE-specifika antikroppar) (5).

Trots att klassifikationskriterier skapats för att beskriva och karaktärisera patientmaterial främst i forskningssammanhang med strävan efter en hög *specificitet* för etablerad sjukdom är det fullt möjligt att uppfylla klassifikationskriterier för SLE utan att SLE-diagnos föreligger. Följaktligen kan enbart klassifikationskriterier aldrig användas för att ställa diagnos, utan behandlande läkare måste uppfatta att SLE är den rimligaste differentialdiagnosen. En ansenlig del av patienter med SLE – inte sällan de med nydebuterad sjukdom – kommer emellertid inte att uppfylla ACR:s relativt stränga klassifikationsgrunder (men kan emellertid komma att uppfylla dem efter ett antal års sjukdom). Många reumatologer finner istället Fries & Holman's diagnostiska princip lämplig i det kliniska arbetet (6).

Enligt Fries & Holman's diagnostiska princip krävs för SLE-diagnos:

- 1) Förekomst av antinukleära antikroppar (ANA) vid åtminstone 1 tillfälle, *samt*
- 2) Tecken på systemsjukdom med engagemang av åtminstone 2 organsystem (hud, leder, njurar, serosa, blod, lungor, nervsystem), *samt*
- 3) Frånvaro av annan diagnos som bättre kan förklara patientens symtom.

SLICC-gruppen presenterade 2012 sina klassifikationskriterier för SLE (4), se bilaga C. Samtidigt genomfördes en validering av de nya kriterierna liksom av 1997 års ACR-kriterier. SLICC-kriterierna omfattar fler kliniska manifestationer (bl.a. avseende hud och neurologi) och innehåller även fler immunologiska avvikelser. För att klassificeras som SLE krävs minst 4 kriterier, varav åtminstone en klinisk manifestation och en immunologisk avvikelse. Ett viktigt tillägg är att biopsiverifierad SLE-nefrit som enskilt kriterium i kombination med förekomst av antinukleära antikroppar (ANA och/eller anti-DNA) definieras som SLE. Mycket talar för att SLICC-kriterierna bidrar med en högre *sensitivitet* för SLE jämfört med tidigare ACR-kriterier, särskilt vid nydebuterad sjukdom (7). Vilken spridning de färsk klassifikationskriterierna från EULAR och ACR kommer att få är ännu oklart, liksom vilka eventuella för- och nackdelar dessa har jämfört med äldre klassifikationsgrunder (8).

Övergripande principer

Index

Bedömning av sjukdomsaktivitet respektive organskada utgör en klinisk utmaning vid monitorering av patienter med SLE. För att underlätta denna bedömning rekommenderas användning av validerade instrument. Definitionsmässigt ska symtom på *sjukdomsaktivitet* med säkerhet kunna tillskrivas SLE-sjukdomen, medan symtom relaterade till *organskada* ska vara persisterande (≥ 6 månader), men inte nödvändigtvis måste vara förorsakade av SLE eller de läkemedel som SLE-sjukdomen över tid krävt.

De validerade instrument för sjukdomsaktivitet som nått störst spridning är 'SLE Disease Activity Index (SLEDAI)' och 'British Isles Lupus Assessment Group' (BILAG). SLEDAI är ett globalt index och ger en totalsumma som avspeglar graden av sjukdomsaktivitet, medan BILAG graderar sjukdomsaktiviteten i nio separata organsystem. SLE Responder Index (SRI) har på senare år använts i kliniska prövningar som ett instrument för att utvärdera effekt av nya läkemedel, men är ännu alltför komplicerat för att användas i den kliniska vardagen.

SLICC/ACR Damage Index (SDI) är det enda validerade instrument som finns för bedömning av organskada. Skadeindexet registrerar organskada i 12 olika organsystem och ger en totalsumma. Frånvaro av progress i skadeindex är ett mått på god behandlingskontroll eller lindrig sjukdom, medan flera studier visat att utveckling av skada är starkt kopplad till prognos, överlevnad och hälso-relaterad livskvalité (9-11).

Målorgan för behandling

Vid läkemedelsbehandling av SLE bör behandlande läkare tydliggöra vilket/vilka som är målorgan för behandling. Inte sällan föreligger tecken på sjukdomsaktivitet i flera organsystem samtidigt. I dessa fall bör man definiera vilket organ/organsystem och sjukdomsmekanism som är viktigast och mest bråttom att behandla. Exempelvis är ledengagemang vanligt hos patienter med aktiv SLE, men rörelseapparaten blir inte primärt målorgan för behandling om patienten samtidigt uppvisar tecken på nefrit. Således är det manifestationer – inte SLE-diagnosen *per se* – som huvudsakligen styr val av behandling.

Monitorering

En uttalad målsättning med behandling av SLE bör vara att minimera sjukdomsaktivitet och dos av kortikosteroider eftersom båda dessa parametrar är starkt kopplade till utfall i form av organskada och överlevnad (9). Behandlingsprincipen *treat-to-target* har i flera behandlingsstudier av reumatoid artrit (RA) visat sig framgångsrik med avseende på kliniskt utfall, bevarande av funktion och utveckling av erosiv sjukdom (12). Med detta som förebild bildades 2012 en multidisciplinär internationell behandlingsgrupp med syfte att applicera behandlingsprincipen *treat-to-target* för SLE. 2014 publicerade gruppen 4 övergripande principer samt 11 rekommendationer för god vård av patienter med SLE (13).

Gruppens 4 övergripande principer består i att: 1) behandlingsbeslut i möjligaste mån bör delas av den informerade SLE-patienten och behandlande läkare; 2) behandlingen bör sträva efter att säkerställa långtidsöverlevnad, förhindra organskada och öka hälsorelaterad livskvalité genom kontinuerlig kontroll av sjukdomsaktivitet samt minimera samsjuklighet och läkemedelsbiverkningar; 3) behandling av SLE kräver en förståelse av sjukdomens olika aspekter och mångfacetterade manifestationer, vilket kan behöva angripas genom multidisciplinärt samarbete; och 4) patienter med SLE kräver regelbunden och långsiktig monitorering med kontinuerligt ställningstagande till justering av pågående behandling.

Bland gruppens 11 rekommendationer märks bland annat att råd om särskild uppmärksamhet och tidig behandling av nefrit, åtminstone 3 års underhållsbehandling efter induktionsbehandling av nefrit, lägsta möjliga underhållsdos av kortikosteroider, och (oavsett SLE-manifestation) bör behandling med antimalariamedel starkt övervägas. Aktiv behandling av enbart serologisk aktivitet – i frånvaro av aktiva SLE-manifestationer – avrådes ifrån.

Under senare år har betydelsen av att uppnå låg sjukdomsaktivitet eller remission med mål att förbättra patienters hälso-relaterade livskvalité, förhindra organskadeutveckling och tidig mortalitet har lyfts. Konsensus-kriterier för olika definitioner av "remission" vid SLE har föreslagits. I praktiken har det emellertid visat sig svårt att uppnå dessa kriterier varför "låg sjukdomsaktivitet" (Lupus Low Disease Activity Score, LLDAS) kan utgöra ett mer realistiskt mål (11).

Prognostiskt ogynnsamma faktorer

Ett flertal faktorer har föreslagits som ogynnsamma prognostiska faktorer vid SLE; däribland engagemang av flera olika organsystem vid sjukdomsdebut, engagemang av njurar och CNS, tidig utveckling av organskada, etnicitet (icke-kaukasisk) samt manligt kön (14, 15).

Generella råd

Med stöd av den kanadensiska reumatologföreningens rekommendationer ger vi nedanstående generella och evidensbaserade råd avseende vård av patienter med SLE (16). Bästa kliniska omhändertagande av patienter med SLE omfattar en fullständig genomgång av sjukdomshistoria inklusive hereditet och riskfaktorer, klinisk undersökning samt labutredning enligt tabell nedan.

Besökstillfälle	Lab
Nybesök/nyinsjuknad	Blodstatus med diff., leverenzym, CK, kreatinin, eGFR, urinprov/u-sediment, u-albumin/krea kvot, CRP, SR, C3, C4, plasma-albumin, ANA (anti-dsDNA och extraherbara nukleära antikroppar, inkl. Ro/SSA och La/SSB), antikroppar mot kardiolipin och β_2 -glykoprotein-I, lupus antikoagulans, aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) samt blodfetter
Återbesök/etablerad SLE*	Blodstatus (ev. med diff.), kreatinin, ALAT, eGFR, urinprov (ev. u-sediment), u-albumin/krea kvot, plasmaalbumin, CRP, SR, C3, C4, anti-dsDNA antikroppar

* Labtest vid monitorering av patient med etablerad SLE kan variera beroende på klinik och status.

Vidare rekommenderas att patienter med känd eller misstänkt SLE ska skötas av läkare med god kännedom och kunskap om diagnosen, för att bekräfta SLE-diagnos och föreslå lämplig behandling. Oftast är detta en reumatolog, eller läkare under utbildning till reumatolog med nära tillgång till reumatologisk specialistkompetens.

Värdering av kardiovaskulära riskfaktorer ska göras vid nybesök och därefter kontinuerligt. Vid sidan av SRF:s allmänna riktlinjer för prevention av kardiovaskulär sjukdom vid reumatisk sjukdom vill vi betona betydelsen av fosfolipidantikroppar (aPL; antikroppar mot kardiolipin och β_2 -glykoprotein-I samt lupus antikoagulans (LA)) som sannolikt är associerad till kardio- och cerebrovaskulär sjukdom (17).

Screening avseende antikroppar mot Ro/SSA och La/SSB hos fertila kvinnliga patienter görs före planerad graviditet, alternativt under den första trimestern. För övrig vård under, och i anslutning till, graviditet hänvisas till SRF:s rekommendationer avseende anti-inflammatorisk och immunmodulerande behandling i samband med graviditet och amning samt EULAR:s specifika rekommendationer för SLE (18).

Gällande vaccination hänvisas till SRF:s riktlinjedokument för vaccination av patienter med inflammatoriska reumatiska sjukdomar.

Vid pågående och långvarig immunosuppression med exv. azatioprin eller mykofenolat mofetil hos kvinnor upp till 69 års ålder rekommenderas mer frekvent cellprovtagning, inkl. HPV-screening, än vad som erbjuds kvinnor i allmänhet (19).

Årlig genomgång av ackumulerat skadeindex med validerat mått rekommenderas (20). Bedömning av sjukdomsaktivitet med ett validerat mått, exv. SLEDAI-2K bör ske åtminstone årligen (21).

Specifika organsystem	8
– <i>Behandling och monitorering</i>	
Muskuloskeletala symtom	8
Kutana manifestationer	9
Hematologiska manifestationer	11
Serositer	15
Lungor och luftvägar	15
Nefrit	17
Nervsystemet	22
Antifosfolipidsyndrom	26
Läkemedel och dosering	32
Klorokin (hydroxiklorokin och klorokinofosfat)	32
Kortikosteroider	33
Azatioprin (AZA)	34
Metotrexat (MTX)	35
Belimumab	36
Cyklofosfamid	38
Mykofenolat mofetil (MMF) och natriummykofenolat	39
Ciklosporin (CS)	39
Takrolimus (TAK)	40
Sirolimus (SIR)	41
Rituximab (RTX)	42
Övriga biologiska preparat och JAK-hämmare	43
Intravenöst immunoglobulin (Ivlg)	43
Stamcellstransplantation	44
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID)	44
Bilagor	45
Referenser	49

Specifika organsystem

– *behandling och monitorering*

Inledning

I detta avsnitt om specifika organsystem tas övergripande principer för behandling och monitorering upp. Dosering och mer specifik information om respektive läkemedel tas upp i avsnittet ”Läkemedel och dosering”.

Muskuloskeletala symtom

Definitioner

Symtom från rörelseapparaten förekommer hos minst 80% av patienter med SLE (22). Artrit är vanligt och förekommer som symmetrisk polyartrit, men kan också vara oligoartrit och monoartrit. Vid SLE är artriten i regel inte erosiv, men ändå kan ge upphov till felställningar med exempelvis ulnardeviation i händer och så kallad Jaccoud-deformitet. Erosiv artrit, så kallad ”rhus”, är ovanligt och man bör då överväga möjligheten att RA föreligger samtidigt.

Tenosynoviter, till exempel i händernas flexorsenor, är vanligt förekommande.

Myosit är beskrivet i en frekvens upp till ca 10% vid SLE, och är ofta mildare än vid polymyosit och dermatomyosit.

Generaliserad fibromyalgiliknande smärta är relativt vanligt vid SLE och är inte sällan associerad med trötthetsproblematik.

Utredning

Skelettröntgen av drabbade leder kan ingå i en basal utredning och ska typiskt inte visa erosiva förändringar som vid annan artrit, exempelvis RA, men förekommer i låg frekvens. Tenosynoviter vid SLE uppvisar inget utmärkande särskiljande drag gentemot andra tillstånd. Utredning av SLE-relaterad myosit bör likna den vid polymyosit. Vid generaliserad trötthets- och smärtproblematik bör annan genes än SLE uteslutas, såsom thyroidearubbning, B12-brist och liknande.

Behandling

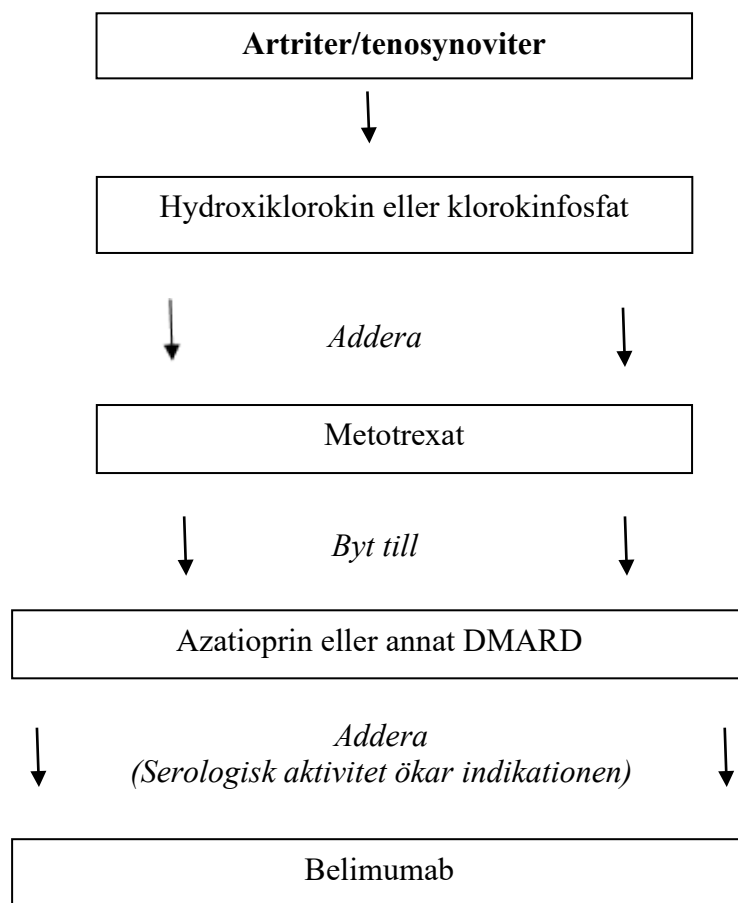
Inflammatoriska muskuloskeletala manifestationer vid SLE är således vanligt och kan dominera den kliniska bilden och utgöra målorgan för behandlingar. En behandlingsalgoritm visas i figur 1.

Evidens för de olika behandlingsalternativen tas upp under respektive läkemedelsavsnitt i detta dokument. Behandling med hydroxiklorokin ska alltid finnas i botten om inget särskilt skäl talar emot, och behålls då annan behandling adderas. Perorala kortikosteroider eller intra-artikulära injektioner kan ha sin plats, men måste betraktas som kortsiktiga lösningar. Vid fortsatt okontrollerad SLE-artrit är nästa steg tillägg av metotrexat (MTX), och effekt av detta läkemedel stöds av en metaanalys (23). Om inte detta har tillräcklig effekt kan istället azatioprin (AZA) eller annan immunosuppressiv behandling såsom mykofenolat mofetil (MMF) eller ciklosporin (CS) prövas. När konventionella immunosuppressiva läkemedel prövats kan tillägg av belimumab utgöra ett alternativ. I randomiserade-kontrollerade prövningar (RCT) av belimumab var artrit en av de mest frekvent förekommande manifestationerna. Belimumab uppvisade effekt vid artrit, särskilt i de fall när samtidig serologisk aktivitet (komplementkonsumtion och/eller anti-dsDNA antikroppar) förelåg (24, 25).

Behandling av SLE-relaterad myosit liknar den som ges vid artrit, dvs kortikosteroider, MTX, AZA och MMF. Erfarenheten av biologisk behandling är i detta fall begränsad.

Vid generaliserad smärt- och trötthetsproblematik har fysisk aktivitet stor betydelse, gärna med lågintensiv fysisk belastning, mer information finns i SRF:s rekommendationer för modern reumarehabilitering (MORR).

Figur 1.



Kutana manifestationer

SLE-manifestationer från hud och slemhinnor är vanligt (26), och kan dominera den kliniska bilden och utgöra målorgan för behandlingar. Det kan också vara del i en sjukdomsbild med symptom från flera olika organsystem där behandlingen får inriktas mot mer allvarliga manifestationer. I de fall där mukokutana manifestationer dominerar, kan patienten i vissa fall skötas av hudspecialist, och i de fall där det är del i en sjukdomsbild med engagemang av fler organsystem är det en fördel för patienten om diskussion kan föras med kunnig dermatolog.

Definitioner

Kutan lupus utan SLE ingår inte i behandlingsriktlinjerna. Det finns en internationellt gällande klassifikation av hudlesioner med histologi specifik för kutan lupus (27) vilken kan tjäna som underlag för hur man kan tänka även vid SLE. Nya förslag är på väg vad gäller indelningen av kutan lupus (28).

- I) Akut kutan lupus med så kallat fjärilsexantem är den mest kända manifestationen (utslag över kinder och näsa). Förekommer endast i samband med SLE;
- II) Subakut kutan lupus vilket är en speciell form som ofta är associerat med mild SLE-sjukdom och Ro/SSA-antikroppar, ofta läkemedelsutlöst;
- III) Olika typer av kronisk kutan lupus där diskoid lupus och alopeci är vanligast. DLE är ärrbildande, sitter ofta i ansiktet och bör behandlas aktivt för att förebygga ärr.

Sedan några år finns ett instrument för mätning av aktivitet i hudlesionerna CLASI (Cutaneous lupus activity and severity index) (29). Detta är ett bra instrument för att kunna utvärdera effekt av behandlingar, men kräver vana och att man är säker på diagnosen.

Många andra symptom från huden som ej har lupus-specifik histologisk bild förekommer också. En mer eller mindre uttalad solöverkänslighet är mycket vanligt. Dock är det viktigt att notera att ca 20% av svensk befolkning lider av soleksem som oftast går att skilja ut med anamnes och klinisk bild, men soleksem är också överrepresenterat hos patienter med SLE. Håravfall (alopeci), diffust eller fokalt, drabbar ca hälften av patienterna. Återkommande, ibland smärtsamma slem-hinnesår från ffa. mun, men även näsa och i sällsynta fall underlivet vara engagerade vid aktiv sjukdom.

Utredning

Även om hudmanifestationerna vid SLE kan ha ett typiskt utseende bör man av differentialdiagnostiska skäl konfirmera den kliniska misstanken med hudbiopsi. Det finns också tillfällen då lupusband-test, vilket är ett immunofluorescenstest som tas från icke-UV-exponerad hud på lokal utan lesion, kan stärka SLE-diagnosen.

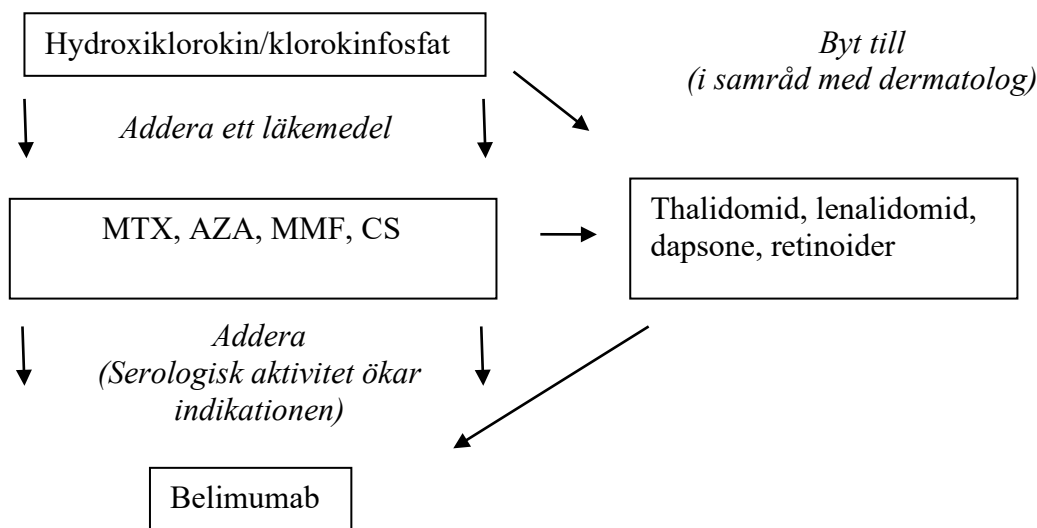
SLE-patienter bör minimera den tid man vistas i solen då exposition för ultraviolett ljus kan utlösa eller försämra hudutslag, samt även bidra till en generell försämring av sjukdomen. Stark solskyddsfaktor och solråd bör alltid ges. Eftersom rökning är klart överrepresenterat vid kutan lupus och eventuellt kan utlösa eller aggravera SLE-manifestationer i huden det är angeläget att diskutera rökstopp (30). Eftersom vissa läkemedel (exv. terbinafine, TNF-blockare, antiepileptika och protonpumpshämmare) kan utlösa vissa former av kutan lupus är noggrann läkemedelsanamnes viktig (31).

Behandling

Lokalbehandling med kortikosteroider på lesioner kan prövas, men ofta krävs även systemisk behandling, i första hand behandling med hydroxiklorokin. Potenta kortikosteroider ska prövas i samråd med hudspecialist. Vid otillräcklig effekt kan konventionella immunosuppressiva preparat adderas. MTX, AZA, MMF och CS är möjliga alternativ och av dessa är MTX mest studerat.

I en metaanalys av metotrexat kunde tre RCT och sex observationella studier identifieras (23) och det var huvudsakligen aktiva symptom från hud och leder som behandlades. En signifikant minskning av SLEDAI och kortikosteroider kunde ses i behandlingsgruppen jämfört med placebogrupperna (23). Alternativ till konventionella immunosuppressiva läkemedel när man särskilt vill inrikta sig mot mukokutan lupus är thalidomid, lenalidomid, dapsone och retinoider. Om dessa läkemedel ska användas bör det ske i samarbete med dermatolog. Vid behandlingsresistenta mukokutana manifestationer finns även belimumab som ett möjligt alternativ (figur 2). I RCT av belimumab var hudmanifestation en av de vanligast förekommande manifestationerna. Belimumab visade sig ha effekt vid kutan lupus, särskilt i de fall när samtidig serologisk aktivitet (komplementkonsumtion och/eller anti-dsDNA antikroppar) förelåg (24, 25).

Figur 2.



Hematologiska manifestationer

Definitioner

Hematologiska manifestationer är vanliga vid SLE. Anemi vid SLE kan ha många olika orsaker; inflammation orsakad av ökad sjukdomsaktivitet, järnbristanemi, njurinsufficiens, autoimmun hemolytisk anemi eller aplasi orsakad av benmärgssuppression av läkemedel eller antikroppar mot erytroblastar eller erytropoetin. Leukopeni ($<3,0 \times 10^9/L$) och neutropeni ($<1,6 \times 10^9/L$) kan bero på immunologiska reaktioner, på behandling (till exempel AZA, cyklofosfamid, rituximab [RTX]), på benmärgsdysfunktion eller på hypersplenism. Lymfocytopeni ($<1,0 \times 10^9/L$) kan orsakas av anti-lymfocytantikroppar, ökad apoptos eller behandling med kortikosteroider. Lätt trombocytopeni ($100\text{--}150 \times 10^9/L$) orsakas oftast av immunmedierad trombocytopeni (ITP), men kan också bero på nedsatt produktion beroende på läkemedelsbehandling (myelosuppressiva cytostatika, tiazider, karbamazepin, digitoxin, metyldopa, klopidogrel, glykoprotein IIb/III hämmare, heparin) eller i ovanliga fall bero på ökad konsumtion vid trombotisk mikroangiopati. Trombocytopeni är ofta associerat med andra immunologiskt betingade penier och med APS. ITP kan vara den första sjukdomsmanifestationen vid SLE, såsom också Evans syndrom (kombination av autoimmun trombocytopeni och autoimmun hemolytisk anemi). Pancytopeni kan bero på benmärgsinsufficiens som vid aplastisk anemi, myelodysplastiskt syndrom, myelofibros, leukemier eller i ovanliga fall makrofagaktiveringssyndrom.

Utredning av anemi, leukopeni och trombocytopeni

Den initiala utredningen av cytopenier bör inriktas på flera olika differentialdiagnoser.

Se flödesschema, figur 3.

Behandling vid anemi

Behandling vid anemi orsakad av kronisk inflammation

Behandla grundsjukdomen. Kortikosteroider ger snabb effekt där man kan börja med medelhög dos som trappas ned. Immunosuppressiva läkemedel kan också ge effekt men ökar risken för benmärgssuppression.

Behandling av anemi orsakad av njurinsufficiens

Överväg erytropoetin.

Behandling vid aplasi av erythrocyter

Kan bero på benmärgssuppression orsakad av behandling med läkemedel men kan också bero på antikroppar mot antingen på erytroblastar eller mot erythropoetin, vilket kan behandlas med kortikosteroider, cyklofosfamid eller CS.

Behandling av autoimmun hemolytisk anemi

Evidens finns huvudsakligen för behandling av autoimmun hemolytisk anemi utan SLE (32). Behandlingen är akut och majoriteten av patienter med autoimmun hemolytisk anemi svarar på högdos kortikosteroider (1–2 mg/kg per dag av prednisolon) (33). Vid behandlingssvar kan steroiddosen snabbt sänkas (halvera dosen efter 14 dagar, sänk till 20 mg/dag inom en månad och trappa sedan ut helt inom 3–4 månader). Vid akuta situationer rekommenderas intravenösa pulsar med metylprednisolon tre dagar i följd. Om inte steroider har tillräcklig effekt ges RTX 1000 mg iv x 2 med 14 dagars intervall (34). Övrig kortikosteroidsparande behandling är tillägg av AZA, MMF, CS eller belimumab (32). Intravenöst immunoglobulin (IvIg) kan ffa. vara ett alternativ till patienter som har stor infektionsrisk eller är gravida och ger en snabb men temporär effekt. Splenektomi bör vid SLE endast göras om annan behandling inte har effekt pga. risk för akuta svåra infektioner och för trombos (särskilt vid förekomst av aPL). Blodtransfusion bör undvikas pga. av risk för induktion av ytterligare antikroppsproduktion mot erythrocytantigen men kan ges vid vitalindikation.

Behandling vid mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA)

Dessa patienter har förutom MAHA med schistocyter även trombocytopeni, njurengagemang, feber och neurologiska symtom. Liknar trombocytisk trombocytopen purpura (TTP). Kan behandlas med högdos steroider och noggrann observans om mindre allvarlig sjukdom och plasmabyten vid allvarlig sjukdom (35). Behandlas således på samma sätt som TTP eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS).

Behandling vid leukopeni

Leukopeni vid SLE behöver oftast inte behandlas med undantag av svår neutropeni ($<0,5 \times 10^9/L$) tillsammans med upprepade bakteriella infektioner. I detta läge kan behandling med G-CSF ges i lägsta möjliga dos för att minimera risken för skov i SLE. Patienter med autoimmun neutropeni kan dock vara infektionsfria även vid svår neutropeni. Lymfopeni behöver inte behandlas, men är en markör för SLE med ökad risk för organskada (36). Behandling med AZA riskerar att försämra leukopenin via benmärgssuppression. Försiktig upptitrering av AZA kan göras under noggrann monitorering av leukocytnivåer i blodet. CS kan prövas då det ger mindre risk för leukopeni jämfört med AZA. I sällsynta fall kan behandling med IvIg ges.

Behandling vid trombocytopeni

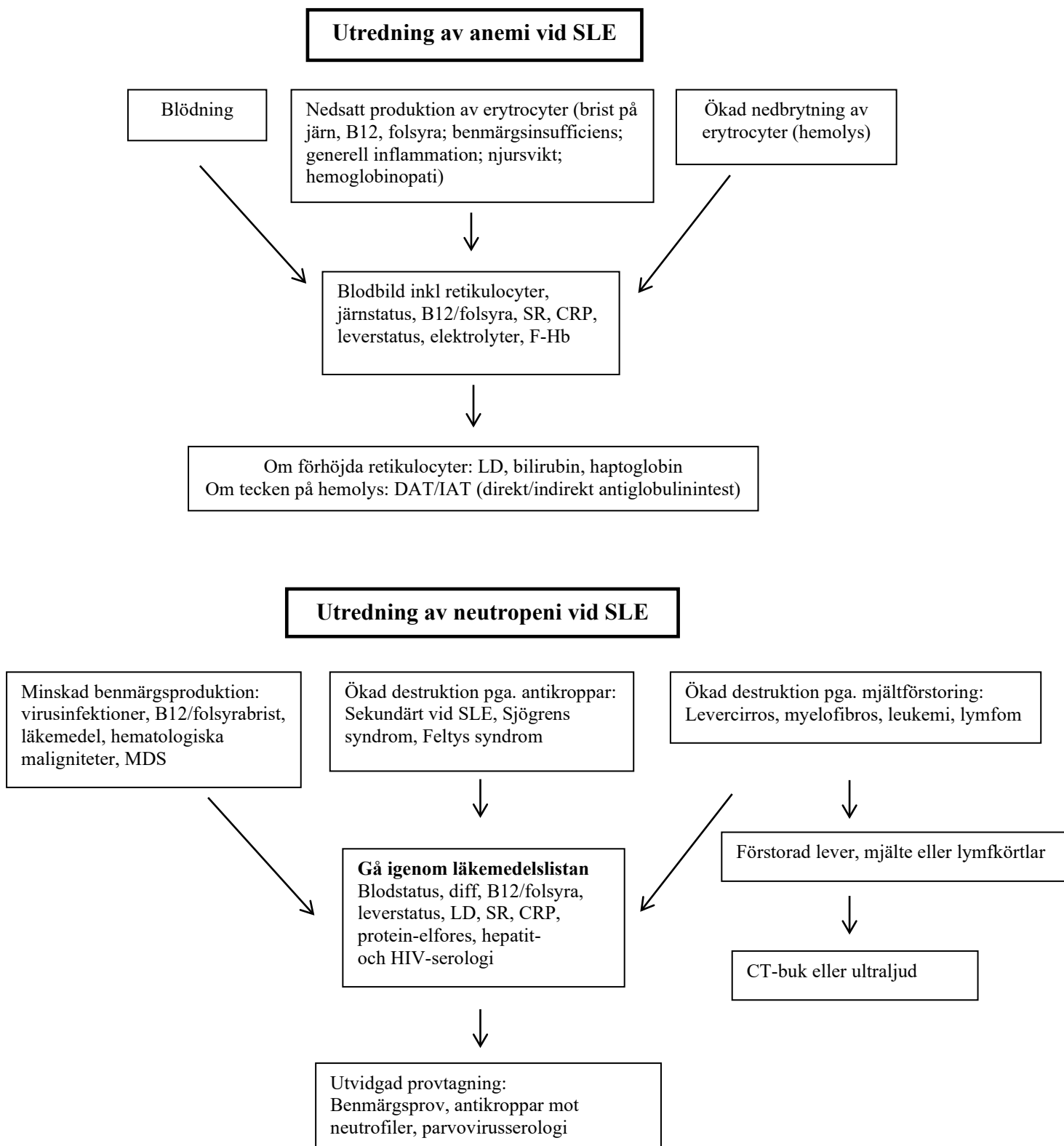
Evidens finns huvudsakligen för behandling av primär ITP utan SLE (37). Trombocytpartikelkoncentration (TPK) över 50 behöver inte behandlas. Ökad risk för blödning finns vid TPK <50 men nivåer mellan 20 och 50 behandlas enbart om patienten har blödningssymptom. Nivåer <20 ska behandlas oavsett symptom då svåra blödningar kan inträffa.

Vid akut trombocytopeni är behandlingen främst högdos prednisolon 1–2 mg/kg/dag i upp till 14 dagar. Om en acceptabel stegring av TPK erhålls bör dosen prednisolon trappas ner med målet att sättas ut helt efter 2 månader (37). I akuta situationer och svåra fall med risk för blödning rekommenderas att prednisolon kombineras med IvIg. Om patienten inte svarar på kortikosteroider eller IvIg ges rituximab 1000 mg iv med 14 dagars intervall (34). Som tredjehandsterapi ges AZA, MMF eller ciklosporin (37, 38). Vilket läkemedel som väljs beror på om patienten har andra manifestationer av SLE som måste behandlas och andra faktorer såsom infektionsrisk och graviditet.

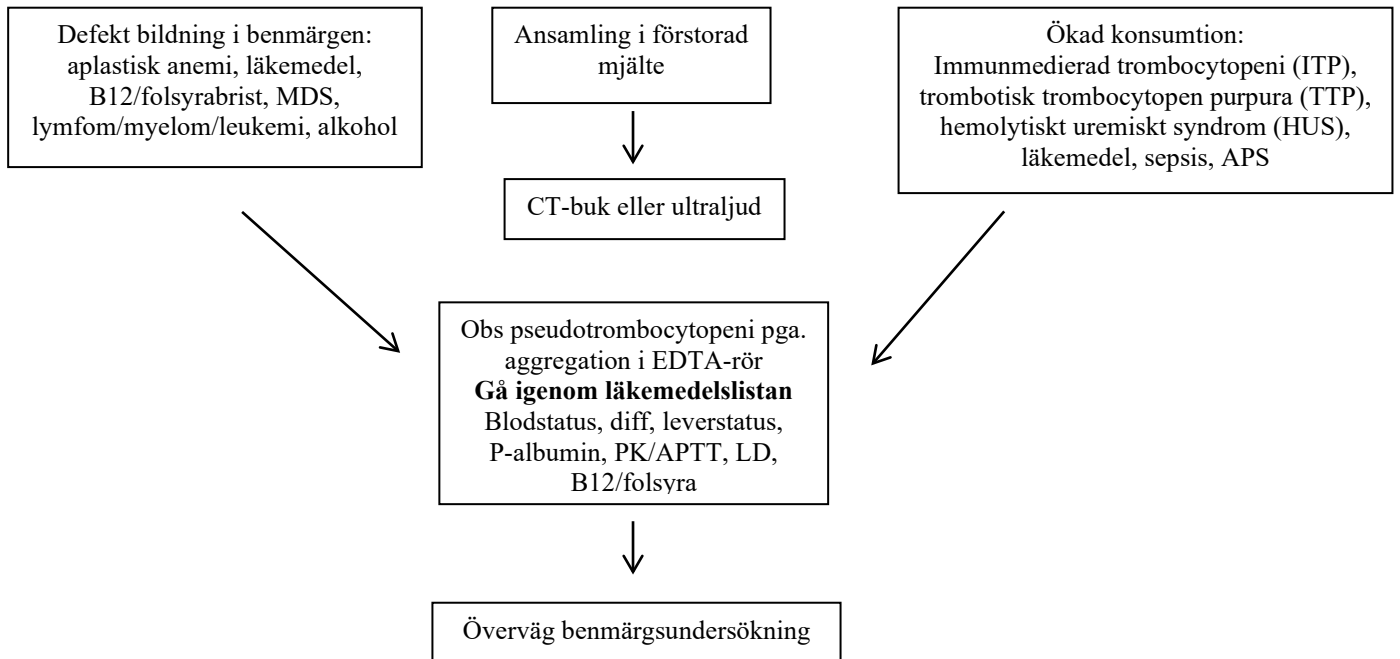
Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller trombotisk mikroangiopati behandlas med högdos steroider och noggrann observans om mindre allvarlig sjukdom och plasmabyten vid allvarlig sjukdom. Cyklofosfamid kan också utgöra ett alternativ.

Vid kronisk immunologiskt betingad trombocytopeni som svarar sämre på kortikosteroider kan thrombopoetin-receptor agonister ges (romiplastim eller eltrombopag) för att höja TPK över $50 \times 10^9/L$ och därmed minska risken för blödning (39). Dock bör dessa preparat ges med försiktighet hos patienter med samtidig APS eller förekomst av aPL pga. av rapport om ökad risk för arteriell och venös trombos (40). Belimumab kan även övervägas vid kronisk trombocytopeni orsakad av SLE (25).

Figur 3. Flödesscheman för utredning av hematologiska symtom vid SLE



Utredning av trombocytopeni vid SLE



Serositer

Engagemang av serosa (pleurit, perikardit, peritonit) drabbar upp till hälften av patienter med SLE vid åtminstone något tillfälle under sjukdomsförloppet. I de flesta fall är manifestationerna lindriga och lättbehandlade. Serosit med eller utan påvisbar utgjutning kan utgöra debutsymtom hos ca 5-10%, inte minst gäller detta hos patienter med SLE-debut under senare delen av livet (41).

Utredning

Trots att konventionell röntgen pulm görs i flankläge visualiseras inte alltid exsudat på röntgen, men när pleural utgjutning kan identifieras finns den oftast bilateralt. Möjligheten att lungemboli eller infektion förorsakar vätskan ska alltid beaktas och kan motivera utredning med DT thorax. UKG är centralt vid utredning av misstänkt perikardit. Peritonit är mindre vanligt förekommande än pleurit/perikardit. Ultraljud eller DT buk ingår vid misstänkt SLE-associerad peritonit, ascites kan ibland förekomma.

Behandling

Behandlingen av serosit är likartad oavsett engagemang av pleura, perikard eller peritoneum. Lindriga fall kan svara på NSAIDs, men många kräver behandling med kortikosteroider. DMARDs (MTX, AZA) och även kolkicin i kortikosteroidsparande syfte prövas ibland, men saknar vetenskaplig evidens. Cyklofosamid kan prövas i terapiresistenta fall (41). Behandlingsstudier med biologiska läkemedel för SLE-relaterad serosit saknas, men en andel patienter som erhöll belimumab i BLISS-studierna uppvisade manifestation med serosit vid baseline och gynnades av behandlingen (24). Patienter med upprepade pleuriter kan ibland drabbas av kvarstående pleurala smärttillstånd som kan vara svåra att särskilja från nya pleuritepisoder. NSAIDs, gabapentin och amitriptylin kan prövas mot smärtorna.

Lungor och luftvägar

Trots kvinnlig dominans av SLE är lungengagemang, proportionellt sett, överrepresenterat hos män (41). Till skillnad från serosa drabbas lungor ofta senare i sjukdomsförloppet (41). För de flesta typer av lungengagemang saknas kontrollerade behandlingsstudier och behandlingsstrategierna utgår därför ifrån klinisk erfarenhet och bästa tillgängliga kunskap. Förslag på utredning återfinns i Tabell 1.

Definitioner

SLE-relaterad lungsjukdom uppdelas enligt följande:

1. pleuralt engagemang (serosit)
2. parenkymatöst engagemang
3. kärlengagemang
4. luftvägsengagemang

Utredning

Tabell 1. Riktad utredning av SLE-relaterad lungsjukdom görs utifrån anatomiskt engagemang enligt följande:

	Pleura	Parenkym	Kärl	Luftvägar
Röntgen pulm	X	X		
DT thorax ev. med HRCT	X	X	X	X
Spirometri med diffusionskapacitet		X	X	X
6-min gångtest		X	X	
Bronkoskopi ev. med BAL		X	X	X
Lungbiopsi		X	X	X
UKG	X		X	
Hjärtkateterisering			X	

Pleuralt engagemang (se separat stycke ”Serositer”)

Parenkymatöst engagemang

Kronisk interstitiell lungsjukdom (fibrotiserande lupus pneumonit) är en inte helt ovanlig manifestation (ca 3%) som är associerad till förekomst av Ro/SSA-antikroppar. Symtomen omfattar gradvis försämring av icke-produktiv hosta och dyspné. I en öppen studie utvärderades effekten av prednisolon (60 mg/dygn i åtminstone 4 veckor) hos 14 SLE-patienter med symptomgivande kronisk interstitiell lungsjukdom som följdes under drygt 7 år. Lungfunktionen förbättrades hos de flesta, men två patienter avled till följd av lungfibros och en av bakteriell pneumoni (42). Cyklofosamid, AZA och MMF har alla prövats i lägen med inadekvat svar på steroider. Fallrapporter finns där plasmabyten prövats med viss framgång.

Akut lupus pneumonit är en ovanlig manifestation med dyster prognos. Symtom utgörs ofta feber, hosta, pleuritsmärta, dyspné och ibland hemoptyt. HRCT visar ofta bilateral pleuravätska med alveolära infiltrat, särskilt i nedre delen av lungorna. Bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage (BAL) ingår i utredningen, ibland krävs öppen lungbiopsi. Höga doser perorala kortikosteroider används ofta initialt, men vid otillräcklig effekt ges metylprednisolon stötvis. Fallrapporter finns där behandling med RTX och MMF prövats (41).

Shrinking lung syndrome är en ovanlig manifestation och ger oförklarad dyspné, förhöjda diafragmaalv (i regel bilateralt) och sänkta lungvolymen utan tecken på interstitiell lungsjukdom. Prognosen är generellt sett god. Framgångsrik behandling med perorala kortikosteroider har beskrivits. Annan immunosuppression (AZA, MTX, cyklofosamid och RTX) har rapporterats kunna ha effekt i fall där kortikosteroider inte hjälpt (41).

Diffus alveolär blödning är ett sällsynt, men potentiellt livshotande tillstånd som kan ses vid SLE och andra systemsjukdomar. HRCT visar ofta bilaterala alveolära infiltrat. BAL används för att utesluta infektion och för att påvisa hemosiderinfyllda makrofager. Lungbiopsi kan visa fynd av kapillärit med immunkomplexdepositioner och/eller lindrig blödning. Höga doser kortikosteroider används ofta med framgång. Plasmabyten har även visat sig öka överlevnaden hos patienter med ofullständigt svar på behandling med steroider (43). Även RTX har föreslagits vara verksamt (44).

Kärlengagemang

Pulmonell arteriell hypertension (PAH) är en ovanlig och potentiellt livshotande manifestation vid SLE och ger i regel dyspné. Majoriteten av SLE-patienter som drabbas av PAH har anti-ribonukleoprotein antikroppar och/eller reumatoid faktor. PAH ska utredas och skötas av PAH-specialist på något av landets PAH-center. Utredning sker med lungfunktionstester, UKG och DT thorax, men diagnosen bekräftas slutligen definitivt med hjälp av hjärtkateterisering.

Tromboembolisk sjukdom, var god se stycke om antifosfolipidsyndrom (APS).

Luftvägsengagemang

Övre luftvägsengagemang förekommer hos färre än 25% av SLE-patienter någon gång under sjukdomen. Manifestationerna omfattar alltifrån orala ulcera (vanligt) och laryngit med ödem och milda ulcerationer, till rariteter som cricoarytenoidit, stämbandspares och nekrotiserande vaskulit. Prognosen är högst varierande, men många fall svarar bra på perorala kortikosteroider (41). Nedre luftvägsengagemang är ovanligt. Ett fåtal fall med bronkiolitis obliterans och kryptogen organiserande pneumoni associerad med SLE har beskrivits. Varierande grad av framgång med steroider enbart eller i kombination med cyklofosfamid finns rapporterat (45).

Nefrit

Definition

Nefrit är en allvarlig och vanligt förekommande organmanifestation vid SLE. Definitionen av SLE-nefrit utgörs enligt tidigare klassifikationskriterier (2) av förekomst av antingen:

- Proteinuri >0,5 g/dygn
eller
- >3+ protein på urinsticka
och/eller
- Cellcylindrar i urin (röda, hemoglobin, granulära, tubulära eller blandade)

Enligt SLICC-klassifikationen (4) definieras nefrit som

- Proteinuri motsvarande 0,5 g/dygn (dU-albumin ca 300 mg eller U-protein/krea kvot ca 50 g/mol)
och/eller
- Förekomst av erythrocytocyndrar i urinsediment

Enligt de nyaste SLE-kriterierna (5) där ANA i kombination med totalt minst 10 poäng krävs för att uppfylla klassifikation (bilaga B) poängsätts olika fynd enligt nedan:

- Proteinuri >0,5 gram/24 timmar 4 poäng
- Biopsi med fynd av klass II eller V 8 poäng
- Biopsi med fynd av klass III eller V 10 poäng

Utredning

Oavsett grad av proteinuri och förekomst av cylindrar i urinsedimentet kan nefrit föreligga och vid klar misstanke om nefrit bör utredning ske utan dröjsmål. Kartläggning av serologisk aktivitet är viktigt vid utredning. Tänk särskilt på att kontrollera antikroppar mot dubbelsträngat (ds) DNA, C1q, kardioprotein, β_2 -glykoprotein-I och den funktionella testen LA. Komplementkonsumtion förekommer vanligen vid nefrit och analys av C3, C4 och C1q bör ingå i utredning. Kvantifiering av proteinuri/albuminuri, urinsediment och kontroll av elektrolytstatus, plasma-albumin samt blodtryckskontroller är centrala vid utredning.

För kvantifiering av proteinurigrad rekommenderas mätning av albumin/kreatinin-kvot i urin (U-A/C) i morgonurin. Då albumin endast är en del av proteinurin behöver mängderna omräknas beroende av den metod som har använts. I studier har ofta U-protein/kreatinin-kvot (U-P/C) använts.

En U-P/C kvot >50 g/mol motsvaras av U-A/C kvot >30 g/mol eller proteinuri på >0,5 g/dygn.

Vid nefritmisstanke görs njurbiopsi (om inte kontraindikation föreligger) för klassifikation och ställningstagande till behandlingsbehov (Tabell 2). Utvärdering av biopsin bör ske med International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) klassifikation (46) samt bedömning av aktivitets- och kronicitetsindex (47).

Tabell 2. Histopatologisk indelning vid SLE-nefrit enligt International Society of Nephrology /Renal Pathology Society (ISN/RPS)

Klass	Fynd
I	Normal glomeruli, mesangiella immundepositioner
II	Mesangiell hypercellularitet med immundepositioner
III	Fokal (<50% av alla glomeruli) med endokapillär proliferation (aktiva/sklerotiska lesioner; A/C). Subendoteliala immundepositioner.
IV	Diffus (>50% av alla glomeruli) GN Segmentell (IV-S) respektive global (IV-G) med endokapillär proliferation och subendoteliala immundepositioner (aktiva/sklerotiska lesioner; A/C)
V	Membranös GN, subepiteliala immundepositioner och basalmembransförtjockning
VI	Avancerad skleros

APS-associerad nefropati

Utöver nefrittecken kan kärlförändringar indikerande antifosfolipidsyndrom med nefropati (APSN) och/eller interstitiella förändringar föreligga. Båda dessa komponenter ska bedömas vid histopatologisk utredning och har betydelse för prognos och behandling (48, 49) och ytterligare information om APSN finns under avsnittet om antifosfolipidsyndrom. Ställningstagande till antikoagulantia-behandling i dessa fall är av vikt.

Behandling

EULAR har utarbetat riktlinjer med evidensgradering för SLE-nefrit (1, 50), se nedan. All behandling bör vara individualiserad med hänsyn tagen till fertilitet, följsamhet till behandling och samsjuklighet. Behandling med hydroxiklorokin ska ges oavsett nefritklass om inte kontraindikationer föreligger. Höga doser kortikosteroider under längre tid ska undvikas och individualisering rekommenderas. Se flödesschemat i figur 4 för behandling!

Nefritbehandling indelas i två faser, varav den första utgörs av ”remissionsinduktion” (3–6 mån).

Målet att uppnå en snabb remission vilket även har visats ge en bättre prognos på sikt (51). Vid biopsiverifierad SLE-nefrit (klass III A och A/C ± klass V samt IV A och A/C ± klass V) samt vid klass V med proteinuri >1 g/24 h (U-A/C >60) (trots ACEi/ARB) rekommenderas immundämpande terapi enligt nedan:

- Två i stort sett likvärda alternativ rekommenderas idag som behandling vid SLE-nefrit av klass III A och A/C ± klass V samt IV A och A/C ± klass V. Båda dessa behandlingsalternativ har hög evidensgrad enligt EULAR-rekommendationerna (1, 50).
- Cyklofosfamid intravenöst 500 mg varannan vecka under tre månader enligt Euro-Lupus-protokollet (1/B) (51, 52), se bilaga D.

Alternativt:

- MMF peroralt i måldos 3 g/dygn (53). Om patienten inte tolererar MMF kan natriummykofenolat ges (360 mg natriummykofenolat motsvarar 500 mg MMF). Som ett alternativ kan MMF kombineras med kalcineurinhämmare, exv. takrolimus (TAK), ffa. vid nefros.

Samt:

Kortikosteroider iv/po i nedtrappningsdos. Enligt Euro-Lupus ges metylprednisolon 750 mg dagligen i 3 dagar följt av prednisolon 0,5 mg/kg i 4 veckor, därefter successiv nedtrappning till ≤10 mg vid 6 månader. Man bör här tillägga att evidensgraden för steroidbehandling är relativt låg. För steroidnedtrappning se bilaga D.

Vid förekomst av prognostiskt ogynnsamma faktorer vid kan högdos cyklofosfamid iv (NIH-protokoll, se bilaga D) alternativt peroral cyklofosfamidbehandling övervägas.

- Vid membranös nefrit (ISN/RPS klass V) med nefros eller om U-P/C kvot >1000 mg/g (se omräkning till U-A/C kvot ovan) trots optimalt användande av ACEi/ARB – ge steroider iv i dos beroende på allvarlighetsgrad följt av måttlig dos prednisolon (20 mg) i kombination med MMF. Cyklofosfamid, TAK, antingen som singelterapi eller i kombination med MMF, eller RTX kan övervägas (1, 50).

Nya data där man adderat intravenöst belimumab till standardbehandling (MMF alternativt cyklofosfamid följt av AZA) vid aktiv nefrit har visat en bättre effekt på njurrespons jämfört med placebo (54). Dock uppnåddes inte statistisk signifikans för den grupp patienter som initialt erhållit cyklofosfamid följt av AZA. Belimumab är idag registrerat som tilläggsterapi vid LN vid induktionsbehandling och som underhållsterapi i kombination med annan immundämpande (AZA eller MMF) men klinisk erfarenhet av behandling vid nefrit saknas idag.

RTX har på senare år kommit i ökad användning vid SLE med nefrit trots att en randomiserad kontrollerad studie (LUNAR) inte kunnat visa bättre effekt än konventionell terapi (55). Dock finns även flera registerstudier som visar gynnsam effekt av RTX vid nefrit. Trots avsaknad av dokumenterad effekt i randomiserade kontrollerade studier rekommenderas idag RTX vid utebliven effekt av konventionell terapi vid ISN klass III-IV A eller A/C med eller utan inslag av klass V (1). Data kring återbehandling med RTX vid LN saknas idag. För dosering, se separat avsnitt om RTX. TAK har visats ha likvärdig effekt som MMF vid klass III/IV/V som induktionsterapi och kan utgöra ett behandlingsalternativ (56). Kombinationsbehandling med MMF i reducerad dos och TAK kan även övervägas vid svårbehandlad LN (57).

Övriga rekommendationer

- ACEi/ARB ska ges för att reducera proteinuri och sänka blodtryck.
- Blodtryck bör ligga <135–130/85–80.
- Klorokin har visats minska risk för uppkomst av njurskada och rekommenderas som skovförebyggande terapi (58).
- Beakta behov av blodfettssänkande terapi vid hyperlipidemi.
- Kalk och vitamin D ges vid kortikosteroidbehandling.
- Lågmolekylärt heparin alternativt warfarin om nefros (P-albumin <20–25 g/L).

- Acetylsalisylsyra (ASA) vid förekomst av fosfolipidantikroppar (antikroppar mot kardiolinin och/eller β_2 -glykoprotein-I, alternativt positivt LA test).
- Beakta eventuell erythropoetinbrist vid anemi.

Evidensgraden för alla ovanstående är generellt låg med undantag för användandet av ACEi/ARB.

Monitorering

Tät monitorering (var 2–4:e vecka i 2–4 månader, därefter glesare beroende på allvarlighetsgrad och behandlingssvar) rekommenderas med successiv steroidnedtrappning samt kontroll av blodtryck, elektrolytstatus, grad av proteinuri (se ovan) och mätning av P-albumin, förekomst av urincylindrar och serologisk aktivitet (komplement och anti-dsDNA antikroppar). Koncentrationsbestämning av MMF och TAK kan vara av värde för monitorering av behandlade patienter även om rekommendationer kring optimal dos saknas.

Utvärdering av respons

Generell konsensus för behandlingssvar vid nefrit saknas. Huvudsakligen baseras responskriterier på grad och minskning av proteinuri, avsaknad av aktivt sediment i kombination med njurfunktionspåverkan. Då graden av proteinuri varierar bör upprepade mätningar av U-A/C utföras. Studier har visat en bättre njurfunktion vid långtidsuppföljning om man uppnår en proteinurigrad under 0,7 g/dygn efter 12 månaders terapi (59). De idag befintliga responskriterierna (Tabell 3) delas upp i komplett och partiell respons samt utebliven respons.

Re-biopsi efter 6–12 månader kan vara ett värdefullt i utvärdering av terapi effekt då studier visat en diskrepans mellan klinisk och histopatologisk respons (60, 61) bör särskilt beaktas vid tveksamheter kring behandlingssvar.

Tabell 3. Responskriterier för utvärdering av nefritbehandling.

	ACR (62)	European Concensus (63)	EULAR-EDTA (1)
Komplett respons			
Proteinuri	>50% reduktion av proteinuri till U-P/C kvot <0,2 g/mol	Proteinuri $\leq 0,2$ g/dygn	U-P/C <50 g/mol eller proteinuri <0,5 g/24h
GFR	eGFR >90 mL/min/1.73m ²	Normalt (>90) eller stabilt (inom 10% av normalt om tidigare sänkt GFR)	Normalt eller inom 10% av normalt om tidigare sänkt GFR
Sediment	inaktivt	inaktivt	-
Partiell respons			
Proteinuri	>50% reduktion till U-P/C kvot 0,2–2 g/mol	Proteinuri $\leq 0,5$ g/dygn	$\geq 50\%$ reduktion till subnephrotisk nivå
GFR	25% ökning (om sänkt vid baseline)	Normalt eller stabilt (<10% reduktion om tidigare sänkt)	Normalt eller nästan normalt
Sediment	inaktivt	inaktivt	-

Remissionsbevarande terapi

Den andra fasen avser att hålla patienten i remission, s.k. ”underhållsfas” (2–5 år), undvika skov och njurfunktionsnedsättning samt att fullfölja behandling med minimal toxicitet. Här kan två behandlingsalternativ beaktas: MMF eller AZA peroralt i minst 3 år. En jämförelse mellan de två alternativen utfördes i MAINTAIN-studien där man visade numerärt färre skov vid MMF (dock ej signifikant) och något ökad förekomst av cytopenier vid AZA (51).

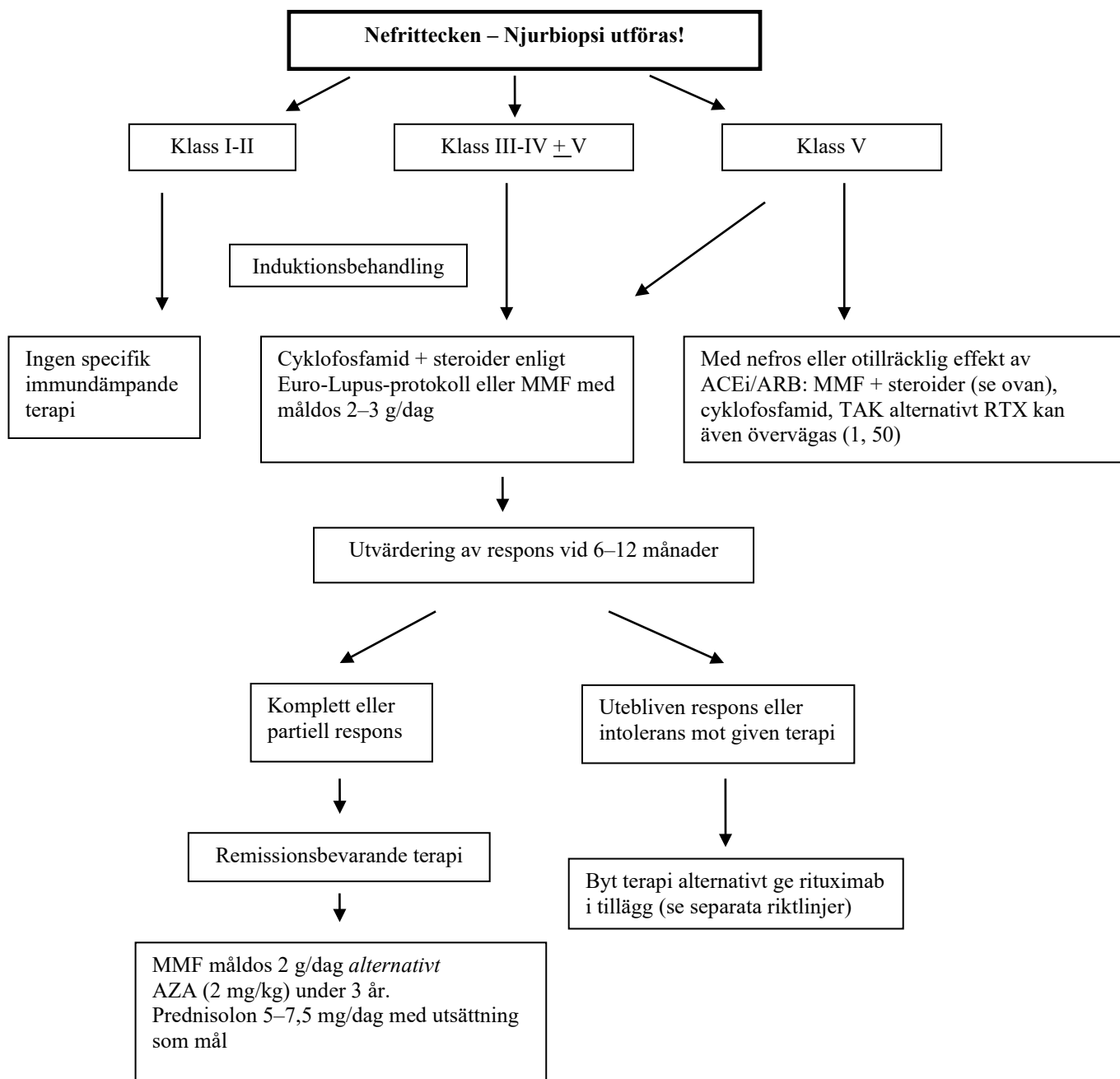
Remissionsbevarande terapi bör pågå under minst 3 år och får därefter individualiseras. Patienter som recidiverat i nefritskov bör ha förlängd terapi.

Njurinsufficiens

Patienter som utvecklar njurinsufficiens bör skötas i samarbete med njurmedicinare. Behandling mot rubbningar i kalk-fosfatbalans, behov av erytropoetin och annan konservativ njursviktsterapi ska i första hand handläggas via njurmedicin.

Vid terminal njursvikt kan såväl peritoneal- som hemodialys bli aktuell. Risken för återfall i nefrit efter njurtransplantation är förhållandevis låg (64).

Figur 4. Flödesschema för behandling och utvärdering av SLE-nefrit



Nervsystemet

Definition

Det finns ingen exakt definition av neuropsykiatrisk SLE (NPSLE), men ACR:s kommitté för NPSLE publicerade 1999 en lista på 19 olika manifestationer av NPSLE (65) (Tabell 4) och av dessa ingår psykos och kramper i de senaste klassifikationskriterierna för SLE (5) (markerade med * i Tabell 4). Dessutom har delirium tillkommit som ett klassifikationskriterium. Det centrala och perifera nervsystemet engageras ofta vid SLE även om den exakta incidensen av NPSLE är osäker. Orsaken är att publicerade studier har olika design och bedömningen varierar av vad som egentligen utgör äkta NPSLE. Således har frekvensen NPSLE angetts till allt mellan 12–95% i olika patientmaterial. Allvarligt CNS-engagemang är dock förhållandevis ovanligt och angavs till 4,3% i en mindre SLE-kohort (medelålder 32±14 år) med en sjukdomsduration på i medeltal 9 år som följdes i 3 år (66). I denna studie uteslöts patienter med tidigare CNS-manifestationer och då NPSLE-skov är vanligast tidigt i sjukdomsförloppet torde frekvensen allvarliga CNS-manifestationer vara högre. Det kumulativa antalet NPSLE-skov ökar med tiden och ger betydande negativa effekter på patientens livskvalité (67), förutom en klart ökad mortalitet (68).

Tabell 4. ACR:s 12 + 7 varianter av NPSLE

CNS:	Aseptisk meningit	PNS:	Guillain-Barré
	Cerebrovaskulär sjukdom		Autonom neuropati
	Demyeliniserande syndrom		Mononeurit
	Huvudvärk (inkl migrän)		Myasthenia gravis
	Chorea		Kranialnervsneuropati
	Myelopati		Plexopati
	*Psykos		Polyneuropati
	Akut konfusion		
	*Ep		
	Kognitiv dysfunktion		
	Ångestsyndrom		
	Depressiva syndrom		

Utredning

Flera översikter har publicerats med förslag på hur NPSLE ska diagnosticeras och behandlas där EULAR kom med sina rekommendationer 2010 (69). Ett vanligt kliniskt problem är svårigheten att avgöra om NP-manifestationer hos en SLE-patient är uttryck för grundsjukdomen (benämns ibland primär NPSLE) eller orsakat av andra faktorer såsom infektion, läkemedelsbiverkan, intoxication, metabol rubbning, hypertoni eller en reaktion på svår sjukdom ("sekundär NPSLE"). Beteckningen sekundär NPSLE syftar alltså på neuropsykiatriska manifestationer hos en SLE-patient och inte på något som är sekundärt till SLE-sjukdomen. Det är vanligare med sekundär NPSLE än primär NPSLE, och fördelningen har ibland angivits till 2/3 sekundär NPSLE och 1/3 primär NPSLE (70). Kända riskfaktorer för primär NPSLE är hög sjukdomsaktivitet eller förekomst av organskador, tidigare NPSLE manifestationer och förekomst av aPL (särskilt stroke, chorea och epilepsi) samt lymfopeni (36). Vid utredning av misstänkt NPSLE bedöms hos alla patienter först den generella aktiviteten i patientens grundsjukdom och möjliga sekundära orsaker till symtomen. Utredningen styrs av den kliniska bilden och gjorda fynd vid initial undersökning av patienten (fokalt eller diffust CNS-engagemang). Rutinlab innefattar CRP, blodstatus, elektrolyter, U-sticka, B-glukos, aPL, anti-dsDNA, och komplement men listan med prover anpassas till den kliniska situationen. Opticusneurit och akut myelit ingår bland de s.k. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD, tidigare Devic's syndrom) och här ska laboratorieproverna kompletteras med analys av antikroppar mot aquaporin-4 som har hög specificitet för NMOSD. Flera laboratorier utför analysen rutinmässigt (71).

Undersökning av likvor (celler, intratekal immunglobulinproduktion, odling, virus-PCR) och magnetkameraundersökning (MRI) av CNS eller ryggmärg ingår i de flesta fall i basutredningen (Tabell 5). Några förändringar specifika för SLE finns inte och i ett publicerat material med patienter som uppvisade klara neuropsykiatriska manifestationer hade omkring 50% helt normal MRI (72). Observera att detta också gällde 30% av patienterna med stroke. Det sker dock en snabb utveckling av MRI och nyare tekniker (73) har visat en högre känslighet för att upptäcka CNS förändringar vid NPSLE. Dessa metoder är dock ännu inte validerade vid NPSLE. Vid de s.k. interferonopatierna (Aicardi-Goutieres syndrom och relaterad tillstånd), där man har en genetisk defekt som medför en kraftig aktivering av interferonsystemet, har patienten ofta betydande CNS manifestationer (74). Här finner man vanligtvis förkalkningar i CNS som lättast ses vid datortomografisk (DT) undersökning. Mätning av ett aktiverat interferonsystem finns i dagsläget ej tillgängligt i klinisk praxis.

EEG används ffa. vid kramper och neuropsykologisk testning vid kognitiva rubbningar. Undersökningar som singel-foton emissioner CT (SPECT) och positron emission tomografi (PET) kan vid normal MRI ge ytterligare information om patologiska förändringar, men dessa undersökningar ingår dock inte i rutinmetoder. Neurografi används vid tecken på perifer nervskada. Vid utredning men också vid behandling av patienter med NPSLE krävs inte sällan ett multidisciplinärt omhändertagande med hjälp av ffa. neurolog, men också specialiserad neuroradiolog, neuropsykolog och psykiater. Ett problem vid primär NPSLE är att det ibland är svårt, eller t.o.m. omöjligt, att avgöra om organskadan är stationär, och således ett uttryck för tidigare NPSLE-skov, eller progressiv. Den sammantagna kliniska bilden, kombinerat med tät uppföljning av patienten, blir då avgörande för bedömningen.

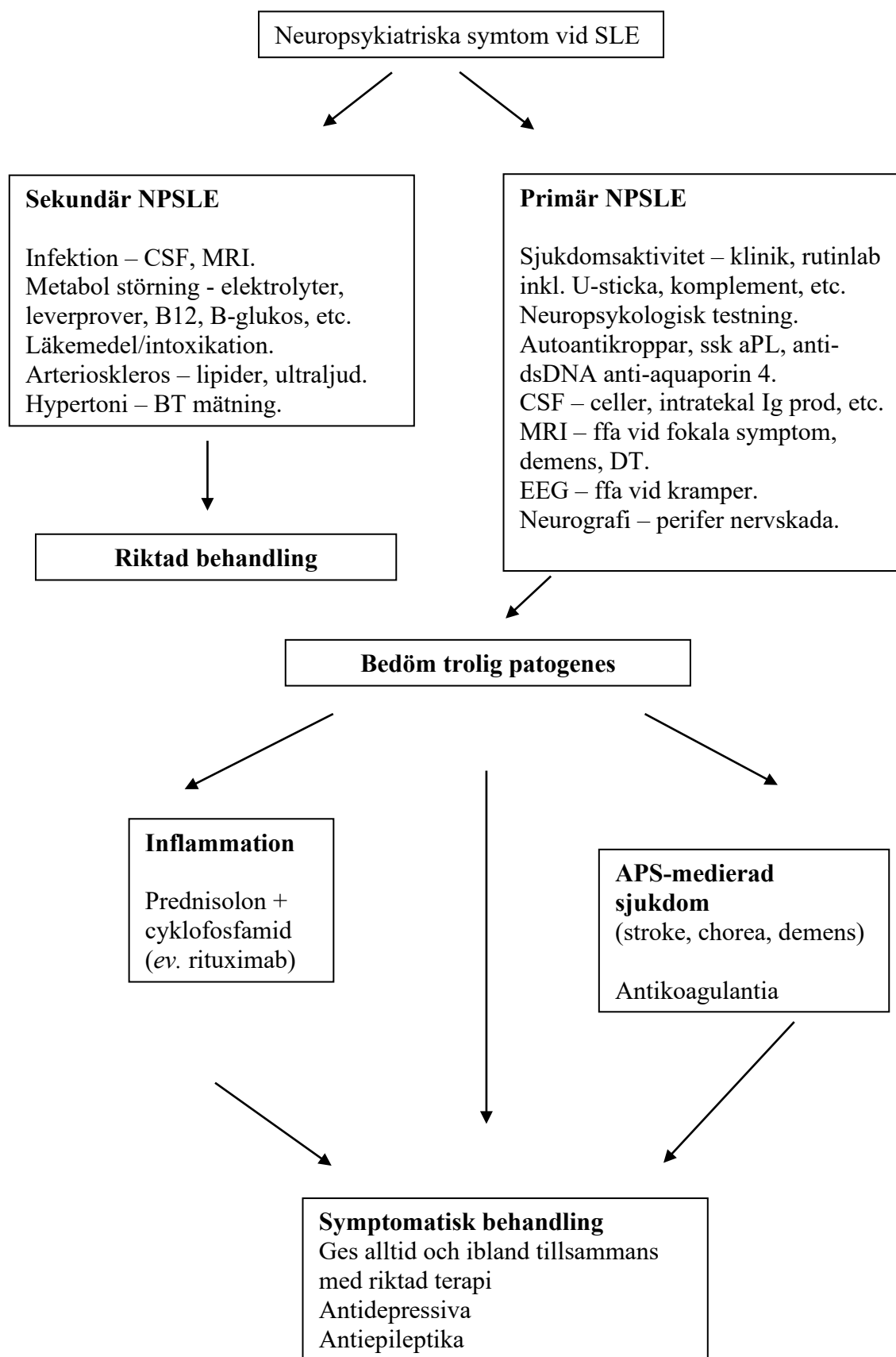
Behandling

Terapin vid primär NPSLE riktar sig mot den sannolika orsaken till symptomen och terapin kan därför innefatta allt från antikoagulantia (till exempel aPL-medierad stroke) till immunosuppression med kortikosterioder i kombination med cytostatika (till exempel immunmedierad konfusion, myelit, mononeurit), se flödesschema, figur 5. Det är också viktigt att inte överbehandla en permanent nervskada där det inte finns hållpunkter för aktiv och progressiv NPSLE. Vid sekundär NPSLE blir behandlingen inriktad mot den direkta orsaken till sjukdomsbilden. Nyligen har en bra översikt publicerats som diskuterar behandlingen vid NPSLE (75). Det finns endast en randomiserad studie av immunosuppressiv behandling specifikt avseende NPSLE (76) där 32

patienter med varierande men allvarliga NPSLE-manifestationer behandlades i 2 år med antingen enbart steroidpulsar (metylprednisolon 1 g/dygn x III följt av månatlig steroidpulsar i 4 månader och därefter glesare steroidpulsar) eller med iv cyklofosfamid (0.75 g/m² månatligen i 1 år och sedan varannan månad i ytterligare 1 år). Samtliga fick steroider 1 mg/kg/dygn i nedtrappande dos under 3 månader. Studien visade att behandling med cyklofosfamid gav ett klart bättre utfall (respons med cyklofosfamid 95% versus steroider 54%). Ett flertal fallbeskrivningar har rapporterat god effekt av RTX vid NPSLE, men i en systematisk genomgång av publicerade data bedömdes evidensen för terapi med RTX vid NPSLE som svaga (77). RTX används i praktiken vid terapirefraktär NPSLE och vid förmodad antikroppsmedierad nervinflammation (NMOSD med aquaporin-4 antikroppar) finns mycket klar indikation för RTX. Viktigt är att alltid behandla metabola rubbningar och infektioner samt kontrollera den generella sjukdomsaktiviteten. Mild till måttlig huvudvärk är ett vanligt symptom och kräver som regel endast analgetika.

Depressiva symptom behandlas symptomatiskt efter att eventuell kognitiv rubbning uteslutits. En ökad mortalitet i suicid har rapporterats bland SLE patienter (78) och behandlande läkare måste vara medveten om denna risk. Antiepileptika används vid upprepade krampanfall men det är viktigt att notera att kramper kan vara ett tecken på inflammatoriskt CNS-engagemang. Det är centralt med tät uppföljning och kontakt med anhöriga vid NPSLE då inte sällan patienten själv har svårt att redogöra för sjukdomens utveckling.

Figur 5. Flödesschema för utredning och behandling



Tabell 5
Förslag på initial åtgärd vid misstänkt NPSLE

<u>Klinisk bild</u>	<u>Primär undersökning(ar)</u>	<u>Analys, frågeställning</u>
Meningit	Likvor	Celler, odlingar, PCR
Cerebrovaskulär sjukdom	MR, ultraljud av kärl	Fokal lesion, kärlförändringar
Demyeliniserande sjukdom	Likvor, MR	Intratekal Ig-prod, lesion(er)
Chorea	MR	Lesion(er), atrofi
Myelopati	MR	Fokal lesion, ödem
Psykos	MR	Lesion(er), atrofi
Akut konfusion	MR, likvor	Atrofi, lesion, celler, odlingar, PCR
EP	EEG, MR, likvor	Fokal lesion, celler, odlingar, PCR
Kognitiv dysfunktion	MR, EEG, likvor	Atrofi, långsam cerebral aktivitet, CNS degradationsprodukter
Neuropati	Elektroneurografi	Mononeurit, neuropati

I samtliga situationer måste generell SLE-aktivitet bedömas och sekundära orsaker uteslutas.

Antifosfolipidsyndrom

Definition och utredning

Antifosfolipidsyndromet (APS) diagnosticeras utifrån definierade kliniska symtom, dvs någon form av trombos och/eller graviditetskomplikation, samt persisterande förekomst av aPL (79). APS är överrepresenterat vid reumatiska sjukdomar, särskilt vid SLE, där det förekommer hos ca 15–20 % av patienterna. När APS uppträder tillsammans med en reumatisk sjukdom brukar man benämna det sekundärt APS, till skillnad från primärt APS, som uppträder isolerat.

Tromboser vid APS kan engagera alla kärlbäddar. Vanligast är venösa tromboser, dvs djup ventrombos (DVT) eller lungemboli (LE). Av de arteriella tromboserna är stroke mest frekvent, men även hjärtinfarkt och perifera arteriella ocklusioner förekommer. Även tromboser i små kärl, som till exempel hudens kapillärer eller njurvävnad, kan vara manifestationer av APS. Vid graviditet kan APS ge upphov till flera olika komplikationer. I definitionen för APS ingår tidiga och sena missfall, intrauterin fosterdöd, havandeskapsförgiftning, prematur förlossning och placentainsufficiens (79).

Cirka 30–50 % av SLE patienter har någon aPL och ungefär hälften av dessa utvecklar också kliniska symtom och får därmed diagnosen APS. Eftersom aPL är så vanliga vid SLE och innebär ökade risker för kärl och graviditetskomplikationer bör alla patienter som diagnosticeras med SLE undersökas avseende aPL-förekomst. Man bör upprepa provtagningen efter 12 veckor vid positivt utfall, inför planerad graviditet och större operationer och om nya symtom som kan hänföras till APS uppstår.

Det viktigaste aPL testet är det funktionella LA testet. Det är starkast associerat till både trombotiska och graviditets manifestationer (80, 81). LA testet analyseras på citratplasma som behöver transporteras på is till laboratoriet inom 30 minuter. Dessa praktiska svårigheter är sannolikt orsak till att testet ofta inte blir taget eller inte går att analysera. Dessutom kan behandling med warfarin eller de nya ”Direct Oral Anti Coagulants” (DOAC) ibland ge falskt positiva testresultat. Anti-kardiolipinantikroppar (aCL) och anti- β_2 glykoprotein-I antikroppar ($\alpha\beta_2$ GPI) mäts vid kliniska immunologiska laboratorier med ELISA teknik. aCL och $\alpha\beta_2$ GPI av IgG och IgM isotyp ingår i APS definitionen (Tabell 6). Även IgA antikroppar mäts på många laboratorier. De ingår inte i klassifikationskriterierna för APS, men både SLICC- och de nya EULAR/ACR

klassifikationskriterierna för SLE inkluderar aCL och a β ₂GPI av alla tre isotyper, dvs IgG, IgM och även IgA (4, 5). Risken för kliniska symptom ökar om man har flera positiva aPL test. Patienter med positivt test för LA och aCL och a β ₂GPI, s.k. trippel aPL positivitet, har ökad risk för tromboser (82, 83). Även positivt LA test och höga antikropps nivåer av aCL/a β ₂GPI ingår i ”hög risk aPL profilen” (82). Omvänt gäller att om endast ett av aCL eller a β ₂GPI testerna är positivt och i lägre antikropps nivå tillhör patienten en ”låg risk aPL profil” (Tabell 7).

Enligt klassifikationskriterier föreligger APS om man har minst ett kliniskt symptom och är upprepat positiv, med minst 12 veckors mellanrum, i ett av laboratoriefynd i nedanstående Tabell 6 (79).

Tabell 6. Definition av antifosfolipidsyndrom (APS).

Kliniska symptom	Laboratoriefynd
<p>Trombos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Venös • Arteriell • Små kärl <p>Graviditetskomplikationer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ett sent missfall, efter v 10 • Prematur förlossning före v 34 pga. havandeskapsförgiftning eller placentainsufficiens • Tre tidiga missfall, innan v 10 	<ul style="list-style-type: none"> • Positivt test för LA • Positiva anti-kardiolin antikroppar (aCL) av IgG och/eller IgM klass (medium/hög titer, alternativt högre antikoppstiter jämfört med 99% av normalbefolkningen) • Positiva anti-β₂-lykoprotein-I (aβ₂GPI) av IgG och/eller IgM klass (högre antikoppstiter jämfört med 99% av normalbefolkningen)
Minst 2 positiva test med mer än 12 veckor emellan	

Katastrofalt APS (CAPS)

En sällsynt variant av APS (ca 1%) är CAPS som inom några dagar till veckor drabbar flera organ, oftast med mikrotromboser. Det är vanligt att njurar, lever, lungor, nervsystem och hjärta engageras där minst tre organ ska vara påverkade enligt definitionen för ”definitivt CAPS” (84). I de flesta fall kan man definiera bakomliggande orsak till CAPS till exempel infektion, kirurgiskt ingrepp, graviditetskomplikation eller nyligen avslutad warfarin-behandling etc. CAPS är viktigt att snabbt diagnosticera då det har hög mortalitet och kräver intensivvård. Vid misstänkt CAPS är det bråttom och man bör begära akutsvar på aPL testerna via direkt kontakt per telefon med ansvarigt laboratorium (84).

Andra symptom som associerats med positiva aPL

Utöver de symptom som ingår i APS definitionen finns ett flertal tillstånd som är mer eller mindre starkt associerade med aPL. Engagemang av hjärtklaffar, vilket kan yttra sig som förtjockade klaffar, stenoser eller insufficienser, är vanligt hos patienter med aPL och det är bäst studerat vid SLE (85). Den aseptiska endokarditen som rapporterats vid SLE, även kallad Libman-Sacks endokardit, verkar ha minskat i frekvens på senare år. Förutom att klaff-affektioner kan påverka hjärtats funktion är det viktigt att beakta att förändrade hjärtklaffar kan utgöra en embolikälla som bidrar till ökad risk för stroke och andra arteriella embolier. Många neurologiska och psykiatriska symptom har också associerats mer eller mindre starkt till aPL till exempel migrän, epilepsi, huvudvärk, depression och myelit. Livedo retikularis är ett hudsymtom som förekommer vid aPL/APS, men som inte kräver någon behandling.

I laboratorielistan ses ofta spontant förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (APTT), måttlig trombocytopeni och tecken på komplementaktivering vid APS. APTT är ett lättillgängligt och

snabbt test som kan vara vägledande, men som inte ersätter LA, i akuta situationer. Det är viktigt att komma ihåg att förekomst av måttlig och ibland även allvarlig trombocytopeni kan vara ett aktivitetstecken hos patienter med APS och pågående trombos. Nivåerna bör bedömas individuellt, men är ofta inte en kontraindikation för antikoagulation.

Bedömning av trombosrisk

Tabell 7. Faktorer som påverkar risken för trombos och graviditetskomplikationer

Klinisk profil	Serologisk profil
Hög risk	Hög risk
<ul style="list-style-type: none"> • SLE • Tidigare arteriell trombos • Recidiverande trombos • Kardiovaskulära riskfaktorer till exempel rökning, östrogen behandling, högt blodtryck, höga blodfetter och diabetes • Genetiska riskfaktorer för venös tromboembolism 	<ul style="list-style-type: none"> • Positivt test för LA • ”Dubbel” eller ”Trippel positivitet” för (LA + aCL + aβ₂GPI av någon isotyp) • Persisterande positiva aCL och/eller aβ₂GPI i medel/höga titrar
Låg risk	Låg risk
<ul style="list-style-type: none"> • Första venösa trombosen och känd utlösande orsak 	<ul style="list-style-type: none"> • Isolerad intermittent positiv aCL eller aβ₂GPI i låga titrar

Generellt bör man beakta att SLE i sig med för en ökad risk för kliniska komplikationer.

Behandling

EULAR har nyligen publicerat behandlingsrekommendationer för primär och sekundär APS och för handläggning av familjeplanering, graviditet och menopaus vid SLE och APS (18, 86). Rekommendationerna nedan bygger på dessa.

Primär trombosprofilax

Alla SLE patienter bör behandlas med hydroxiklorokin (Plaquenil[®]), som förutom immundämpande effekter även rapporterats ha antitrombotisk verkan i vissa studier (87).

APS patienter ska generellt inte använda östrogeninnehållande p-piller eller östrogen substitution peroralt. Risken är mindre vid vaginal användning och plåster, men man bör vara försiktig även med dessa preparat. Hos SLE-patienter med positiva aPL bör man vara särskilt uppmärksam på andra kardiovaskulära riskfaktorer (rökning, hypertoni, diabetes mellitus, hyperlipidemi) och behandla dessa optimalt.

Vid i högrisksituationer, till exempel kirurgi och långvarig immobilisering rekommenderas trombosprofilax med lågmolekylärt heparin (LMH) till exempel injektion (Inj.) dalteparin (Fragmin[®]) 5000 IE x 1 subkutant (s.c.), Inj. tinzaparin (Innohep[®]) 4500 IE x 1 s.c. (justera dos vid vikt under 50 kg eller över 90 kg). Graviditet och post partum är förenat med hög trombosrisk, se nedan angående behandling och Tabell 8.

Till patienter med aPL av hög riskprofil (tabell 7 ovan), med eller utan SLE, rekommenderas lågdos ASA (IdASA, Trombyl[®] 75 mg x 1), om det inte föreligger några kontraindikationer. En metaanalys av symptomfria aPL-bärare påvisade nyligen ett svagt stöd för användning av IdASA som primärprofilax. Man fann minskad risk för arteriella, men inte för venösa trombos (88). Till patienter med låg risk aPL profil kan IdASA övervägas.

Det är också viktigt att screena och behandla andra behandlingsbara riskfaktorer för kärlsjukdom såsom högt blodtryck, höga blodfetter, hyperglykemi, övervikt fysisk inaktivitet, mm.

Sekundär trombosprofylax

Patienter med SLE som har hög risk enligt Tabell 7, bör få oral antikoagulation med warfarin. Terapeutiskt målintervall är INR 2,0–3,0. Grundregeln är livslång behandling.

För vissa patienter med låg risk (enligt Tabell 7) kan utsättning av antikoagulantia övervägas efter 3–6 månader. Det ska då finnas uppenbara reversibla riskfaktorer vilka bidrog till att utlösa trombosen i kombination med isolerade låga/intermittenta titrar av aCL eller aβ2GPI. Två randomiserade studier har nyligen jämfört rivaroxaban med warfarin, den ena rapporterade högre recidivfrekvens hos trippelpositiva APS-patienter som behandlades med rivaroxaban (89), den andra rapporterade efter 3 år en icke signifikant dubbling av trombos recidiven hos patienter som behandlades med rivaroxaban (90). En meta-analys rapporterar likaledes hög recidivfrekvens (16%) hos APS patienter som behandlades med DOAC (91). I samtliga tre studier var stroke ett dominerande recidiv eventet under behandlingen med DOAC. Tills vidare bör man som grundregel inte ge DOAC till patienter med APS. I enskilda fall efter att andra möjliga behandlingar uteslutits kan DOAC behandling övervägas. Handläggning bör i dessa fall ske i samråd med erfaren koagulationsspecialist.

Patienter med småkärlstromboser i hud eller njurar bör sannolikt behandlas med antikoagulantia, men det saknas idag studier på vilka preparat och doser som är bäst lämpade för dessa patienter.

Vid trombosrecidiv med terapeutiskt INR (2,0–3,0) finns flera behandlingsalternativ, se nedan, men inget av dessa är evidensbaserat. Behandling bör ske i samråd med koagulationsspecialist.

- 1) Om bristande följsamhet till behandling med warfarin, försök att undanröja eventuella svårigheter.
- 2) Öka INR målintervallet till 3,0–4,0.
- 3) Tillägg av IdASA (Trombyl[®] 75 mg x 1) till warfarin (INR 2,0–3,0)
- 3) Byte till LMH till exempel Inj. dalteparin (Fragmin[®]) 200 IE/kg x 1 s.c, tinzaparin (Innohep[®]) 175 IE/kg x 1 s.c. (justera dos vid nedsatt njurfunktion).

En uppskattning av patientens blödningsrisk bör utföras innan förskrivning av högintensiv antikoagulantia. Beakta då hög ålder, tidigare blödningar, dålig följsamhet till given behandling, multipla farmaka och förekomst av malignitet.

Behandling av CAPS

CAPS är ett akut tillstånd som kräver skyndsamt multiprofessionellt omhändertagande på intensivvårdsavdelning. Data från fall som rapporterats till det internationella CAPS-registret (84) visar att mortaliteten i CAPS minskat från drygt 50% till 30% hos patienter som fått en kombinationsbehandling där antikoagulation, steroider, plasmaferes och/eller intravenöst gammaglobulin ingått. Det finns även fallrapporter med bra effekt av anti CD-19 terapi och (RTX) och hämning av den proinflammatoriska komplement splitprodukten C5a (eculuzimab) (92).

Behandling vid graviditet

Vi bör utgå från att alla aPL-bärare har en ökad risk för komplikationer när de är gravida. De ska därför följas i specialistmödravården. Ett flertal studier visar att med given behandling kan 70–80 % av kvinnor med aPL/APS få barn. Det är angeläget med planering av graviditet till en period då SLE-sjukdomens aktivitet är lägsta möjliga.

Före graviditet

Remiss till specialistmödravård för prekonceptionell rådgivning. Hydroxiklorokin och IdASA bör ges inför en planerad graviditet för att förebygga missfall. Addera lågmolekylärt heparin i profylaxdos vid tidigare missfall och eventuellt också till enstaka patienter med högrisk aPL-profil, enligt Tabell 7 (18). Warfarin är teratogent och ska ersättas av LMH i samband med planering av graviditet.

Under graviditet

Om det inte är gjort innan graviditeten ska warfarin-behandling avslutas så snart positivt graviditetstest konstaterats. Behandling med hydroxiklorokin, ldASA och LMH ska fortsätta under hela graviditeten. LMH doseras som högdos profylax till patienter med tidigare trombos eller högriskprofil, dvs Inj. dalteparin (Fragmin[®]) 5000 E x 2 s.c. per dygn (viktjusteras vid behov) eller Inj. tinzaparin 175E/kg s.c. (Innohep[®]), där en alltid mätbar koncentration av LMH eftersträvas. LMH koncentration mäts som aktivitet för hämning av Faktor Xa, dvs antifaktor Xa, den ska ligga mellan 0,1–0,2 IE/ml som dalvärde (före given dos). Dosjustering och kontroller sköts med fördel i samråd med specialistmödravården.

LdASA brukar behållas hela graviditeten och även efter förlossningen. Se Tabell 8 för översiktliga förslag på doser.

Vid behandlingsresistenta APS fall med upprepade graviditetskomplikationer, trots behandling enligt ovan, kan tillägg med prednisolon 10 mg, intravenöst gammaglobulin och/eller plasmaferes övervägas (93).

Efter graviditeten

Fortsätt med LMH och ldASA i minst 6 veckor för att förebygga trombos hos kvinnan, alternativt gå tillbaka till warfarin i de fall detta är aktuellt.

Vid nytt insjuknande i trombos/lungemboli under graviditet: Behandlingsdos med LMH (dalteparin 250 E/kg/kroppsvikt/dygn uppdelat på 2 doser), och för tinzaparin 25% högre behandlingsdos än till icke gravida patienter. En nivå av faktor Xa före Inj på 0,2–0,3 eftersträvas och 3 timmar efter injektion 0,6–1,0. Behandlingsdos pågår i minst 4 veckor och efter det kan dosen sänkas till en antifaktor Xa nivå på 0,1–0,2 för injektion (motsvarande profylax i högdos).

Tabell 8. Faktorer som påverkar risken för obstetrisk APS samt förslag till behandling

Klinisk/Serologisk manifestation	Förslag på behandling
Alla aPL-bärare	Ska följas på specialistmödravårds mottagning
SLE diagnos och förekomst av aPL, men utan tidigare tromboser eller graviditetskomplikationer	Hydroxiklorokin + ldASA* Bedöm risken individuellt utifrån aPL profilen, ev. tillägg LMH i profylaxdos som fortgår under graviditeten och 6 v post partum
Tidigare missfall i första trimestern	LdASA, Om tidigare missfall trots ldASA eller hög risk aPL profil, tillägg LMH i profylaxdos som fortgår under graviditeten och 6v post partum
Sent missfall, preeklampsi eller placentainsufficiens	Ld ASA + LMH i profylaxdos som fortgår under graviditeten och 6 v post partum
Tidigare sent missfall, preeklampsi eller placentainsufficiens trots LMH i profylaxdos	Ld ASA* + LMH i högdos profylax*** som fortgår under graviditeten och 6 v post partum. I speciella fall kan även LMH i behandlingsdos, hydroxyklorokin samt tillägg lågdos prednisolon i första trimestern övervägas.
Trombotisk APS	LMH i behandlingsdos, som fortgår under graviditeten och 6 v post partum, post partum kan LMH ersättas av warfarin.
Post partum, alla aPL positiva oavsett riskprofil	Trombosprofylax 6 veckor med LMH + ldASA*, alt. återinsätt warfarin

*Tabl. Trombyl[®] 75 mg x 1, ** Inj. Fragmin[®] 5000 E x 1 s.c. alt Inj. Innohep[®] 4500 E x 1 s.c, doserna bör justeras vid vikt över 90 kg, *** Inj. Fragmin[®] 5000 E x 2 (viktjusteras vid behov) eller Inj. Innohep[®] 175 E/kg x 1 s.c.

Nya behandlingsalternativ som saknar evidens vid APS, men som kan övervägas i vissa situationer:

Direct Oral Anti Coagulants (DOAC)

Vid SLE finns det mycket begränsad erfarenhet av de ”nya” direktverkande antikoagulantia, tillhörande läkemedelsgruppen DOACs, dvs Xa- (rivaroxaban, apixban, endoxaban) och trombinhämmare (dabigatran). De har under senare år fått stor användning vid behandling av venösa trombosor och förmaksflimmer. Två randomiserade studier (89, 94) och en metaanalys (91) har nu visat att risken för fr.a. arteriella komplikationer, särskilt stroke, är stor hos patienter med APS som behandlas med DOAC. Det gäller särskilt patienter som är aPL trippelpositiva. DOAC bör därför inte ges till APS patienter. Om sådan behandling ändå övervägs, pga. kontraindikationer till andra behandlingar som warfarin och LMH, bör det finnas särskilda skäl och initieringen bör ske i samråd med koagulationsläkare.

Övriga preparat

Det finns nu många fallrapporter där man använt RTX framgångsrikt vid både primär och sekundär APS. Ofta har RTX använts i akuta CAPS-situationer, men det finns även rapporter om långtidsanvändning (95).

En retrospektiv japansk studie visade nyligen att dubbel trombocythämning kan vara ett alternativt sätt att behandla recidiverade arteriella trombosor (96). Några mindre studier har visat att *statinbehandling* minskar pro-inflammatoriska cytokiner och markörer för endotelaktivering i blodet hos patienter med APS. En mindre studie visade nyligen att pravastatin skyddade ”högrisk APS kvinnor” mot obstetriska komplikationer (97).

Det finns fallrapporter där C5a-hämmare, eculizumab (Soliris®) varit effektivt som behandling av refraktär CAPS samt vid trombotisk mikroangiopati, njurtransplantation och vid graviditet (92). Det är inte klart om hydroxiklorokin (Plaquenil®) bör ges till patienter i trombosförbyggande syfte. Då biverkningsprofilen är god kan man överväga att använda preparatet vid svåra APS-fall liksom till patienter med APS och inkomplett SLE. Dock visade en metaanalys ingen säkert skyddande effekt för hydroxiklorokin som primärprofylax (88).

Läkemedel

Endast prednisolon, AZA, klorokin, cyklofosfamid och belimumab har SLE som godkänd indikation enligt FASS. Trots att specifik indikation för SLE saknas används en lång rad andra läkemedel ändå. Nedan följer sammanfattningar av de läkemedel som är aktuella för behandling av SLE i Sverige, inkluderande användningsområde, biverkningar, verkningsmekanism och studier som är gjorda. Avseende säkerhetsprover hänvisas till SRF:s särskilda rekommendationer. Sviktande eller otillräcklig terapieffekt är vanligt och riskfaktorer för detta är hög sjukdomsaktivitet, neuropsykiatriska manifestationer, låg utbildning, bristande socialt stöd förutom klassiska riskfaktorer som polyfarmaci och många doseringstillfällen (98). Det är också angeläget att beakta möjligheten av bristande compliance hos patienten.

Klorokin (hydroxiklorokin och klorokinofosfat)

Indikation

Båda substanserna har i tillägg till RA indikation systemisk och diskoid lupus erytematosus (FASS). Hydroxiklorokin har särskilt god effekt mot hud- och muskuloskeletala manifestationer men rekommenderas till alla patienter med SLE, om inte särskilda skäl föreligger, på grund av en rad långsiktiga positiva effekter bland annat på organskada och överlevnad.

Dosering

Med anledning av en gynnsammare biverkningsprofil rekommenderas i första hand hydroxiklorokin framför klorokinofosfat. Startdosen av hydroxiklorokin kan variera mellan 200 mg var annan dag till den vanligaste underhållsdosen som är 200 mg dagligen. Vid särskilt behandlingsresistent kutan lupus kan dosen under en period höjas till 400 mg dagligen. Nyligen har avdelningen för klinisk kemi och farmakologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala utvecklat en säker metod för att mäta koncentrationen hydroxiklorokin i helblod (99). Undersökning är särskilt värdefull vid terapivikt eller misstänkta biverkan av hydroxiklorokin hos patient som står på Plaquenil. Se också www.labhandbok.se/findny.asp?State=2&Analysid=2479

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna utgörs av illamående, exantem och huvudvärk. Neurogen hörselnedsättning, mental påverkan (till exempel mardrömmar och psykos), myopati, arytmier och benmärgspåverkan tillhör de ovanliga biverkningarna.

Risk för retinopati är störst för klorokinofosfat, men finns även för hydroxiklorokin (efter >5 års exposition). Det finns riktlinjer för ögonkontroller utarbetade i samråd mellan SRF och svenska Ögonläkarföreningen (var god se dessa riktlinjer). Klorokin bör undvikas vid misstankar om psoriasis, samt vid redan känd syn- eller hörselnedsättning. De gastrointestinala biverkningarna kan ibland reduceras genom att ge lägre dos under en period.

Verkningsmekanismer

Hydroxiklorokin ökar pH i lysosomer och minskar därigenom inflammation medierad via Toll-likareceptorer (TLR) 7 och 9 i antigenpresenterande celler. Detta medför att den interferonstimulerande effekten av DNA och RNA innehållande immunkomplex som tas upp av plasmacytoida dendritceller minskas.

Bakgrund/studier

Sedan klorokinbehandling introducerades på 50-talet i syfte att minska hud- och ledengagemang och att vara skovförebyggande har ett flertal studier kunnat belägga denna positiva effekt. I metaanalyser har man kunnat påvisa effekter även på lång sikt på minskad sjukdomsaktivitet, minskad organskada och förbättrad överlevnad (87, 100). Dessutom har man i samma studier sett

positiva effekter av behandling med hydroxiklorokin på blodfetter (sänker LDL) och risk för trombos. Vid graviditet bör man fortsätta behandling med hydroxiklorokin då risken för försämring i grundsjukdomen annars ökar, prognosen för lyckad graviditet ökar och dessutom finns det data som tyder på att hydroxiklorokin kan skydda mot kongenitalt hjärtblock (101, 102).

Kortikosteroider

Indikation

Kortikosteroider reducerar snabbt inflammation och används som akut behandling vid skov av SLE oavsett organmanifestation. Kortikosteroider bör användas tillsammans med mer specifik sjukdomsmodifierande behandling då målet är utsättning. Som underhållsbehandling av SLE ska det ges i lägsta möjliga dos. Långvarig användning av kortikosteroider orsakar ca hälften av den irreversibla organskada som uppstår vid SLE (103). För peroral behandling rekommenderas prednisolon, för intravenös behandling metylprednisolon.

Prednisolon har registrerad indikation SLE enligt FASS som ospecifik terapi.

Dosering

Dosering av kortikosteroider beror på sjukdomsaktivitet och vilket organ som primärt är engagerat. Vid skov av mild SLE med mukokutana eller muskuloskeletala symtom kan låga doser oralt prednisolon ges (5–15 mg/dygn). Vid skov av medelsvår SLE med serosit eller hematologiska manifestationer ges medelhög dos prednisolon (20–30 mg/dygn) *per os*. Vid skov av svår SLE med större inre organengagemang (till exempel nefrit eller neuropsykiatriska manifestationer) ges en hög dos oralt prednisolon (60–80 mg/dygn) eller intravenöst metylprednisolon (0,5–1 g) under 3 dagar i följd som pulsterapi.

När effekt erhållits reduceras dygnsdosen, hastigare vid högre doser, till fullständig utsättning eller minsta möjliga underhållsdos. Det är viktigt att eftersträva kortaste möjliga behandlingstid. För detaljerade dosrekommendationer hänvisas till respektive organavsnitt. Om hela underhållsdosen ges på morgonen verkar prednisolon i takt med binjurebarkens naturliga dygnsrytm och minskar risken för binjurebarkshämning. Utsättning bör ske gradvis och ökad dos ges vid feber, inför kirurgi och andra stresstillstånd.

Biverkningar

Behandling med kortikosteroider under längre tid ger svåra biverkningar som bidrar väsentligt till den organskada som uppstår vid SLE och därmed till dålig prognos: hyperglykemi, diabetes, fetma, hypertoni, osteoporos, osteonekros, katarakt, glaukom, hudatrofi med blödningar och försämrade sårhäkning, muskelatrofi, myopati, cushing-liknande symtom, aktivering av tidigare psykisk sjukdom och sömnsvårigheter. Behandling med prednisolondos $\geq 7,5$ mg/dag ökade risken för katarakt, osteoporotiska frakturer och kardiovaskulär skada jämfört med en dos $< 7,5$ mg/dag (104). Dessutom medför behandling med kortikosteroider hämning av infektionsförsvaret med ökad risk för infektioner samt hämning av den egna ACTH- och kortisolutsöndringen. Vid behandling av barn ska risken för tillväxthämning särskilt beaktas.

Risken för Pneumocystis-infektion är endast måttligt ökad vid SLE, även vid behandling med högdos kortikosteroider under längre tid (105, 106). Då behandling med trimetoprim-sulfa ger en ökad förekomst av biverkningar, ffa. hudbiverkningar, hos just patienter med SLE, rekommenderas inte rutinmässig profylax med detta preparat (107). Om omständigheter indikerar högre risk för Pneumocystis, såsom samtidig behandling med cyklofosamid och hög ålder, rekommenderas istället pentamidin-inhalationer som profylax.

Patienter som behandlas med daglig dos om minst 5 mg prednisolon bör erhålla samtidig behandling med kalk/vitamin D. Om behandlingen ska pågå under minst 3 månader bör patienter ges behandling med bisfosfonater om de inte har kontraindikationer och om patienten är

postmenopausal kvinna, eller om patienten tidigare haft en fragilitetsrelaterad fraktur, eller om BMD <1 SD i T-score enligt DEXA, eller om patienten är man över 65 år. Utförliga rekommendationer för hur biverkningar av behandling med kortikosteroider kan förebyggas och monitoreras är publicerade i EULAR-rekommendationen från 2013 (108).

Verkningsmekanismer

Vid behandling med prednisolon i doser under 30 mg/dag beror de antiinflammatoriska effekterna av kortikosteroider på genomiska mekanismer där steroiderna binder till cytosolens kortikosteroidreceptorer och där detta komplex inducerar eller undertrycker transkription av specifika och multipla gener vilket leder till både antiinflammatoriska/immunosuppressiva effekter och metabola effekter. Vid behandling med kortikosteroider doser över 30 mg/dag uppstår även effekter som beror på icke genomiska mekanismer, dvs via kortikosteroidreceptorer i cellmembran eller via direkta effekter på cellmembranet. Dessa effekter uppstår inom minuter. Kortikosteroider har således en mycket bred effekt och påverkar ett flertal komponenter både i det medfödda och i det förvärvade immunsystemet som i det metabola systemet. Därigenom påverkas bland annat makrofager, monocyter, lymfocyter, basofiler, mastceller, endotelceller och fibroblaster.

Bakgrund/studier

Tidiga RCT både vid nefrit och neuropsykiatriska manifestationer har visat att månatliga pulsdoser med intravenöst metylprednisolon ger signifikant sämre behandlingseffekt än månatliga pulsdoser med intravenöst cyklofosfamid (76, 109). Kombinationen av metylprednisolon och cyklofosfamid gav vid nefrit bättre långtidsresultat vad gäller njurfunktion jämfört med enbart cyklofosfamid (110). Därmed ingår kortikosteroider i kombination med annan immunmodulerande behandling i senare kontrollerade kliniska prövningar vid SLE-nefrit (se avsnittet "Nefrit"). Behandling med medelhöga doser prednisolon har också visats kunna förebygga svåra skov av kliniskt stabil SLE med serologiska riskfaktorer i en liten kontrollerad RCT, men risken för långsiktiga biverkningar med organskada måste nog vägas mot nyttan (111). I övrigt har behandling med kortikosteroider visat goda resultat vid mindre observationella icke kontrollerade studier vid flertalet organmanifestationer. Olika doseringar av kortikosteroider har använts i olika studier och kontrollerade jämförelser saknas. Evidens saknas även vad gäller dosering under nedtrappning och klinisk praktik är varierande (112). En mindre observationsstudie indikerar dock att underhållsbehandling med kortikosteroider kan undvikas vid nefrit som behandlas med RTX och metylprednisolon för induktion och med MMF som underhållsbehandling (113). Således är evidens för användandet av kortikosteroider ej optimalt, men det finns mycket stor erfarenhet och kortikosteroider har en viktig roll för behandling av skov i det akuta skedet.

Azatioprin (AZA)

Indikation

Vid sidan av profylax mot transplantatavstötning är AZA registrerat i Sverige enligt FASS indicerat för svåra fall av SLE, hos patienter som är överkänsliga mot eller beroende av kortikosteroider och hos vilka behandling med steroider inte gett resultat trots behandling med höga steroiddoser. I praktiken används AZA som remissionsunderhållande behandling efter induktionsbehandling vid exempelvis nefrit (51), och som steroidsparande läkemedel vid engagemang av många olika SLE-manifestationer.

Dosering

Vid SLE används AZA i regel med startdos 1–3 mg/kg kroppsvikt/dag, vilken dock ska justeras i enlighet med terapivar (vilket kanske inte är märkbart förrän efter flera veckor eller månader) och hematologisk tolerans. Underhållsdosen ligger vanligen på mellan 2–2,5 mg/kg kroppsvikt/dag och ska justeras i enlighet med kliniska behov och hematologisk tolerans.

Thiopurinmetyltransferas (TPMT)-utredning omfattar TPMT-enzymaktivitet och TPMT-genotypning. Detta kan övervägas inför behandlingsstart för att få vägledning om behandling med AZA bör undvikas, inledas försiktigt eller kan ges med normal dosering. Tiopurinmetaboliter kan analyseras för att följa upp insatt behandling.

Biverkningar

De vanligaste biverkningar vid användning av AZA utgörs av illamående. Hematologisk påverkan med leukopeni och trombocytopeni förekommer mindre ofta, liksom hudtumörer och leverpåverkan (ibland med snabbt förlopp), men motiverar regelbunden monitorering med blodprov. Resultat från svenska register indikerar att behandling med AZA till patienter med SLE ger en förhöjd risk för infektioner som leder till hospitalisering(114).

Verkningsmekanismer

AZA absorberas från magtarmkanalen och cirkulerar proteinbundet till ca 30%. AZA bryts dock snabbt ner till 6-merkaptopurin (6-MP) och två nitroimidazolderivat. 6-MP metaboliseras till 6-thioinosinsyra som sedan konverteras till 6-thioguaninnukleotider (6-TGN), de två senare antas stå för preparatets immunosuppressiva och cytotoxiska effekt. Hos patienter som saknar det enzym vilket metaboliserar 6-MP till 6-thioinosinsyra har AZA ingen effekt. Nedbrytning av 6-MP sker via enzymen xantinoxidas respektive TPMT.

Bakgrund/studier

Avseende AZA för behandling av icke-renal SLE föreligger endast ett fåtal publikationer, varav två icke-blindade RCT och en kohortstudie med totalt 85 patienter (115-117). I den retrospektiva kohortstudien analyserades effekten av AZA (2 mg/kg kroppsvikt/dag) tillsammans med prednisolon (7–12 mg/dag) på frekvens av SLE-skov över tid (uppföljning 7,5 år). Jämfört med en föregående period utan AZA, ledde den kombinerade regimen med AZA plus prednisolon till en betydande minskning av antalet skov och en ökning av antalet skovfria patientår (116).

I en icke-blindad RCT jämfördes steroidsparande effekt mellan AZA och CS. Bägge preparat uppvisade liknande effekt, men biverkningsprofilen var bättre för patienter behandlade med AZA. Sammanfattningsvis föreligger begränsad evidens för att använda AZA vid behandling av icke-renal SLE då endast en oblandad prövning med ett litet antal patienter finns. Dock föreligger mycket stor och lång erfarenhet av AZA vid icke-renal SLE, till exempel vid manifestationer från hud och leder, och i dagsläget har preparatet stor betydelse hos patienter som är i behov av steroidsparande behandling.

För behandling med AZA av renal SLE hänvisas till avsnittet om nefrit (51).

Metotrexat (MTX)

Indikation

MTX har enligt FASS indikation aktiv RA hos vuxna, hudpsoriasis samt svår psoriasisartrit. Läkemedlet har således inte registrerad indikation för SLE, men har en dokumenterad effekt främst på manifestationer från hud och leder.

Dosering

MTX doseras på motsvarande sätt som vid RA, dvs med veckodoser om 7,5–25 mg en gång/vecka peroralt eller subkutant.

Biverkningar

Vanligaste subjektiva biverkningarna är huvudvärk och illamående, vilka precis som leverpåverkan, kan motverkas med tillförsel av folsyra. Hematologisk påverkan med leukopeni och trombocytopeni

förekommer mindre ofta, men motiverar regelbunden monitorering med blodprov. Lungröntgen ska alltid göras innan start då pneumonit förekommer som ovanlig biverkan.

Verkningsmekanismer

MTX är en folsyraantagonist men den antiinflammatoriska effekten medieras via andra mekanismer såsom hämning av cytokinproduktion, påverkan på T-cellsfunktion och påverkan på adenosin-nivåer.

Bakgrund/studier

I en metaanalys kunde tre RCT och sex observationella studier identifieras (23) och det var huvudsakligen aktiva symptom från hud och leder som behandlades. En signifikant minskning av SLEDAI och kortikosteroider kunde ses i behandlingsgruppen jämfört med placebo (23).

Belimumab

Indikation

Belimumab är godkänt vid SLE enligt FASS ”som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med aktiv, autoantikroppspositiv SLE med en hög grad av sjukdomsaktivitet (till exempel positivt anti-dsDNA och lågt komplement) trots standardterapi”.

Belimumab är ett alternativ som kan övervägas vid medelsvår terapiresistent SLE, och det är främst aktiva symptom från hud, slemhinnor och leder, och i viss mån hematologiska manifestationer, som studerats. Det saknas tillförlitliga data på användning av belimumab vid svår SLE, exempelvis nefrit, och belimumab kan inte rekommenderas i sådana situationer. En ny RCT av belimumab har visat effekt vid aktiv SLE-nefrit (se stycke om Nefrit), men det är ännu oklart om belimumab kan rekommenderas till individer som historiskt haft nefrit (118). Med tanke på FASS-textens formulering där exempel på sjukdomsaktivitet anges vara positiva antikroppstest och lågt komplement bör det påpekas att behandlingsindikationerna primärt är kliniskt relevanta symptom och inte laboratoriefynd, men dessa laboratoriefynd vägs in i den totala bilden och förekomst av serologisk aktivitet ökar behandlingsindikationen.

Dosering

Dosering bör ske enligt FASS-text, dvs 10 mg/kg var 4:e vecka utom initialt då det ges varannan vecka. Sedan 2018 kan preparatet även ges subkutant 200 mg en gång per vecka, enligt FASS-text.

Biverkningar

Inga betydelsefulla oväntade biverkningar har redovisats i de studier som anges ovan. Vid anti-BlyS behandling sker tämligen omfattande påverkan på B-cellsfunktioner, och det är viktigt att påpeka att trots studierna ovan är ändå kunskapen om vad som händer på lång sikt med belimumab-behandling begränsad. Infusionsreaktioner, varav i några fall allvarliga, har rapporterats. Därför bör de som behandlats med belimumab stanna kvar extra länge efter de första behandlingarna.

Verkningsmekanismer

Belimumab är en humaniserad monoklonal antikropp riktat mot B-lymfocytstimulator (BAFF/BlyS) vars effekter är centrala för B-cellers differentiering och aktivering. Genom läkemedlets inbindning till lösligt BAFF/BlyS blockeras cytokinets effekt på B-celler så att vidare differentiering av B-celler till plasmaceller hämmas.

Bakgrund/studier

Två RCT, fas III-studier, med i princip samma upplägg, BLISS-52 (25) och BLISS-76 (24), är genomförda med positiva resultat vilket legat till grund för godkännande av detta läkemedel. Dokument finns fritt tillgängligt från flera av de granskningsprocesser dessa studier genomgått där

man kan skapa sig en uppfattning om evidensstyrkan bland annat från EMA (var god se referenslista för länk) och National Institute of Care Excellence (NICE) (var god se referenslista för länk).

I bägge RCT användes SLE-responder Index (SRI) vid 52 veckors behandling som primärt utfallsmått. För att klassas som SRI responder krävs att samtliga av följande kriterier uppnås: 1) = 4 poäng minskning av SLEDAI 2) Inga nya BILAG A och inte mer än 1 ny BILAG B domänscore 3) Ingen försämring av "Physician's Global Assessment". Randomisering skedde till antingen grundmedicinering plus belimumab (1 mg/kg eller 10 mg/kg) eller grundmedicinering plus placebo. Aktiv allvarlig SLE-nefrit och CNS-lupus och annan allvarlig SLE exkluderades. Bägge studierna uppnådde primär endpoint efter 52 veckor i högdosgruppen 10 mg/kg. I BLISS-52 uppnådde 43.6% SRI i placebogrupper jämfört med 57.6% i behandlingsgruppen ($p=0.0006$) medan 33.8% i placebogrupper och 43.2% i behandlingsgruppen uppnådde SRI i BLISS-76 studien ($p=0.021$). Användandet av SRI som effektmått är nytt, men är utvecklat mot bakgrund av flera tidigare misslyckade kliniska SLE-prövningar. Skillnaden i SRI mellan placebo och behandlingsgruppen är statistiskt signifikant, men inte stor. Flera sekundära effektvariabler har studerats i respektive studie, men eftersom BLISS-52 och BLISS-76 var identiska i upplägg fram till vecka 52 har det varit möjligt att lägga samman data från de bägge studierna. Här har man sett effekt på sänkning av dos kortikosteroider, tid till första skov, antalet allvarliga skov, liksom viktiga livskvalitetsvariabler såsom trötthet. Patienter med hög sjukdomsaktivitet (SLEDAI>10), höga doser kortikosteroider, förekomst av anti-dsDNA antikroppar i kombination med låga komplementnivåer har identifierats som de subgrupper som svarat bäst i dessa bägge studier (1). En tydlig effekt av behandlingen har setts på etablerade biomarkörer såsom nivåer av anti-dsDNA antikroppar och komplement (119).

I fas III studierna har patienterna inkluderats huvudsakligen på grund av aktiva symptom från hud, slemhinnor eller leder som en följd av de inklusions- och exklusionskriterier som fanns. Ett litet antal patienter uppvisade emellertid tecken på sjukdomsaktivitet från andra organsystem, särskilt hematologiska manifestationer, men det är inte möjligt att uttala sig om effekter på till exempel SLE-nefrit eller CNS-lupus även om försök har gjorts (25). Det har nyligen publicerats data vid SLE-nefrit där belimumab som tillägg till standardbehandling gav signifikant bättre njurrespons jämfört med enbart standardbehandling (54). Dock uppnåddes statistisk signifikans enbart för den grupp som fått MMF och inte för de som erhöll cyklofosfamid följt av AZA. Det är ännu oklart hur belimumab ska användas vid SLE-nefrit, men enbart behandling med belimumab vid SLE-nefrit kan inte rekommenderas. Den population som studerades i BLISS-76 ligger närmast svenska förhållanden eftersom denna studie genomfördes i Västeuropa och Nordamerika, medan BLISS-52 studien genomfördes i Asien, Australien, Sydamerika, Östeuropa. Det går inte att tydligt urskilja några skillnader i effekt eller biverkningar kopplat till etnicitet. Däremot är det noterbart att skillnaden mellan placebogrupper och behandlingsgrupperna i andel SRI-positiva är mindre i BLISS-76 än i BLISS-52 studien.

Uppföljning och monitorering

Före beslut om start av belimumab rekommenderas diskussion vid behandlingskonferens eller motsvarande rutin som finns vid start av biologisk behandling, och man kan överväga att remittera SLE-patienter som är aktuella för behandling med belimumab till respektive universitetssjukhus för att samla och koncentrera erfarenhet av belimumab. Utvärdering av respons måste ske av behandlade läkare på individuell bas. De responskriterier som använts i studierna är komplicerade och inte möjliga att använda i klinisk praxis men delar av dessa är möjliga att registrera och följa i SRQ där alla patienter som startas på belimumab ska registreras. I studierna ses statistiskt signifikanta skillnader efter 6 månader och det är rimligt att behandling pågår minst så länge och att utvärdering om fortsatt behandling eller ej sker efter 6–12 månader. Under första behandlingsåret bör läkarbesök ske minst var 3:e månad. Regelbunden provtagning däremellan med prover avsedda för monitorering av eventuella biverkningar liknande de som tas vid annan behandling med biologiska läkemedel rekommenderas.

Cyklofosfamid

Indikation

Cyklofosfamid är ett cytostatikum som är registrerat för användning vid ”särskilda fall av SLE” vilket i praktiken innebär att preparatet ges vid aktiv SLE med hotande förlust av funktionen hos vitala organ (ffa. CNS, hjärta, lungor, njurar och benmärg).

Dosering

Både peroral och intravenös terapi kan användas vid SLE men intravenös pulsbehandling är att föredra framför kontinuerlig tablettbehandling pga. klart mindre risk för biverkningar. Idag används ffa. den så kallade Euro-Lupus regimen. Ett undantag är NPSLE där högre doser ofta är motiverat. Här bör behandlingen ske i samråd med universitetskliniken. Euro-Lupus regimen innebär att 500 mg cyklofosfamid ges iv varannan vecka i 3 månader (totalt 6 doser) tillsammans med kortikosteroider (52). Se bilaga D för detaljer.

Biverkningar

Cyklofosfamid har en omfattande lista med biverkningar, men kortsiktigt ger intravenös lågdosbehandling få problem. Vanligast är illamående. Vid långvarig behandling ses ökad risk för infektioner (bakterier, virus, svamp och protozoer), benmärgshämning, infertilitet och ökad incidens maligniteter. Vid ffa. peroral behandling är hemorragisk cystit och blåscancer fruktade komplikationer. Ju äldre patienten är ju större är risken för permanent infertilitet och denna risk är dosberoende, vilket gäller för de flesta biverkningar av cyklofosfamid. Risken för infertilitet gäller både män och kvinnor. Vid en kumulativ dos på >23 g hos kvinnor som är äldre än 29 år sågs amenorré hos 100% (120). Behandling med GnRH-antagonist innan och under behandling med cyklofosfamid har visats minska risken för amenorré (121). Kryopreservation av ovarialvävnad eller reproduktiva celler inför behandling med cyklofosfamid till kvinnor som närmar sig menopaus kan övervägas (18). Yngre manliga patienter kan erbjudas nedfrysning av sperma före behandling med cyklofosfamid.

Verkningsmekanismer

Preparatet är kemiskt besläktat med kvävesenapsgas och är en prodrug som kräver bioaktivering av cytokrom P450 systemet för att farmakologiskt aktiva metaboliter ska bildas. Viktigast är fosforamidosenapsgas som ger alkylering av DNA vilket leder till brott av DNA-strängen. Detta hämmar både medfödd och förvärvad immunitet, men kan också förklara många av de biverkningar som ses vid långtidsanvändning av preparatet (till exempel benmärgshämning, infertilitet, ökad risk för malignitet).

Bakgrund/studier

Det finns ett mycket stort antal studier av patienter med SLE där cyklofosfamid har administrerats på olika sätt i varierade doser. Ur den digra litteraturen kan man dra några klara slutsatser:

1. Cyklofosfamid är som regel mycket effektivt vid aktiv SLE och detta läkemedel har medfört en klart förbättrad överlevnad för patienter med engagemang av vitala organ.
2. Pulsbehandling är att föredra framför peroral terapi pga. klart mindre risk för biverkningar enligt vad som sagts ovan.
3. Lågdosbehandling med cyklofosfamid vid proliferativ SLE-nefrit har vid långtidsuppföljning inte visat sämre utfall än tidigare högdosregimer (51).
4. Cyklofosfamid ska inte användas i remissionsbevarande syfte, dvs som underhållsbehandling.

Mykofenolat mofetil (MMF) och natriummykofenolat

Indikation

MMF kan vara ett förstahandsval vid behandling av nefrit (se avsnittet för behandling av SLE-nefrit) eller som steroidsparare vid icke-renal SLE.

Registerad indikation enligt FASS: profylax mot transplantationsavstötning.

Dosering

MMF doseras vanligen 1–1,5 g x 2 och motsvarande dos natriummykofenolat är 720 mg x 2. Dosen kan justeras efter koncentrationsbestämning före och två gånger efter dos med påföljande beräkning av AUC (area under the curve) vilket kan bidra till bättre kontroll av sjukdomsaktiviteten (122), se lokala riktlinjer vid respektive sjukhus kliniskt farmakologiska avdelning. Som underhållsdos vid långtidsbehandling kan dosen ibland trappas ned.

Biverkningar

Biverkningar är ökad risk för infektioner (bakterier, virus, svamp och protozoer), leukopeni, trombocytopeni och anemi, gastrointestinala biverkningar, samt i kombination med andra immunosuppressiva ökad risk för hudmaligniteter och lymfom och ren erythrocytaplasi.

Verkningsmekanismer

MMF metaboliseras presystemiskt till den aktiva metaboliten mykofenolsyra (MPA) som selektivt hämmar inosin-monofosfat-dehydrogenas och hämmar därigenom nysyntesen av guanosin-nukleotid utan att införlivas i DNA. T- och B-celler kan till skillnad från andra celltyper inte använda alternativa syntesvägar vilket leder till en kraftigare cytostatisk effekt på lymfocyter än på andra celler. Både cellproliferationen och produktionen av antikroppar hämmas. Dessutom kan produktionen av IFN- α och IL-12 från dendritiska celler hämmas. Natriummykofenolat är natriumsaltet av den aktiva substansen MPA och har således samma verkningsmekanism.

Bakgrund/studier

En metaanalys av fyra randomiserade studier (53, 123-125) med sammanlagt 577 patienter har visat att MMF är lika effektivt som intravenösa cyklofosamid-pulsar vid induktionsbehandling av SLE-nefrit med mindre biverkningar av form alopeci och amenorré, medan det inte fanns någon skillnad mellan behandlingarna vad gäller infektioner, leukopeni eller gastrointestinala biverkningar (122, 126). En av studierna visade dock bättre effekt av MMF och i denna studie var en majoritet av patienterna afroamerikaner (124). En efteranalys av effekten på icke-renala manifestationer i ALMS nefrit-studie visade att MMF hade likvärdig effekt som cyklofosamid intravenöst vid mukokutana och muskuloskeletala manifestationer (127). Två randomiserade kontrollerade studier som jämfört MMF med AZA som underhållsbehandling vid nefrit har utförts. Den studie som utfördes på patienter med kaukasiskt ursprung visade att MMF är ett likvärdigt alternativ till AZA vid underhållsbehandling av SLE-nefrit medan studien som utfördes på en majoritet icke-kaukasisk befolkning visade signifikant bättre underhållseffekt av MMF (51, 128). Slutligen har en randomiserad, kontrollerad öppen studie hos patienter med kaukasiskt ursprung visat att natriummykofenolat är mer effektivt än AZA för att inducera långvarig klinisk remission och förebygga skov hos patienter med aktiv icke-renal SLE (129). En longitudinell observationsstudie visade att 75% av patienterna som behandlades med MMF vid artrit kvarstod på behandling efter 5 år vilket stödjer god klinisk effekt vid denna manifestation (130).

Ciklosporin (CS)

Indikation

Ciklosporin (CS) saknar registrerad indikation för SLE, men har indikation steroidberoende nefrotiskt syndrom, aktiv RA, psoriasis och atopisk dermatit. CS kan dock i särskilda fall även ha en plats i behandlingsarsenalen vid icke-renal SLE.

Dosering

Vid icke-renal SLE används CS oftast i doser motsvarande 2–3 mg/kg kroppsvikt/dag.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna vid användning av CS utgörs av nedsatt njurfunktion, cytopenier, tremor, hirsutism, hypertoni, diarré, anorexi, illamående och kräkningar.

Verkningsmekanismer

CS består av en cyklisk polypeptid innehållande 11 aminosyror. CS hämmar utveckling av cellmedierade reaktioner och T-cellsberoende antikroppsproduktion. CS hämmar produktion och frisättning av cytokiner, inklusive IL-2, och förefaller blockera vilande lymfocyter i G0- eller tidig G1-fas i cellcykeln. CS har en specifik och reversibel verkan på lymfocyter. Till skillnad från cytostatika hämmas inte hematopoesen eller fagocytfunktionen.

Bakgrund/studier

En handfull studier har utvärderat effekten av CS och/eller säkerhet i behandlingen av icke renal SLE; två av dessa utgörs av blindade RCT, en är av prospektiv 'open label'-karaktär, och fem är kohortstudier som totalt inkluderat 319 patienter. I 'open label'-studien undersöktes effekten av CS (2,5–5 mg/kg kroppsvikt/dag) hos 16 patienter med aktiv icke-renal SLE under en genomsnittlig behandlingstid av drygt 30 månader (131). European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) score minskade signifikant ($p < 0.005$) efter 6 månader, men inte i slutet av observationstiden. De vanligaste biverkningarna utgjordes av hypertoni och försämrad njurfunktion (3/16 patienter). Sammanfattningsvis måste evidens bedömas som låg för att använda CS vid icke-renal SLE eftersom det i en av de två oblindade, icke-placebokontrollerade prövningarna som bedömt detta läkemedel, endast ingick 10 patienter (132). I den andra RCT avbröt nästan en tredjedel av alla patienter behandlingen på grund av biverkningar eller bristande effekt. CS förefaller ha en jämförbar steroidsparande effekt som AZA, men säkerhetsprofilen är mer fördelaktig med AZA (117).

CS kan utgöra ett behandlingsalternativ under graviditet, men kontinuerlig monitorering av bl.a. njurfunktion och blodtryck är viktig (133).

För behandling med CS av renal SLE hänvisas till avsnittet om nefrit.

Takrolimus (TAK)

Indikation

TAK har indikation profylax mot transplantatavstötning och saknar registrerad indikation för SLE. I vissa fall av såväl renal som icke-renal SLE kan dock TAK utgöra ett alternativ i behandlingsarsenalen.

Dosering

Vid icke-renal SLE används TAK ofta i doser motsvarande 0.05 mg/kg/dag.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna vid användning av TAK utgörs av nedsatt njurfunktion, hypertoni, tremor, huvudvärk, illamående, diarré samt cytopenier.

Verkningsmekanismer

TAK har endast delvis kända effekter på immunsystemet. Verkningsmekanismen för TAK medieras via bindning till ett cytosoliskt protein (FKBP12), vilket också svarar för den intracellulära ackumuleringen av substansen. Komplexet mellan FKBP12 och TAK binds specifikt och kompetitivt till (samt hämmar) calcineurin vilket leder till en kalciumberoende hämning av T-cellsmedierade reaktioner och hindrar därmed transkriptionen av ett antal interleukin-gener. Särskilt hämmas bildningen av cytotoxiska lymfocyter, som huvudsakligen orsakar avstötning av transplantat. TAK undertrycker aktiveringen av T-lymfocyter och T-hjälparcell-beroende proliferation av B-celler, liksom bildningen av IL-2, IL-3 och IFN- γ samt uttrycket av IL-2 receptorn.

Bakgrund/studier

Ett fåtal studier har utvärderat effekt och/eller säkerhet av TAK i behandlingen av icke-renal SLE. I en prospektiv ”open-label”-kohortstudie över 24 veckor behandlades 21 patienter olika typer av inflammatorisk systemsjukdom (varav 2 hade icke-renal SLE med måttlig aktivitet) med TAK (2–4 mg/dag). Medel-SLEDAI minskade signifikant vid 24 veckor ($p < 0.01$). I 8 fall avbröts behandlingen inom 24 veckor på grund av bristande effekt (6 fall) och biverkningar (2 fall) (134). I en retrospektiv kohortstudie undersöktes huruvida TAK (1–3 mg/dag) var effektivt för behandling av SLE-patienter utan aktiv nefrit. Medel-SLEDAI och medeldos av prednisolon minskade efter 1 år ($p < 0.05$ för båda). Fyra av de 10 patienterna fick biverkningar och 2 patienter avbröt behandlingen (135).

I en nyligen publicerad ”open-label” RCT jämfördes effekten av TAK med MMF för såväl induktions- som underhållsbehandling hos SLE-patienter med aktiv nefrit, även effekter på icke-renal SLE studerades. Viss effekt på sjukdomsaktivitet noterades för TAK initialt, men vid 1-årsuppföljningen hade endast MMF-gruppen signifikant lägre extra-renal sjukdomsaktivitet jämfört med baseline (136).

Sammanfattningsvis saknas evidens för att använda TAK vid icke-renal SLE. En relativt stor andel patienter har i studierna tvingats avbryta behandling med TAK på grund av en bristande effekt eller biverkningar.

För behandling med TAK av renal SLE hänvisas till avsnittet om nefrit.

Sirolimus (SIR)

Indikation

SIR har indikation profylax mot transplantatavstötning och saknar registrerad indikation för SLE. SIR kan dock i särskilda fall även ha en plats i behandlingsarsenalen vid icke-renal SLE.

Dosering

Dosering av SIR anpassas individuellt för att erhålla nivåer i helblod om 4–12 ng/ml (dalvärde, kromatografisk bestämning). En vanlig underhållsdos är 1–3 mg/dag.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna vid användning av SIR utgörs av hematologisk påverkan (framför allt trombocytopeni och anemi), nedsatt njurfunktion, feber, hypertoni, hypokalemi, hypofosfatemi, urinvägsinfektion, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypertriglyceridemi, buksmärtor, lymfocele, perifert ödem, artralgi, akne, diarré, smärta, förstoppning, illamående, huvudvärk, och ökat laktatdehydrogenas (LD) i blodet.

Verkningsmekanismer

SIR hämmar T-cellsaktivering inducerad av de flesta stimuli, genom att blockera både kalciumberoende och kalciumoberoende intracellulär signaltransduktion på andra sätt än för CS och TAK. SIR binder till det specifika cytosoliska proteinet FKPB12, och att komplexet SIR/FKPB12

hämmar aktivering av det så kallade mammalian Target of Rapamycin (mTOR), som är ett kinas med avgörande betydelse för cellcykelns förlopp. Hämmningen av mTOR leder till blockering av flera specifika transduktionsmekanismer. Nettoresultatet är en hämning av lymfocytaktivering.

Bakgrund/studier

Nyligen publicerades en fas-2-studie som visade lovande resultat på ffa. hud- och ledmanifestationer (137). Därutöver kan nämnas två lovande mindre studier på SLE/APS med nefrit (138) respektive autoimmun cytopeni (139). Svensk erfarenhet av SIR vid SLE utan nefrit finns (140).

Rituximab (RTX)

Indikation

RTX kan vara ett behandlingsalternativ vid svår och refraktär SLE där de största erfarenheterna idag finns vid behandling av nefrit. Behandlingen kan även övervägas vid svåra hematologiska och CNS-manifestationer, men har idag ingen plats vid mild till moderat sjukdomsbild. De idag befintliga data kring återbehandling med RTX är begränsade, men kan beaktas som ett behandlingsalternativ vid refraktära sjukdomstillstånd.

RTX har idag registrerad indikation vid RA, granulomatos med polyangit, mikroskopisk polyangit, non-Hodgkin lymfom och kronisk lymfatisk leukemi. Registrerad indikation för SLE saknas enligt FASS. Sedan 2018 finns flera RTX-biosimilarer på den svenska marknaden. För råd angående användning av dessa hänvisas till SRF:s policydokument.

Dosering

Inget standardiserat behandlingsprotokoll finns vid behandling med RTX vid SLE. Det idag mest använda protokollet är samma som RA dvs 1g x 2 givet med 2 veckors mellanrum. Så kallat ”lymfomprotokoll” där man ger RTX i en dos på 375 mg/m² en gång per vecka i 4 veckor används i vissa fall.

Kunskapsläget är ofullständigt avseende samtidig användning av cyklofosfamid eller annan DMARD, men samtidigt användande av MMF har inte visats öka biverkningsrisken (55).

Premedicinering med antihistaminer, paracetamol och steroider används oftast före infusion (se lokala PM). Patienter rekommenderas om möjligt vaccineras mot pneumokocker och influensa 4 veckor före behandlingsstart med RTX (se SRF:s riktlinjer för vaccination av patienter med inflammatoriska reumatiska sjukdomar).

Biverkningar

Infusionsrelaterade biverkningar är vanligast. Fall av reaktivering av hepatit B och JC-virusreakivering/progressiv multifokal encefalopati (PML) finns rapporterade. Annan tung immunosuppression har även kunnat visas kunna reaktivera JC-virus. Utveckling av sent uppträdande leukopeni (late onset neutropenia) har visats efter behandling vid SLE (141) och observans kring neutrofilnivåer bör beaktas under uppföljning av RTX-behandlade patienter. Antikroppsutveckling mot RTX har rapporterats i relativt hög frekvens (37%), ffa. hos yngre patienter med aktiv sjukdom och nefrit, men de eventuella kliniska konsekvenser är i övrigt okända (142, 143). Uppkomst av infusionsreaktioner och serum sickness kan vara förekomma hos antikroppspositiva individer. Samtidig behandling med högdossteroider eller cyclofosfamid har inte kunna visas minska uppkomst av antikroppsutveckling mot RTX (143).

Hypogammaglobulinemi kan uppträda efter behandling med RTX och Ig-nivåerna bör monitoreras innan återbehandling.

Verkningsmekanismer

RTX är en monoklonal antikropp riktad mot CD20 som uttrycks på olika B-cellspopulationer. Behandlingen ges intravenöst och medför att CD20-uttryckande B-celler elimineras ur cirkulationen under en varierande tidsperiod, vanligen ca 6 månader.

Bakgrund/studier

Två stora randomiserade kontrollerade studier har hittills publicerats kring effekter av RTX vid SLE. I EXPLORER-studien (55) utvärderades effekterna av RTX vid svår till medelsvår icke-renal SLE. LUNAR-studien rapporterade effekterna av RTX vid renal SLE (ISN/RPS klass III/IV) (55). Ingen av studierna kunde visa effekter av RTX jämfört med placebo (MMF i LUNAR och MMF/MTX/AZA i EXPLORER) och RTX är därför idag inte registrerat för behandling av SLE. Orsakerna till de negativa resultaten av studierna har varit föremål för debatt och kritik har riktats mot studieuppläggen med avseende på parallell terapi, uppföljningstiden och hur endpoints definierades.

I de randomiserade kontrollerade studierna har RTX använts i kombination med annan DMARD samt steroider i nedtrappande dosering. RTX har givits i en initial dos på 1g x 2 givet med 2 veckor mellanrum. Återbehandling utfördes vid 24 veckor i samma dosering. Ingen ökad säkerhetsrisk noterades vid kombination RTX med DMARD jämfört med DMARD i monoterapi (55).

Trots att de randomiserade kontrollerade studierna inte kunnat påvisa effekt vid SLE har terapin kommit till allt större användande vid refraktär SLE. Data från observationella studier och registerstudier (144-147) har kunnat påvisa gynnsam effekt.

Störst erfarenhet av RTX-terapi vid SLE gäller njurengagemang där data på mer än 400 finns publicerade och där 67-77% av patienterna uppnått komplett eller partiell respons (148). Vid hematologiska manifestationer finns data vid trombocytopeni och hemolys med goda resultat, men kontrollerade studier saknas. Begränsade observationella data finns vid NPSLE (146).

Trots avsaknad av evidens i randomiserade kontrollerade studier är RTX rekommenderat av EULAR/ERA-EDTA som behandlingsalternativ givet som monoterapi eller i kombinationsterapi med av MMF eller cyklofosfamid vid SLE-nefrit av klass III-IV samt vid klass V med nefros (1, 50).

I de amerikanska ACR-riktlinjerna för nefrit omnämns RTX som ett behandlingsalternativ vid utebliven effekt eller försämrad bild vid 6 månaders uppföljning eller vid terapivikt på både mykofenolat mofetil och cyklofosfamid (149).

Studier kring återbehandling eller underhållsbehandling med RTX utgörs idag av fallrapporter och fall-serier och har hittills inte medfört någon indikation för säkerhetsrisker.

Övriga biologiska preparat och JAK-hämmare

Av de biologiska läkemedel som finns registrerade för andra reumatiska sjukdomar har flera prövats för behandling av SLE; resultaten redovisats antingen som små öppna studier eller i form av mindre randomiserade kliniska prövningar (150, 151). Således har infliximab, tocilizumab, abatacept anakinra och sekukinumab givits till SLE-patienter, men inget av preparaten har en klinisk effekt som gör att något av läkemedlen i nuläget kan rekommenderas vid SLE annat än inom ramen för kliniska prövningar. TNF-blockad har visserligen haft en god effekt vid korttidsbehandling av SLE-nefrit, men långsiktigt har allvarliga biverkningar noterats (152). Många kliniska prövningar av både registrerade och nya biologiska preparat pågår och i framtiden kan olika subgrupper av SLE-patienter bli aktuella för nya terapier (153). Det finns nu även resultat från fas-2 prövningar med ustekinumab och baricitinib där viss effekt sågs på sjukdomsaktivitet på icke-allvarlig SLE (154, 155).

Intravenöst immunoglobulin (IvIg)

Indikation

Intravenöst immunoglobulin (IvIg) används vid immunmedierad trombocytopeni och autoimmun hemolytisk anemi samt vid svåra former av APS.

Indikation enligt FASS: Primär immuncytotrombocytopeni (ITP), hypogammaglobulinemi med infektionsbenägenhet, Kawasaki sjukdom och Guillain-Barré syndrom, multifokal motorisk neuropati.

Dosering

Vid autoimmun trombocytopeni och autoimmun hemolytisk anemi ges IvIg antingen som 1000 mg/kg intravenöst som upprepas en gång inom 3 dagar eller 400 mg/kg intravenöst dagligen under 3–5 dagar.

Biverkningar

Biverkningar är överkänslighetsreaktioner, huvudvärk, illamående, feber, trötthet och reaktioner vid infusionsstället. Reaktionerna brukar vara relaterade till dos och infusionshastighet.

Verkningsmekanismer

IvIg har föreslagits modulera B-celler på ett flertal olika sätt. Patogena autoantikroppar kan neutraliseras av anti-idiotypa antikroppar i IvIg, immunkomplex av IgG kan binda till den inhibitoriska receptorn FcγRIIB som nedreglerar den aktiverande signalen via B-cells receptorer, Fc-receptorer på fagocyter kan blockeras (156), och IvIg kan påverka B-cellernas intracellulära signalering så att ett tillstånd av reversibel anergi uppstår (157).

Bakgrund/studier

IvIg visades initialt kunna öka antalet trombocyter vid idiopatisk trombocytopen purpura. Därefter har effekt visats vid immunmedierad trombocytopeni associerad med SLE (158), autoimmun hemolytisk anemi i samband med SLE och vissa svåra former av APS. Kan ges vid graviditet och vara till fördel vid samtidig infektion.

Stamcellstransplantation

Stamcellstransplantation har provats vid svår terapiresistent SLE, men randomiserade kontrollerade studier saknas. Erfarenheter av stamcellstransplantation i Sverige är mycket begränsade, och idag finns många andra behandlingsalternativ vid svår terapi-refraktär SLE.

Verkningsmekanismerna vid autolog stamcellstransplantation tros primärt inte utgå från transplantationen i sig utan den tunga immunosuppressiva terapi som ges före som eliminerar autoreaktiva lymfocyter, sänker eller tar bort autoantikroppar och möjliggör en rekonstitution av immunsystemet (159).

Behandlingen bör utföras vid centra med erfarenhet av både stamcellstransplantation och SLE i nära samarbete mellan berörda specialister. Stamcellstransplantation bör främst övervägas främst till patienter med en ökad mortalitetsrisk från SLE, är refraktära till konventionell terapi och utföras före det att svåra organskador uppstått (160).

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID)

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) är inhibitorer av cyklooxygenas Cox-1 och Cox-2. De flesta NSAID preparat är icke selektiva COX hämmare eller har en profil med mer COX-1 hämning och några är selektiva Cox-2 hämmare med mindre påverkan på trombocyter.

Inga större kontrollerade studier där effekt specifikt studerats vid SLE har gjorts, men biverkningar är däremot mer studerat. Det finns en uppfattning att NSAID är olämpligt vid SLE, men denna grupp av läkemedel kan ha en plats vid ej allvarlig SLE där man kan få effekt på muskuloskeletala symptom och serositer. Med tanke på biverkningsprofilen generellt för NSAID med ökad risk för kardiovaskulära händelser, njurpåverkan, hypertension kan dock NSAID vid mer allvarlig SLE vara olämpligt, och just dessa möjliga biverkningar bör särskilt uppmärksammas. Ett samband mellan NSAID, särskilt ibuprofen, och aseptisk meningit vid SLE och andra autoimmuna sjukdomar är beskrivet hos ett litet antal fall (161, 162).

Bilaga A

ACR:s reviderade klassifikationskriterier för systemisk lupus erythematosus från 1982 (minst 4 kriterier krävs för diagnos)

Kriterier	Definition
1. Fjärilsexantem	Fixerat utslag (platta eller upphöjda) över kinder som tenderar att skona nasolabiala fåror
2. Diskoida utslag	Erytematöst upphöjda fläckar med vidhäftande keratos och follikulär pluggning; atrofisk ärrbildning kan förekomma vid äldre lesioner
3. Fotosensitivitet	Hudutslag på grund av ovanlig reaktion på solljus, genom patientens historia eller läkares observation
4. Munsår	Orala eller nasofaryngeala sår, oftast smärtfria, vilka observerats av läkare
5. Artrit	Icke erosiv artrit som involverar två eller flera perifera leder och som kännetecknas av ömhet, svullnad eller utgjutning
6. Serosit	a) Pleurit - övertygande historia av pleuritisk smärta eller gnidningsljud observerat vid auskultation av en läkare eller radiologiska tecken på pleural utgjutning <i>ELLER</i> b) Perikardit - dokumenterad genom EKG eller gnidningsljud eller tecken på perikardutgjutning
7. Njurinflammation	a) Ihållande proteinuri mer än 0.5 gram per dag eller mer än 3+ om kvantifiering inte utförts <i>ELLER</i> b) Avvikande urinsediment – kan vara hematuri, erythrocytocyndrar, fin- eller grovkorniga cylindrar eller en blandning
8. Neuropsykiatrisk sjukdom	a) Kramper - i avsaknad av kända läkemedel eller kända metabola rubbningar; till exempel uremi, ketoacidosis eller elektrolytrubbningar <i>ELLER</i> b) Psykos - i avsaknad av kända läkemedel eller kända metabola rubbningar, till exempel, uremi, ketoacidosis eller elektrolytrubbningar
9. Hematologisk sjukdom	a) Hemolytisk anemia – med retikulocytos <i>ELLER</i> b) Leukopeni – mindre än 4.000/mm ³ vid 2 eller fler tillfällen <i>ELLER</i> c) Lymfopeni – mindre än 1.500/mm ³ vid 2 eller fler tillfällen <i>ELLER</i> d) Trombocytopeni – mindre än 100.000/mm ³ i frånvaro av utlösande läkemedel
10. Immunologisk störning	a) Positiv LE cellspreparation <i>ELLER</i> b) Anti-DNA: antikroppar mot nativt DNA i abnormal titer <i>ELLER</i> c) Anti-Smith: förekomst av antikroppar mot Smith antigen <i>ELLER</i> d) Falskt positivt serologiskt test för syfilis i minst 6 månader och som bekräftats av Treponema pallidum immobilisering eller fluorescerande treponemal antikropps-absorptionstest
11. Antinukleära antikroppar	En onormal titer av antinukleära antikroppar mätt med immunofluorescens, eller en motsvarande metod, vid vilken punkt som helst i tiden och i frånvaro av läkemedel som är kända för att vara associerade med "droginducerad lupus"

Bilaga B

EULAR & ACR:s klassifikationskriterier för systemisk lupus erythematosus från 2019 (minst 10 poäng krävs för diagnos)*

Ingångskriterium: Positiv ANA med immunfluorescens i titer 1:80

(alternativt titer motsvarande gräns för positivt test lokalt;

immunfluorescens [HEp2-celler] rekommenderas)

Domän:	Manifestation/labfynd:	Poängvikt:	Definition:
Allmänsymptom	Feber	2	Kroppstemperatur >38.3°C
Hematologi	Leukopeni	3	Partikelkoncentration <4.000/mm ³
	Trombocytopeni	4	Partikelkoncentration <100.000/mm ³
	Hemolytisk anemi	4	Påvisad hemolys, exv. genom retikulocytos, lågt haptoglobin, stegrat bilirubin eller laktatdehydrogenas / KOMBINATION med positivt Coombs test
Neuropsykiatri	Delirium	2	Karaktäriseras av: 1) förändrad medvetandegrad eller vakenhet med nedsatt förmåga till fokus; 2) symptomutveckling över timmar till <2 dagar; 3) symtomvariationer över tid; 4) antingen 4a) akut/subakut förändring av kognition (t.ex. minnesstörning eller desorientering) eller 4b) beteendeförändring avseende humör eller affektion (t.ex. rastlöshet eller förändrad dygnsrytm)
	Psykos	3	Karaktäriseras av: 1) vanföreställningar med/utan hallucinationer samt 2) frånvaro av delirium
	Kramper	5	Primärt generaliserat anfall eller partiellt/fokal anfall
Mukokutan	Alopeci	2	icke-ärrbildande alopeci observerat av läkare alt. via fotografi
	Orala sår	2	Orala sår observerade av en läkare alt. via fotografi
	Subkutan/diskoid LE	4	Subakut kutan LE observerat av läkare eller via fotografi: Ringformad eller papulosquamous (psoriasisform) kutant utslag, vanligen utlöst av UV-ljus. Om hudbiopsi utförs måste typiska förändringar föreligga (interfas vakuolär dermatit bestående av en perivaskulär lymfohistiocytisk infiltration, ofta med mucin observerat) ELLER
	Akut kutan LE	6	Discoid LE observerat av läkare eller via fotografi: Erytematösa utbredda kutana lesioner med sekundära förändringar av atrofisk ärrbildning, dyspigmentering, ofta follikulär hyperkeratos/pluggning (skalpen), vilket leder till ärrbildning alopeci i hårbotten. Om hudbiopsi utförs måste typiska förändringar finnas (interfas vakuolär dermatit bestående av ett perivaskulärt och/eller nära lymfohistiocytiskt infiltrat. I hårbotten kan follikulära keratinproppar ses. I långvariga lesioner kan mucinutfällning förekomma)
Serosa	Serosal utgjutning	5	Radiologiskt bevis krävs (exv. ultraljud, röntgen, DT, MR) av pleural och/eller perikardiell utgjutning
	Akut perikardit	6	Minst 2 av följande: 1) perikardiell bröstsmärta (vanligtvis skarp, förvärrad vid inspiration, förbättrad genom framåtlutning, 2) Gnidningsljud vid auskultation, 3) EKG med ny utbredd ST-höjning och/eller sänkt PQ-sträcka, 4) ny eller försämrad perikardiell utgjutning vid radiologi (exv. ultraljud, röntgen, DT, MR)
Muskuloskeletal	Ledengagemang	6	Antingen: 1) synovit som involverar 2 till flera leder med svullnad eller utgjutning ELLER 2) ömhet i två till flera leder och minst 30 min morgonstelhet
Njurar	Proteinuri >0,5 gram/24h	4	Proteinuri >0,5 gram/dygn vid 24 timmars urinsamling eller motsvarande U-protein/kreatinin kvot
	Membranös nefrit eller klass II enl. ISN/RPS	8	Klass II: Mesangiell proliferativ SLE-nefrit: ren mesangiell hypercellularitet eller mesangiell matrixutvidgning med ljusmikroskopi och mesangiella immundepositioner. Ett fåtal isolerade subepiteliala- eller subendoteliala depositioner kan ses i immunfluorescens eller med elektronmikroskopi, dock ej med ljusmikroskopi Klass V: Membranös SLE-nefrit: globala eller segmentala subepiteliala immundepositioner eller morfologiska rester ses med ljusmikroskopi och via immunfluorescens och/eller elektron mikroskopi, noteras eventuellt även mesangiala avvikelser
	Proliferativ nefrit (Klass III eller IV) enl. ISN/RPS	10	Klass III: Fokal SLE-nefrit: aktiv eller inaktiv fokal, segmental eller global endokapillär eller extrakapillär glomerulonefrit som involverar <50% av alla glomeruli, typiskt med fokala subendoteliala immundepositioner, med eller utan mesangiala förändringar Klass IV: Diffus SLE-nefrit: aktiv eller inaktiv diffus, segmentell eller global endokapillär eller extrakapillär glomerulonefrit som involverar ≥50% av alla glomeruli, vanligtvis med diffusa subendoteliala immundepositioner, med eller utan mesangiala förändringar. Denna klass inkluderar de med diffusa s.k. wire loops-depositioner, men med liten eller ingen glomerulär proliferation
Fosfolipidantikroppar	aCL, aβ2GPI alt. pos LA-test	2	Antikardiolipin-antikroppar (IgA, IgG eller IgM) i medel till hög nivå motsvarande >99:e percentilen ELLER positiva anti-β2-glykoprotein-I antikroppar (IgA, IgG eller IgM) eller positivt test för Lupus antikoagulan
Komplement	Lågt C3 eller C4	3	C3 ELLER C4 under normalgräns vid analys
	Lågt C3 och C4	4	Både C3 OCH C4 under respektive normalgräns vid analys
SLE-specifika autoantikroppar	Anti-dsDNA	6	Antikroppar mot dsDNA och /eller Smith (Sm) analyserade med metod som har en ≥90% specificitet för SLE, inkluderande relevanta sjukdomskontroller
	Anti-Smith	6	

* Endast den högsta poängen inom varje domän räknas.

Bilaga C

SLICC-gruppens klassifikationskriterier för systemisk lupus erythematosus från 2012

Minst 4 kriterier (≥1 kliniskt och ≥1 immunologiskt kriterium) krävs för diagnos

ELLER

Biopsiverifierad SLE-nefrit i kombination med ANA och/eller anti-dsDNA antikroppar

Kliniska kriterier:

1. **Akut kutan lupus** (fjärilsexantem, bullös lupus, toxisk epidermal nekrolys, makulopapulös lupus, solutlöst dermatit *ELLER* subakut kutan lupus)
2. **Kronisk kutan lupus** (lokaliserad/generell DLE, hypertrofisk lupus, lupus pannikulit, mucosal lupus, LE tumidus, chillblains lupus, DLE/lichen planus overlap)
3. **Orala sår** (Gom, kind, tunga *ELLER* nasala sår)
4. **Icke ärr-bildande alopeci** (diffus tunt, fragilt hår med synliga brutna hårstrån)
5. **Synovit** (≥2 leder med svullnad/utgjutning *ELLER* ≥2 leder med ömhet och ≥30 min morgonstelhet)
6. **Serosit:** (bestående i mer än 1 dygn)
 - a) Pleurit (röntgen, UKG eller gnidningsljud)
 - b) Perikardit (UKG eller gnidningsljud)
7. **Nefrit** (24-h urin-albumin ≥0.5 g protein/24 h *ELLER* erythrocyt-cylindrar)
8. **Neurologisk påverkan:**
 - a) Kramper
 - b) Psykos
 - c) Mononeuritis multiplex
 - d) Myelit
 - e) Perifer/cranial neuropati
 - f) Akut konfusion)
9. **Hemolytisk anemi**
10. **Leukopeni** ($<4 \times 10^9$) *ELLER* **Lymfopeni** ($<1 \times 10^9$)
11. **Trombocytopeni** ($<100 \times 10^9$)

Immunologiska kriterier:

1. **ANA** i patologisk nivå enligt lokalt lab
2. **Anti-dsDNA** i patologisk nivå enligt lokalt lab (> 2 ggr nedre gräns om ELISA används)
3. **Anti-Smith** i patologisk nivå enligt lokalt lab
4. **Antifosfolipidantikroppar:**
 - a) Lupus antikoagulant
 - b) Falskt positivt test för syfilis (plasma reagin)
 - c) Medelhög till hög nivå anti-kardioplin antikroppar (IgA, IgG, IgM)
 - d) Positivt test för anti-β₂-glykoprotein I antikroppar (IgA, IgG, IgM)
5. **Lågt komplement** (C3, C4, CH50)
6. **Positivt direkt Coombs' test** (i frånvaro av hemolytisk anemi)

Bilaga D

Euro-Lupus-protokollet (163)

Kortikosteroider:

Dag 1–3: 500–750 mg Solumedrol iv dagligen i tre dagar

Vecka 1–4: prednisolon 0,5 mg/kg

Därefter nedtrappning med 2,5 mg prednisolon varannan vecka till kvarstående prednisolondoser om 5–7,5 mg/dag i 30 månader

Samt

Cyklofosamid

Vecka 1–12: 500 mg iv varannan vecka (totaldos 3 g).

Därefter AZA 2 mg/kg med start 2 veckor efter senaste cyklofosamid dos fram till 30 månaders sedan start av behandlingsprotokollet.

ELLER

NIH-protokollet (hög-dos cyklofosamid) (164)

Cyklofosamid 0,5 g/m² 1g/månad i 6 månader

Därefter 0,5 g/m² var tredje månad i 2 år

Referenser

EMA:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human_med_001466.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d12

NICE:

<http://www.nice.org.uk/resource/GID-TAG273/html/c/systemic-lupus-erythematosus-active--belimumab-evaluation-report?id=273ooxxwbxxhd7gik43avggdqu>

1. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(11):1771-82.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1982;25(11):1271-7.
3. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(9):1725.
4. 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 and rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.
5. 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.
6. Fries JF, Holman HR. Systemic lupus erythematosus: a clinical analysis. *Major problems in internal medicine*. 1975;6:v-199.
7. Ighe A, Dahlstrom O, Skogh T, Sjowall C. Application of the 2012 systemic lupus international collaborating clinics classification criteria on a Regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):3.
8. 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(6):778-82.
9. Nived O, Jonsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(7):1398-400.
10. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(2):93-6.
11. Morand EF, Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2017;31(3):342-50.
12. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahan AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9430):263-9.
13. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):958-67.
14. Alarcon GS, Roseman JM, McGwin G, Jr., Uribe A, Bastian HM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XX. Damage as a predictor of further damage. *Rheumatology*. 2004;43(2):202-5.
15. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the

- Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(9):1706-13.
16. Keeling SO, Alabdurubalnabi Z, Avina-Zubieta A, Barr S, Bergeron L, Bernatsky S, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the Assessment and Monitoring of Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2018;45(10):1426-39.
 17. Gustafsson JT, Svenungsson E. Definitions of and contributions to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2014;47(2):67-76.
 18. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):476-85.
 19. Wadstrom H, Arkema EV, Sjowall C, Askling J, Simard JF. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study. *Rheumatology*. 2017;56(4):613-9.
 20. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(3):363-9.
 21. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(2):288-91.
 22. Lahita T, Buyon, Koike. *Systemic lupus erythematosus*, 5th edition. 2010.
 23. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus*. 2014;23(3):225-35.
 24. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova 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 and rheumatism*. 2011;63(12):3918-30.
 25. Manzi S, Sanchez-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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(11):1833-8.
 26. Gronhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *The British journal of dermatology*. 2011;164(6):1335-41.
 27. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:14-9.
 28. Merola JF, Nyberg F, Furukawa F, Goodfield MJ, Hasegawa M, Marinovic B, et al. Redefining cutaneous lupus erythematosus: a proposed international consensus approach and results of a preliminary questionnaire. *Lupus science & medicine*. 2015;2(1):e000085.
 29. Bein D, Kuehn E, Meuth AM, Amler S, Haust M, Nyberg F, et al. Evaluation of disease activity and damage in different subtypes of cutaneous lupus erythematosus using the CLASI. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(6):652-9.
 30. Szczech J, Samotij D, Werth VP, Reich A. Trigger factors of cutaneous lupus erythematosus: a review of current literature. *Lupus*. 2017;26(8):791-807.
 31. Gronhagen 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. *The British journal of dermatology*. 2012;167(2):296-305.
 32. Jager 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.
 33. Gomard-Mennesson E, Ruivard M, Koenig M, Woods A, Magy N, Ninet J, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus*. 2006;15(4):223-31.

34. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitaine 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.
35. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *The New England journal of medicine.* 1991;325(6):393-7.
36. Yavuz S, Cansu DU, Nikolopoulos D, Crisafulli F, Antunes AM, Adamichou C, et al. Lymphopenia as a risk factor for neurologic involvement and organ damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: A multi-center observational study. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2020;50(6):1387-93.
37. Provan D, Arnold DM, Bussel 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.
38. Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *Journal of internal medicine.* 2009;266(5):484-91.
39. Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, Viallard JF, Godeau B, Pabinger I, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials. *European journal of haematology.* 2013;91(5):423-36.
40. Guitton Z, Terriou L, Lega JC, Nove-Josserand R, Hie M, Amoura Z, et al. Risk of thrombosis with anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus treated with thrombopoietin-receptor agonists. *Rheumatology.* 2018;57(8):1432-8.
41. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best practice & research Clinical rheumatology.* 2009;23(4):469-80.
42. Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP, Jr. A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 1990;20(1):48-56.
43. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 1994;24(2):114-23.
44. Wang CR, Liu MF, Weng CT, Lin WC, Li WT, Tsai HW. Systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage: a single-centre experience in Han Chinese patients. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(5):392-9.
45. Keane MP, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax.* 2000;55(2):159-66.
46. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2004;15(2):241-50.
47. Austin HA, 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *The American journal of medicine.* 1983;75(3):382-91.
48. Banfi G, Bertani T, Boeri V, Faraggiana T, Mazzucco G, Monga G, et al. Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 1991;18(2):240-8.
49. Tektonidou MG, Sotgiu F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis and rheumatism.* 2004;50(8):2569-79.
50. 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. *Annals of the rheumatic diseases.* 2020;79(6):713-23.

51. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(12):2083-9.
52. 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 and rheumatism*. 2002;46(8):2121-31.
53. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(5):1103-12.
54. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *The New England journal of medicine*. 2020;383(12):1117-28.
55. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(4):1215-26.
56. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):30-6.
57. 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. *Annals of internal medicine*. 2015;162(1):18-26.
58. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(6):830-9.
59. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus science & medicine*. 2015;2(1):e000123.
60. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus science & medicine*. 2014;1(1):e000018.
61. Parodis I, Adamichou C, Aydin S, Gomez A, Demoulin N, Weinmann-Menke J, et al. Per-protocol repeat kidney biopsy portends relapse and long-term outcome in incident cases of proliferative lupus nephritis. *Rheumatology*. 2020;59(11):3424-34.
62. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response C. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(2):421-32.
63. Gordon C, Jayne D, Pusey C, Adu D, Amoura Z, Aringer M, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus*. 2009;18(3):257-63.
64. Goral S, Ynares C, Shappell SB, Snyder S, Feurer ID, Kazancioglu R, et al. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: it is not rare. *Transplantation*. 2003;75(5):651-6.
65. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(4):599-608.
66. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Vlachoyiannopoulos PG, Dalakas MC, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PloS one*. 2013;8(2):e55843.
67. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(1):265-73.

68. Zirkzee EJ, Huizinga TW, Bollen EL, van Buchem MA, Middelkoop HA, van der Wee NJ, et al. Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus*. 2014;23(1):31-8.
69. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(12):2074-82.
70. Hanly JG, Su L, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, Thompson K. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(7):1449-59.
71. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-89.
72. Steup-Beekman GM, Zirkzee EJ, Cohen D, Gahrman BM, Emmer BJ, Steens SC, et al. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: epidemiology and radiology pointing to an immune-mediated cause. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72 Suppl 2:ii76-9.
73. Sarbu N, Bargallo N, Cervera R. Advanced and Conventional Magnetic Resonance Imaging in Neuropsychiatric Lupus. *F1000Research*. 2015;4:162.
74. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szykiewicz M, Forte GM, Gornall HL, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *American journal of medical genetics Part A*. 2015;167A(2):296-312.
75. Papachristos DA, Oon S, Hanly JG, Nikpour M. Management of inflammatory neurologic and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2021;51(1):49-71.
76. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limon JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(4):620-5.
77. Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, Marques AO, Rua-Figueroa I, Fernandez-Nebro A, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;44(2):175-85.
78. Tang KT, Lin CH, Chen HH, Chen YH, Chen DY. Suicidal drug overdose in patients with systemic lupus erythematosus, a nationwide population-based case-control study. *Lupus*. 2016;25(2):199-203.
79. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(2):295-306.
80. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827-32.
81. Vikerfors A, Johansson AB, Gustafsson JT, Jonsen A, Leonard D, Zickert A, et al. Clinical manifestations and anti-phospholipid antibodies in 712 patients with systemic lupus erythematosus: evaluation of two diagnostic assays. *Rheumatology*. 2013;52(3):501-9.
82. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118(17):4714-8.
83. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):525 e1- e12.

84. Cervera R, Rodriguez-Pinto I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G, Rosario C, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):699-707.
85. Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwege V, Bruntz JF, Bode-Dotto E, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation.* 2011;124(2):215-24.
86. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the rheumatic diseases.* 2019;78(10):1296-304.
87. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases.* 2010;69(1):20-8.
88. Arnaud L, Mathian A, Devilliers H, Ruffatti A, Tektonidou M, Forastiero R, et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev.* 2015;14(3):192-200.
89. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-71.
90. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomo A, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Annals of internal medicine.* 2019;171(10):685-94.
91. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):1011-21.
92. Rodriguez-Pinto I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. *Best practice & research Clinical rheumatology.* 2016;30(2):239-49.
93. Ruffatti A, Cerutti A, Favaro M, Del Ross T, Calligaro A, Hoxha A, et al. Plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and bethametasone - a combined protocol to treat autoimmune congenital heart block: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(4):706-13.
94. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomo A, et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Annals of internal medicine.* 2019.
95. Wang CR, Liu MF. Rituximab usage in systemic lupus erythematosus-associated antiphospholipid syndrome: A single-center experience. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2016;46(1):102-8.
96. Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, Nakamura H, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2019;58(6):969-74.
97. Costantine MM. Pravastatin to prevent obstetrical complications in women with antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2016;126(8):2792-4.
98. Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Leroux G, Marra D, et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best practice & research Clinical rheumatology.* 2013;27(3):329-40.
99. Carlsson H, Hjorton K, Abujrais S, Ronnblom L, Akerfeldt T, Kultima K. Measurement of hydroxychloroquine in blood from SLE patients using LC-HRMS-evaluation of whole blood, plasma, and serum as sample matrices. *Arthritis research & therapy.* 2020;22(1):125.
100. Akhavan PS, Su J, Lou W, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology.* 2013;40(6):831-41.

101. Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(2):118-23.
102. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, Lliso G, Khamashta MA, Cuadrado MJ. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015.
103. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibanez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(9):1955-9.
104. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Iikuni N, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus science & medicine*. 2015;2(1):e000066.
105. Kapoor TM, Mahadeshwar P, Nguyen S, Li J, Kapoor S, Bathon J, et al. Low prevalence of Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: review of a clinical data warehouse. *Lupus*. 2017;26(14):1473-82.
106. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(5):644-9.
107. Pope J, Jerome D, Fenlon D, Krizova A, Ouimet J. Frequency of adverse drug reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(3):480-4.
108. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(12):1905-13.
109. Gourley MF, Austin HA, 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1996;125(7):549-57.
110. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Annals of internal medicine*. 2001;135(4):248-57.
111. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(11):3623-32.
112. Walsh M, Jayne D, Moist L, Tonelli M, Pannu N, Manns B. Practice pattern variation in oral glucocorticoid therapy after the induction of response in proliferative lupus nephritis. *Lupus*. 2010;19(5):628-33.
113. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(8):1280-6.
114. Simard JF, Rossides M, Gunnarsson I, Svenungsson E, Arkema EV. Infection hospitalisation in systemic lupus in Sweden. *Lupus science & medicine*. 2021;8(1).
115. Hahn BH, Kantor OS, Osterland CK. Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus. Report of a prospective controlled trial in 24 patients. *Annals of internal medicine*. 1975;83(5):597-605.
116. Oelzner P, Abendroth K, Hein G, Stein G. Predictors of flares and long-term outcome of systemic lupus erythematosus during combined treatment with azathioprine and low-dose prednisolone. *Rheumatology international*. 1996;16(4):133-9.
117. Griffiths B, Emery P, Ryan V, Isenberg D, Akil M, Thompson R, et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology*. 2010;49(4):723-32.

118. Parodis I, Vital EM, Hassan SU, Jönsen A, Bengtsson AA, Eriksson P, et al. De novo lupus nephritis during treatment with belimumab. *Rheumatology*. 2020 (in press).
119. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(7):2328-37.
120. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Annals of internal medicine*. 1993;119(5):366-9.
121. Blumenfeld Z, Mischari O, Schultz N, Boulman N, Balbir-Gurman A. Gonadotropin releasing hormone agonists may minimize cyclophosphamide associated gonadotoxicity in SLE and autoimmune diseases. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;41(3):346-52.
122. Zahr N, Arnaud L, Marquet P, Haroche J, Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, et al. Mycophenolic acid area under the curve correlates with disease activity in lupus patients treated with mycophenolate mofetil. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(7):2047-54.
123. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000;343(16):1156-62.
124. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(21):2219-28.
125. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology*. 2005;10(5):504-10.
126. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(1):69-78.
127. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA, et al. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(1):211-21.
128. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(20):1886-95.
129. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, Vidal X, Mitjavila F, Castro Salomo A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(9):1575-82.
130. Olivieri G, Ceccarelli F, Natalucci F, Pirone C, Orefice V, Pacucci VA, et al. Five-years drug survival of mycophenolate mofetil therapy in patients with systemic lupus erythematosus: Comparison between renal and non-renal involvement. *Joint Bone Spine*. 2021;88(6):105246.
131. Manger K, Kalden JR, Manger B. Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *British journal of rheumatology*. 1996;35(7):669-75.
132. Tokuda M, Kurata N, Mizoguchi A, Inoh M, Seto K, Kinashi M, et al. Effect of low-dose cyclosporin A on systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis and rheumatism*. 1994;37(4):551-8.
133. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, Moritz M, Keller M, Smith B, et al. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug safety*. 2013;36(5):279-94.
134. Yoon KH. Efficacy and cytokine modulating effects of tacrolimus in systemic lupus erythematosus: a review. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2010;2010:686480.

135. Kusunoki Y, Tanaka N, Kaneko K, Yamamoto T, Endo H, Kawai S. Tacrolimus therapy for systemic lupus erythematosus without renal involvement: a preliminary retrospective study. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2009;19(6):616-21.
136. Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, Ngamjanyaporn P, Kasitanont N, Chawanasuntorapoj R, et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. *Lupus*. 2017;961203317739131.
137. Lai ZW, Kelly R, Winans T, Marchena I, Shadakshari A, Yu J, et al. Sirolimus in patients with clinically active systemic lupus erythematosus resistant to, or intolerant of, conventional medications: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1186-96.
138. Canaud G, Bienaime F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noel LH, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *The New England journal of medicine*. 2014;371(4):303-12.
139. Bride KL, Vincent T, Smith-Whitley K, Lambert MP, Blessing JJ, Seif AE, et al. Sirolimus is effective in relapsed/refractory autoimmune cytopenias: results of a prospective multi-institutional trial. *Blood*. 2016;127(1):17-28.
140. Eriksson P, Wallin P, Sjowall C. Clinical Experience of Sirolimus Regarding Efficacy and Safety in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Pharmacol*. 2019;10:82.
141. Parodis I, Soder F, Faustini F, Kasza Z, Samuelsson I, Zickert A, et al. Rituximab-mediated late-onset neutropenia in systemic lupus erythematosus - distinct roles of BAFF and APRIL. *Lupus*. 2018;27(9):1470-8.
142. Wincup C, Menon M, Smith E, Schwartz A, Isenberg D, Jury EC, et al. Presence of anti-rituximab antibodies predicts infusion-related reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(8):1140-2.
143. Faustini F, Dunn N, Kharlamova N, Ryner M, Bruchfeld A, Malmstrom V, et al. First exposure to rituximab is associated to high rate of anti-drug antibodies in systemic lupus erythematosus but not in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis research & therapy*. 2021;23(1):211.
144. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martinez-Berriotxo A, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev*. 2012;11(5):357-64.
145. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(8):2458-66.
146. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, Callejas JL, Martinez-Berriotxo A, Pallares L, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):468-76.
147. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, Ceccarelli F, Conti F, De Vita S, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):449-56.
148. Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis--where do we stand? *Lupus*. 2013;22(4):381-9.
149. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research*. 2012;64(6):797-808.
150. Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, Kuhl AA, Rubbert-Roth A, Lorenz HM, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(7):1474-8.
151. Walhelm T, Gunnarsson I, Heijke R, Leonard D, Trysberg E, Eriksson P, et al. Clinical Experience of Proteasome Inhibitor Bortezomib Regarding Efficacy and Safety in Severe Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study. *Front Immunol*. 2021;12:756941.
152. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, Graninger WB, Voll RE, Rath E, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology*. 2009;48(11):1451-4.

153. Bengtsson AA, Ronnblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *Journal of internal medicine*. 2017;281(1):52-64.
154. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10143):222-31.
155. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Wagner CL, Lipsky P, Touma Z, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*. 2018;392(10155):1330-9.
156. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nature reviews Immunology*. 2013;13(3):176-89.
157. Seite JF, Goutsmedt C, Youinou P, Pers JO, Hillion S. Intravenous immunoglobulin induces a functional silencing program similar to anergy in human B cells. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(1):181-8 e1-9.
158. Maier WP, Gordon DS, Howard RF, Saleh MN, Miller SB, Lieberman JD, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(8):1233-9.
159. Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A, Kohler S, et al. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood*. 2009;113(1):214-23.
160. Illei GG, Cervera R, Burt RK, Doria A, Hiepe F, Jayne D, et al. Current state and future directions of autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(12):2071-4.
161. Agus B, Nelson J, Kramer N, Mahal SS, Rosenstein ED. Acute central nervous system symptoms caused by ibuprofen in connective tissue disease. *The Journal of rheumatology*. 1990;17(8):1094-6.
162. Rodriguez SC, Olguin AM, Miralles CP, Viladrich PF. Characteristics of meningitis caused by Ibuprofen: report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature. *Medicine*. 2006;85(4):214-20.
163. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danielli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(12):3934-40.
164. 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. *The New England journal of medicine*. 1986;314(10):614-9.