

SYSTEMISK LUPUS ERYTHEMATOSUS: KLINISK RETNINGSLINJE FOR UDREDNING OG BEHANDLING.

DANSK REUMATOLOGISK SELSKAB, 2014.

Indhold

Afgrænsning	1
Ætiologi.....	3
Patogenese	3
Diagnose	3
Prognostiske faktorer	5
Behandling.....	5
Kontrol og vurdering af behandlingseffekt	8
SLE og graviditet	9
Klinisk database	11
Referencer	13

Afgrænsning

Definition

Systemisk lupus erythematosus (SLE eller lupus) er en kronisk inflammatorisk sygdom af ukendt årsag, der kan påvirke hud, led, nyrer, lunger, nervesystem, serøse membraner, og/eller andre organer i kroppen. Autoimmunt betingede immunologiske abnormiteter, især produktion af en række antinukleære autoantistoffer, er et andet fremtrædende træk af sygdommen.

SLE rammer fortrinsvist kvinder (90%) i den fødedygtige alder (median alder ved første symptom 32 år). Årlig incidens og prævalens i Danmark er henholdsvis omtrent 2,0 og 30 per 100.000 (1).

Klassifikation

Internationale klassifikationskriterier

Der foreligger to internationalt accepterede klassifikationskriterier (2-4), hvor det sidst tilkomne kriteriesæt fra 2012 reflekterer både den kliniske og serologisk bredde i tilstanden.

Klassifikationskriterier: systemisk lupus erythematosus. 1997 opdatering af 1982 ACR kriterier (3)

1. Sommerfugleerythem
2. Diskoid lupus
3. Fotosensitivitet
4. Orale ulcera
5. Nonerosiv arthritis
6. Pleuritis eller pericarditis
7. Renal involvering
8. Neurologisk involvering
9. Hæmatologisk involvering
10. Immunologisk involvering
11. Positivt antinukleært antistof

Regler

Mindst 4 delkriterier skal være opfyldt over tid

Klassifikationskriterier: systemisk lupus erythematosus. SLICC 2012 (4)

Kliniske kriterier

- | | |
|------------------------------|---|
| 1. Akut kutan lupus | Fx sommerfugleeksanthem, lysoverfølsomhed, subakut LE |
| 2. Kronisk kutan lupus | Fx diskoid lupus, lupus panniculitis, pernio |
| 3. Sår i mundhule eller næse | Slimhindsår i gane, tunge, kind eller næsen |
| 4. Diffus alopeci | Diffus udtyndning uden ardannelser |
| 5. Synovitis | ≥ 2 hævede eller ømme led + morgenstivhed i ≥ 30 minutter |
| 6. Serositis | Pleuritis, perikarditis |
| 7. Nefropati | Døgnproteinuri ≥ 500 mg eller erythrocyt cylindre i urinsediment |
| 8. Neurologisk | Kramper, psykoser, myelitis, akut encefalopati, perifer neuropati |
| 9. Hæmolytisk anæmi | |
| 10. Leukopeni | < 4,0 x 10 ⁹ /l eller lymfopeni < 1,0 x 10 ⁹ /l |
| 11. Trombopeni | < 100 x 10 ⁹ /l |

Immunologiske kriterier

- | | |
|--|---|
| 1. Antinukleære antistoffer | |
| 2. Anti-dsDNA antistof | > øvre referencegrænse (ved ELISA dog x 2 over) |
| 3. Anti-Sm antistof | |
| 4. Antifosfolipid antistof | Lupus antikoagulans, falsk positiv syfilis test, antikardiolipin antistof (≥ medium titer IgG, IgM, IgA) eller anti-β ₂ -glykoprotein I antistof (IgG, IgM, IgA) |
| 5. Hypokomplementæmi | Nedsat C3, C4 eller total hæmolytisk komplement (CH50) |
| 6. Direkte antiglobulin test positivitet | Direkte antiglobulin test (tidligere Coombs' test), uden samtidig hæmolyse |

Regler

Mindst 4 delkriterier skal være opfyldt over tid, mindst et klinisk og mindst et immunologisk
Eller

Histologisk påvisning af lupusnefrit og forekomst af ANA eller anti-dsDNA antistof jvf. ovenstående

WHO ICD-10 kodning

SLE kodes med følgende

DM321	ved involvering af organsystemer
DM328	andre former
DM329	uden specifikation

Relevante bidiagnoser kan være

DN085	Glomerulonefropati ved bindevævssygdom klassificeret andetsteds
DG635	Polyneuropati ved bindevævssygdom klassificeret andetsteds
DD688	Antifosfolipidsyndrom
DF099	Organisk eller symptomatisk sindslidelse eller personlighedsforstyrrelse uden specifikation
DO99.8	Anden sygdom som komplicerer svangerskab, fødsel eller barselsperiode

Ætiologi

Ukendt ætiologi, dog kan visse lægemidler provokere en medikamentelt betinget lupus (DM320).

Patogenese

Autoimmun patogenese som synes at basere sig på både genetiske, hormonelle og eksogene faktorer. Defekt *clearing* af apoptotisk cellekernemateriale formodes at føre til nedbrydning af immuntolerans og udvikling af de for sygdommen karakteristiske autoantistoffer, som kan indgå i immunkompleksdannelse. Disse immunkomplekser vil i cirkulationen og ved aflejring kunne aktivere komplementsystemet, som dermed effektuerer den lokale organskade. Efterfølgende vil andre kroniske inflammatoriske følgereaktioner bidrage til udvikling af den samlede organskade. Antifosfolipidantistoffer kan gennem indvirkning på koagulationssystemet føre til trombedannelse (5,6).

Diagnose

Systemsygdom involverende multiple væv og organer (multisystemsygdom involverende flere af følgende organsystemer: hud, led, nyre, serøse hinder, blod, lunger, CNS) ledsaget af autoantistoffer. For praktiske formål kan der i vid udstrækning henvises til de anførte klassifikationskriterier. I visse tilfælde kan den kliniske mistanke om SLE dog være til stede uden opfyldelse af klassifikationskriterierne. I sådanne tilfælde skal de enkelte kliniske manifestationer afføde behandlingsindikation og ikke de immunologiske alene. Supplerende til kriterierne kan anføres følgende (7):

Symptomer og kliniske fund

Patienterne kan have almensymptomer i form af træthed, feber, vægttab (nedsat appetit, bivirkninger) og vægtøgning (renale ødemer, prednisolon).

Kumulativt omfatter de mere specifikke manifestationer ledsmerter hos > 90%, med artrit hos ca. 66%, mucokutane manifestationer hos ca. 66%, nyreinvolvering hos godt 33%, serosit hos knap 40%, og hæmatologiske manifestationer hos ca. 66%, herunder hæmolyse hos ca. 10%.

Man skal være opmærksom på at pludselige ændringer i symptomatologi kan skyldes infektioner eller tromboser, især for sidstnævnte blandt patienter med reproducerbare antifosfolipidantistoffer (lupus antikoagulans, antikardiolipin antistoffer og anti-beta2-glykoprotein antistoffer (IgG/IgM)), som dermed har et antifosfolipidantistofsyndrom (APS).

Generelt gælder for de kliniske fund som skal understøtte diagnosen, at de skal være så velunderbyggede som muligt, gerne med supplerende vurderinger fra relevante speciallæger, hvilket især kan være nyttigt ved kutane manifestationer.

Ifølge Specialeplan for intern medicin : reumatologi bør

- Alle nydiagnosticerede patienter konfereres med højt specialiseret enhed.
- Patienter med sygdomsaktivitet som fx glomerulonefritis overvåges i højt specialiseret regi. Der er, når den kliniske tilstand tillader det, mulighed for patientovervågning "shared-care" via tæt samarbejde højt specialiseret funktion og regions-/hovedfunktion.
- Patienter med begrænset sygdomsaktivitet (hududslæt, serositis eller arthritis) eller patienter med langvarig stabil tilstand med fx kronisk nefropati kan varetages i regionsfunktion.

Parakliniske fund

Forekomst af ANA er næsten et obligat fund ved SLE (>98%), men kan være negativ i tilfælde hvor serologien er båret af antifosfolipid antistoffer eller SSA/SSB. Positiv anti-dsDNA ses blandt ca. 80% og 40% har forekomst af antifosfolipidantistoffer. Falsk negative og falsk positive resultater kan også ses. For at udelukke fund af falsk positive antifosfolipidantistoffer bør prøven gentages efter 6 uger. Ved negativ ANA og positiv anti-dsDNA på basis af ELISA, bør serologien konfirmeres ved hjælp af immunfluorescens teknikker. Supplerende til de allerede nævnte serologiske tests i klassifikationskriterierne bør anti-SSA/SSB, anti-U1RNP også undersøges mindst én gang. Bestemmelse af IgA antifosfolipidantistoffer er ikke udbredt i Danmark og tilfører ikke en væsentlig yderligere diagnostisk gevinst.

Altid særlig opmærksomhed på undersøgelse af urinen ved mistanke om SLE, initialt med urinstix. Nyrebiopsi bør foretages hos SLE patienter med tegn på nefropati jævnført klassifikationskriterierne.

Få kendte arvelige faktorer er beskrevet ved SLE, herunder C1q mangel og Trex1-mangel. Ved mistanke om dette (familiært ophobede tilfælde) bør udredning foregå på højt specialiserede afdelinger i samarbejde med genetikere.

Differentialdiagnoser

Sygdommens heterogene udtryk taget i betragtning åbner mulighed for mange differentialdiagnoser. Selvom der altid bør foreligge mindst ét serologisk kriterium for diagnosen skal falsk positive serologiske svar have in mente når det kliniske sygdomsbillede er ukarakteristisk.

Prognostiske faktorer

Trods immunosuppressiv terapi er mortaliteten blandt SLE patienter højere end forventet, hvilket i særlig grad synes at være drevet af en øget kardiovaskulær mortalitet, som er særlig udtalt blandt SLE patienter med nyreinvolvering. Aktivitet i SLE øger risikoen for efterfølgende organskade, som i sig selv også er associeret til yderligere udvikling af organskade bedømt ved SLICC *damage index* (se nedenfor).

Kumuleret organskade knytter sig i de tidlige faser af SLE til grundsygdommens manifestationer, hvorimod der i de senere faser af sygdommen også ses steroidbetingede skader som osteoporose, knogleinfarkter og katarakt. SLE patienter har også en øget cancerisiko, særligt i forhold til virus-associerede cancere. Hvorvidt dette skyldes grundsygdommen eller behandling er uvist.

Specifikt er involvering af nyrer, hjerte, lunger og CNS forbundet med en dårligere prognose. Dertil kommer komplicerende tromboser hvor prognosen er knyttet til målorganet for trombosen.

Behandling

Overordnede principper for behandling af SLE indebærer

1. at denne sker på baggrund af en fælles beslutning mellem den informerede patient og den behandlende læge,
2. at behandlingens mål er at sikre langtidsoverlevelse, forebygge organskader, og optimere den sundhedsrelaterede livskvalitet ved at kontrollere sygdomsaktivitet og minimere komorbiditeter og behandlingsbivirkninger,
3. en forståelse af sygdommens kompleksitet, som kan kræve en multidisciplinær indsats,
4. at SLE patienter skal følges op på lang sigt med henblik på løbende vurdering/justering af behandlingen.

Nærmere rekommandationer er beskrevet i en europæisk konsensus om treat-to-target (8) og EULAR konsensus om behandling af SLE generelt (9) og af lupusnefrit (10).

Medikamentel

Tablet

- Hydroxyklorokin – anvendes til alle, inklusive gravide.
- Prednisolon anvendes ved alvorligere organmanifestationer, hvor hurtig immunosuppression er nødvendig. Udtrapning bør altid forsøges, eventuelt under dække af DMARD.
- Azathioprin – anvendes som langtidsvirkende immundæmpende behandling i steroidbesparende øjemed.

- Methotrexat – anvendes som langtidsvirkende immundæmpende behandling i steroidbesparende øjemed.
- Mycophenolat mofetil – initial- og vedligeholdelsesbehandling ved lupusnephritis samt ved anden betydende sygdomsaktivitet.
- Andre immunosuppressiva som cyclosporin og tacrolimus kan anvendes i særlige tilfælde f.eks. graviditet
- Acetylsalicylsyre – fx ved relevante patienter med APS.
- Marevan – ved trombo-embolisk sygdom inklusive APS.

Understøttende behandling:

- Bisphosphonat og kalk med vitamin D – ved osteopeni/osteoporose
- D-vitamin – som profylakse og ved mangeltilstand
- ACE inhibitorer/AT II antagonist – antihypertensiva og reduktion af proteinuri
- Statiner – ved dyslipidæmi

Infusion

Bør fortrinsvist gives til patienter med kompliceret sygdom hjemhørende i højt specialiseret afdeling.

- Cyclophosphamid pulsbehandling kan gives som induktionsbehandling ved truende organinvolvering eller livstruende sygdom.
- Methylprednisolon pulsbehandling forbeholdes til truende organinvolvering eller livstruende sygdom.
- Rituximab – endnu ikke indregistreret til behandling af SLE og bør derfor kun anvendes i særlige tilfælde.
- Belimumab – bør kun anvendes i særlige tilfælde og forudsætter både klinisk og serologisk aktivitet.

Injektion

- Depotsteroid i.m. kan overvejes ved mindre opblussen af SLE, men forudsætter opfølgning.
- Heparinanaloger – ved antifosfolipidantistofsyndrom og graviditet, samt operative indgreb med høj tromboembolisk risiko.

Non-medikamentel

Træningsterapi, herunder fysioterapi

Konditionstræning bør tilskyndes under hensyntagen til særlige organmanifestationer.

Fysioterapi og ergoterapi bør rettes mod særlige organmanifestationer typisk kroniske artritter og tenosynovitter.

Kirurgi

Reumakirurgi kun i særlige tilfælde. Bør vurderes i højt specialiseret regi.

Andre former for behandling

Solprofylakse anbefales generelt dels på grund af grundsygdommen og behandling med hydroxyklorokin.

Rygestop bør tilbydes alle rygere.

Information

En central del af behandlingen af SLE omfatter information om sygdommen, forløb og behandling. Særlig opmærksomhed på patientens forståelse af information ved kognitive forstyrrelser. Øget forståelse af sygdommen og nødvendigheden af behandlingen formodes at kunne øge compliance og dermed langtidsprognosen.

Kontrol og vurdering af behandlingseffekt

Hyppighed og indhold af kontrol afhængig af organinvolvering, aktivitet og behandling, typisk enten under indlæggelse eller ambulant på månedlig basis i remissionsfasen strækkende sig til hver 3.-4. måned ved remission og til hver 6-12. måned i faser, hvor der er helt ro i sygdommen og ingen komplikationer. En årlig status bør gøres på højt specialiseret afdeling mhp. optimering af behandling, vurdering af permanent organskade og komorbiditet.

Symptomer

Symptomer som kan være nyttige at være særligt opmærksom på omfatter træthed, ledsmerter, hudforandringer, slimhindeulcera, diffust hårtab, hjerte/lunge-symptomer og tegn på infektioner. I modsætning til f.eks. reumatoid arthritis anvendes patientscoringsystemer ikke rutinemæssigt.

Kliniske fund

Almindelig klinisk undersøgelse afhængig af symptomatologi og organmanifestationer. Husk dog altid BT og inspektion af mundslimhinde.

Parakliniske undersøgelser

Parakliniske undersøgelser afhængig af symptomatologi, organmanifestationer og medikamentel behandling.

Emne	Ved debut	Ved ambulant kontrol
hæmoglobin, leukocytal, differentialtælling, trombocytal, kreatinin, albumin, ALAT og CRP	X	X
u-protein + u-mikroskopi alternativt u-stix + u-albumin/creatinin	X	X
ANA, anti-RNP, anti-Sm, SSA/SSB antistof, direkte antiglobulin test	X	
Anti-dsDNA	X	X
Lupus antikoagulans, cardiolipin antistof, beta2-glykoprotein I antistof	X	
Komplement C3, C4	X	X
EKG	X	
RTG thorax	X	

SLE og graviditet

Alle gravide med SLE følges ambulant i højt specialiseret afdeling i tæt samarbejde med obstetrisk specialafdeling og efter behov andre specialer (fx koagulationslaboratorium, kardiologisk specialafdeling, nefrologisk specialafdeling)

Høj-risiko gruppe er SLE patienter med tidligere kompliceret graviditet (vigtigst), nylig væsentlig opblussen af aktivitet i SLE, samt SLE med organinvolvering (primært nyrer, hjerte, hjerne og lunger), forekomst af anti-SSA/SSB, tidligere barn med neonatal lupus samt ved antifosfolipidsyndrom.

Behandling og kontrol af SLE i forhold til graviditet kan opdeles efter graviditetens forskellige faser (11):

Prækonceptionelt

Rådgivning

I reumatologisk og eventuelt obstetrisk regi.

Justering af medicinsk behandling forenelig med graviditet, som holder SLE i ro.

Anbefale konception i inaktiv sygdomsfase (min. 6 mdr).

Oplyse om risiko for opblussen af SLE, abort/dødfødsel, præeklampsi, intrauterin vækstretardering og hjerteblok.

Specielle laboratorieundersøgelser:

Se nedenfor

Behandling

- Immunosuppressiva inklusive biologiske farmaka seponeres om muligt mindst 6 mdr før konception (azathioprin, cyclosporin og tacrolimus er acceptable).
- Hydroxyklorokin fastholdes.
- Binyrebarkhormon: prednisolon helst < 7.5 mg/dg (max 20 mg/dg).
- Antihypertensiv behandling omlægges til methyldopa, nifedipin eller labetalol.
- Antikoagulation: warfarin omlægges inden uge 6 til lavmolekylært heparin-analog i terapeutisk dosis.
- Supplement kalk med vitamin D indtil ophør med laktation
- Lavdosis ASA ved APA, eller andre koagulopater.
- Smertestillende: NSAID undgås, paracetamol acceptabelt.

Svangerskabet

Ambulant kontrol

- Reuma-obstetrisk samkøring i højt specialiseret regi. Hyppighed af besøg individualiseres i forhold til risiko.
- SSA/SSB medfører som minimum UL af fosterhjerter hver 2. uge i 18.-28. gestationsuge.
- Kliniske manifestationer, BT, SLEDAI

Laboratorieundersøgelser:

Se nedenfor

Behandling ved øget aktivitet

- Binyrebarkhormon: øget peroral dosis, eventuelt puls methylprednisolon
- Immunglobulin i.v.
- Ved livstruende præeklamsi samt eklamsi forløsning

Perinatalt

Forløsning:

Tidspunkt og måde afgøres obstetrisk, reumatologer rådgiver vedrørende maternal sygdomsaktivitet.

Behandling

Antikoagulation: pause lavmolekylær heparin iflg. vanlig instruks i forbindelse med forløsning (12 timer pre- og postpartum) og evt. pause ASA 14 dage prepartum. Genoptages 12 timer postpartum.

Postpartum

Ambulant kontrol

Reumatologisk efter 1 og 3 måneder: kliniske manifestationer, BT, SLEDAI

Laboratorieundersøgelser: Se nedenfor

Behandling

- Hydroxyklorokin fortsætter uændret.
- Azathioprin kan anvendes, dog ikke under amning
- Binyrebarkhormon: ved øget aktivitet øges peroralt max 20 mg acceptabelt under amning, eventuelt methylprednisolonpuls.
- Antikoagulation: 2-3 dage postpartum overgås fra injektion til vanlig peroral behandling med warfarin (acceptabelt under amning). 4-6 uger postpartum seponeres heparinaloger, hvis ikke fortsat AK-behandling er indiceret, 4-6 uger postpartum seponeres ASA, hvis ikke indiceret

Laboratorieundersøgelser i relation til graviditet

Emne	Præconceptionelt	Svangerskabet (med 1 til 4 ugers interval)	Perinatalt (efter 1 og 3 uger samt månedligt i mindst 4 mdr)
hæmoglobin, leukocytaltal, differentieltælling, trombocytaltal, kreatinin, albumin, ALAT og CRP	X	X	X
Ery-folat, s-jern	X		
u-protein + u-mikroskopi alternativt u-stix + u-albumin/creatinin	X	X	X
SSA/SSB antistof	X		
Anti-dsDNA	X	X	X
Lupus antikoagulans, cardiolipin antistof, beta2-glykoprotein I antistof	X		
Komplement C3, C4 (OBS C4 stiger ofte under graviditet)		X	X
p-urat	X	X	
Sænkingsreaktion (OBS ESR stiger spontant undergraviditet)	Evt.		

Klinisk database

DANBIO

I DANBIO forefindes et SLE modul som kan lagre og give overblik over prospektive data på klassifikation (ACR kriterier), sygdomsaktivitet (SLEDAI), sygdomsskade (SDI) og behandling.

ACR kriterier

Klassifikationskriterierne fra ACR i 1982/97 er indeholdt i de anførte SLICC kriterier og er stadig anerkendt internationalt. Link til ACR kriterierne.

https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Classification/SLE/1997_Update_of_Revised_Systemic_Lupus_Erythematosus/

SLE disease activity index (SLEDAI)

Vurdering af sygdomsaktivitet ved SLE er udfordrende på grund af sygdommens heterogenitet og fordi det kvalitativt kan være vanskeligt at vurdere forskellige former for sygdomsaktivitet op imod hinanden. Der er udviklet flere scoringssystemer som alle har fordele og ulemper, SLEDAI er dog vidt udbredt og internationalt accepteret. Der er ikke defineret absolutte grænser for relaps eller remission ud fra SLEDAI scoren.

https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Indexes/Systemic_Lupus_Erythematosus_Disease_Activity_Index_SELENA_Modification/

Vægt	Score	Deskriptor
8		Krampeanfald
8		Psykose
8		Organisk hjernepåvirkning
8		Synsforstyrrelse
8		Kranienerve påvirkning
8		Lupus hovedpine
8		Cerebrovaskulært tilfælde
8		Vaskulitis
4		Artrit
4		Myositis
4		Urincylindre
4		Hæmaturi
4		Proteinuri
4		Pyuri
2		Erythem
2		Alopeci
2		Slimhindeulceration
2		Pleuritis
2		Pericarditis
2		Nedsat komplement
2		Forhøjet anti-dsDNA
1		Feber
1		Trombocytopeni
1		Leukopeni
Total		

SLICC damage index (SDI)

Sygdomsskade ved SLE opgøres kumulativt og der findes kun SDI, som har vundet international udbredelse. Omfatter 12 organsystemer og er valideret i forhold til langtidsoverlevelse.

http://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Indexes/Damage_Index_for_Systemic_Lupus_Erythematosus/

Deskriptor	Definition	Vægt	Score
Øjne	Katarakt nogensinde	1	
	Retina forandringer eller opticusatrofi	1	
Neuropsykiatrisk	Kognitiv forstyrrelse / psykose	1	
	Behandlingskrævende kramper mere end 6 mdr.	1	
	Apopleksi / TCI / eller kirurgisk resektion uden malignitet	1 (2 ved >1 episode)	
	Kraniel eller perifer neuropati (≠ opticus)	1	
	Transversel myelitis	1	
Renal	Estimeret eller målt GFR < 50%	1	
	Urin protein ≥ 3.5 g/24 t	1	
	eller end-stage nefropati	3	
Pulmonal	Pulmonal hypertension	1	
	Pulmonal fibrose	1	
	"Shrinking lung"	1	
	Pleural fibrose	1	
	Pulmonalt infarkt eller kirurgisk resektion uden malignitet	1	
Cardiovaskulær	Angina pectoris / coronar by-pass	1	
	Myokardieinfarkt	1 (2 ved >1 episode)	
	Cardiomyopati	1	
	Hjerteklap sygdom	1	
	Perikarditis mere end 6 mdr. / perikardiotomi	1	
Perifer vaskulær	Claudicatio mere end 6 mdr.	1	
	Mindre vævstab (fx. pulpa)	1	
	Større vævstab inklusive resektion (fx. finger, ekstremitet)	1 (2 ved >1 episode)	
	Venøs trombose (med hævelse, ulceration) eller venøs stase	1	
Gastrointestinal	Tarm (distalt for duodenum), lever, milt eller galdeblære infarkt / resektion	1 (2 ved flere tilfælde)	
	Mesenteriel insufficiens	1	
	Kronisk peritonitis	1	
	Øvre gastrointestinal striktur eller operation	1	
	Pancreas insufficiens (substit.krævende) eller pseudocyster		
Muskuloskeletal	Muskelatrofi eller svækkelse	1	
	Artrit deformerende / erosiv	1	
	Osteoporose med fraktur eller sammenfald i columna vertebralis	1	
	Avaskulær nekrose	1 (2 ved >1 episode)	
	Osteomyelitis	1	
	Seneruptur	1	
Hud	Ardannende alopeci	1	
	Udbredt ardannelse / panniculitis (ikke alopeci eller pulpa)	1	
	Vedvarende ulceration hud (> 6 mdr)	1	
Sekundær amenoré	Alder < 40 år	1	
Diabetes	IDDM / behandlingskrævende NIDDM	1	
Cancer	Påvist histologisk, ÷ dysplasi	1 (2 ved >1 episode)	
		Total	

Referencer

1. Laustrup H, Voss A, Green A, Junker P. Occurrence of systemic lupus erythematosus in a Danish community: an 8-year prospective study. **Scand J Rheumatol** 2009;38:128-32.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 1982;25:1271-7.

3. Hochberg MC, for the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American College of Rheumatology. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. **Arthritis Rheum** 1997;40:1725.
4. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheum** 2012;64:2677-86.
5. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus [review]. **N Engl J Med** 2008;358:929–39.
6. Chaturvedi S, McCrae KR. Recent advances in the antiphospholipid antibody syndrome. **Curr Opin Hematol** 2014;21:371-9.
7. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, et al. A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. I: Disease manifestations and analyses of clinical subsets. **Clin Rheumatol** 1998;17:468-77.
8. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. **Ann Rheum Dis** 2014;63:958-67.
9. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics. **Ann Rheum Dis** 2008;67:195-205.
10. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, 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, **Ann Rheum Dis** 2012;71:1771-82.
11. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 2013;27:435-47.