

Z Rheumatol 2023 · 82:361–367
<https://doi.org/10.1007/s00393-023-01359-w>
 Angenommen: 26. Februar 2023
 Online publiziert: 15. Mai 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2023

Redaktion

Daniel Aletaha, Wien



Assessment-Tools für den systemischen Lupus erythematodes

Martin Aringer · Nicolai Leuchten

Bereich Rheumatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III und UniversitätsCentrum für Autoimmun- und Rheumatische Erkrankungen (UCARE), Universitätsklinikum und medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Deutschland

In diesem Beitrag

- Klassifikation
- Globale Aktivitätsmessung
- Treating-to-Target, Remission und niedrige Krankheitsaktivität
- Zusammengesetzte Endpunkte für klinische Prüfungen
- Organspezifische Aktivitätsmessung
- Schaden/Damage
- Lebensqualität und Fatigue
- Assessment im Routinemanagement

Zusammenfassung

Ein systematisches Assessment ist entscheidend, um die heutigen Möglichkeiten eines optimalen SLE(systemischer Lupus erythematodes)-Managements zu nützen. Ohne regelmäßige Aktivitätsmessung sind Treat-to-Target und Remission leere Begriffe, und die Empfehlungen der EULAR (European League Against Rheumatism) bestehen deshalb auf diesen Messungen. Sie basieren auf Aktivitätsscores wie SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) und BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) oder neuer EasyBILAG und SLE-DAS (Disease Activity Score). Dazu kommen organbezogene Messmethoden und die Evaluation des Schadens. Im Studiensetting sind die Klassifikationskriterien und kombinierte Endpunkte für klinische Prüfungen entscheidend sowie die Messung der Lebensqualität. Dieser Review-Artikel gibt einen Überblick über den aktuellen Stand des SLE-Assessments.

Schlüsselwörter

Krankheitsaktivität · Schaden · Remission · Niedrige Krankheitsaktivität · Fatigue

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) stellt aufgrund der Variabilität seiner Organbeteiligung wie seiner Serologie besondere Herausforderungen an die Entwicklung geeigneter Messinstrumente. Optimale Instrumente sind nicht leicht zu finden, und auch das hat dazu geführt, dass wir auf den verschiedenen Ebenen weiter mehrere parallel vorhandene Instrumente vorfinden. Zudem gibt es doch deutliche Unterschiede zwischen dem Einsatz in klinischen Prüfungen und der klinischen Routine. Insgesamt gab es über die letzten Jahre aber doch klare Fortschritte.

Klassifikation

Aus Sicherheitsgründen gibt es weiterhin keine Diagnosekriterien für den SLE – es wäre eine Katastrophe, wenn Patientinnen oder Patienten mit SLE die notwendige Therapie verweigert würde, weil sie Kri-

terien nicht erfüllen. Auf dem Sektor der im Wesentlichen wissenschaftlich eingesetzten Klassifikationskriterien haben die nun mehr als 3 Jahre alten SLE-Klassifikationskriterien von European League Against Rheumatism (EULAR) und American College of Rheumatology (ACR) [1, 2] die SLE-Klassifikation aber methodisch und inhaltlich auf den letzten Stand gebracht.

Während nur Fieber als wirklich neues Kriterium dazukam, wurden jemals positive ANA (antinukleäre Antikörper) auf die Position eines obligatorischen Eingangskriteriums gesetzt, weil sie viel weniger spezifisch sind als andere Kriterien (Abb. 1). Da innerhalb der Organdomänen klare Zusammenhänge zwischen den Einzelkriterien gezeigt wurden [3], darf aus einer Domäne nur das eine Kriterium mit der höchsten Punktezahl gewertet werden. Ganz wesentlich ist die aus der Diagnosestellung übernommene Zuordnung (Attribution). Während die ACR-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

ANA jemals positiv (≥1:80 HEp-2 oder äquivalent) obligates Eingangskriterium								
Wenn ANA positiv, kumulative Kriterien								
Die Klassifikation benötigt ≥10 Punkte und ein klinisches Kriterium (inklusive Hämatologie). Kriterien werden nur gewertet, wenn es dafür keine wahrscheinliche Erklärung als den SLE gibt. Kriterien müssen nur einmal aufgetreten sein und nicht simultan auftreten. Aus jeder Domäne darf nur das höchste gewertete Kriterium gezählt werden.								
Niere	Klasse III/IV	10	Mukokutan	Schmetterlingserythem	6	Blut	Autoimmunhämolyse	4
	Klasse II/V	8		SCLE	4		Thrombopenie	4
	Proteinurie >0.5 g/d	4		DLE	4		Leukopenie	3
AK	Anti-Sm-Antikörper	6	ZNS	Orale Ulzera	2	C3/4	C3 und C4 nieder	4
	Anti-dsDNA-Antikörper	6		Alopezie	2		C3 oder C4 nieder	3
Seros	Akute Perikarditis	6	K	Epileptische Anfälle	5	APLA	Unerklärtes Fieber	2
	Erguss	5		Psychose	3		ACLA/ Anti-β2gpl	2
M	Gelenkbeteiligung	6		Delirium	2	LAK	LAK	2

Abb. 1 ▲ EULAR(European League Against Rheumatism)/ACR(American College of Rheumatology)-SLE(systemischer Lupus erythematodes)-Klassifikationskriterien 2019. ANA antinukleäre Antikörper, HEp-2 „human epithelioma-2“, Ak Antikörper, Sm Smith-Antigen, dsDNA doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure, Seros Serositis, M muskuloskeletal, SLCE subakut kutaner Lupus erythematodes, DLE diskoider Lupus erythematodes, ZNS Zentralnervensystem, K konstitutionell, APLA Antiphospholipidantikörper, ACLA Anticardiolipinantikörper, β2gpl β2-Glykoprotein I, LAK Lupus-Antikoagulans

Kriterien [4] und die Kriterien der Systemic Lupus International Collaborating Centers(SLICC)-Gruppe [5] für einzelne Kriterien Ausnahmen definierten, gilt jetzt für alle Kriterien eine einfache Regel: Gewertet werden dürfen nur Kriterien, die nicht besser durch eine andere Ursache erklärt werden [6]. Fieber bei Infektionen gilt daher genauso wenig wie eine Polyarthrit bei Anti-CCP(zyklisches citrulliniertes Peptid)-positiven Patientinnen und Patienten, die weit wahrscheinlicher durch eine rheumatoide Arthritis erklärt ist.

» Gewertet werden dürfen nur Kriterien, die nicht besser durch eine andere Ursache erklärt werden

Zudem sind die einzelnen Kriterien nicht mehr gleich gewichtet. Die SLICC-Kriterien bewerteten die histologisch gesicherte Nephritis de facto mit der 3fachen Wichtung eines klinischen Kriteriums [5]. Die EULAR/ACR-Kriterien haben für jedes Einzelkriterium Punkte hinterlegt. Statistisch schneiden die EULAR/ACR-Kriterien sehr gut ab. Sie erreichen (fast) die hervorragende Sensitivität der SLICC-Kriterien, halten aber gleichzeitig die hohe Spezifität der ACR-Kriterien aufrecht, die bei den SLICC-Kriterien etwas verloren ging [1]. Dafür ist jedoch die korrekte Anwendung der Zuordnungsregel entscheidend [7], die bei manchen der externen Validierungsstudi-

en offenbar untergegangen ist [8]. Die Regel ist bei individuellen Patientinnen und Patienten auch deutlich intuitiver als bei Daten aus einer Datenbank. Dennoch bestätigt die externe Validierung global die gute Sensitivität und Spezifität der neuen Kriterien, die entsprechend auch zunehmend für klinische Prüfungen eingesetzt werden.

Globale Aktivitätsmessung

Auch wenn es gute Gründe gibt, dem SLE Activity Measure (SLAM) oder dem SLE Index Score (SIS) ein wenig nachzuweinen, werden real nur noch 3 der „alten“ SLE-Aktivitätsscores [9] verwendet. Am häufigsten eingesetzt wird der SLE Disease Activity Index (SLEDAI), heute meist in seiner Überarbeitung aus dem Jahr 2000 (SLEDAI-2K)[10]. Der SLEDAI wird weltweit verwendet und ist rasch und einfach auszufüllen. Er hat sich daher auch für die Definitionen von Remission und niedriger Krankheitsaktivität durchgesetzt (weiter unten). Im SLEDAI gibt es aber nur Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von einzelnen Symptomen im Sinne einer Ja/Nein-Entscheidung. Eine schrittweise Verbesserung bildet sich nicht ab. Weil gerade neurologische Symptome sehr hohe Punktzahlen erzielen, können zudem Unterschiede in der Bewertung zu großen Sprüngen führen.

Eine relativ neue Modifikation ist der SLEDAI-2K-Glukokortikoid-Index (SLEDAI-2KG) [11]. Dabei wird zum SLEDAI-2K die Prednisolon-Äquivalenz-Dosis als $0,32 \times (\text{mg Prednisolon}) - 0,0031 \times (\text{mg Prednisolon})^2$ hinzugefügt. Über die Reduktion der Prednisolon-Dosis ist der SLEDAI-2KG-Index sensitiver im Aufzeigen einer Verbesserung der SLE-Aktivität [12].

Der European Consensus Lupus Activity Measure(ECLAM)-Score [13] ist der zweite noch durchaus übliche globale SLE-Aktivitätsscore. Die Einzelgewichte beim ECLAM sind geringer, und bei einem Maximalwert von 10 ist das Ergebnis auch gut interpretierbar. Während es für die Zunahme der Symptomatik zum Teil Zusatzpunkte gibt, ist auch im ECLAM-Score die Verbesserung nur über das völlige Verschwinden eines Symptoms abbildbar.

Der British Isles Lupus Activity Group (BILAG)-Score wird derzeit v. a. in der Überarbeitung aus dem Jahr 2004 [14] eingesetzt. Der BILAG hat den Vorteil, dass er praktisch alle denkbaren SLE-Symptome abbildet und bis zu einem gewissen Grad auch Verbesserung zeigt. Mit der Überarbeitung kann er auch in eine numerische Angabe umgewandelt werden. Das alles macht den BILAG-Score zu einem wichtigen Werkzeug für klinische Prüfungen. Für die klinische Routine ist er hingegen aus unserer Sicht viel zu aufwendig und kompliziert.

Doch relevant besser in dieser Hinsicht ist der Easy-BILAG [15], der erstens die vielen seltenen Items auf eine zweite Seite verbannt und andererseits auf einer A4-Seite den kompletten Score-Algorithmus darstellt. Damit bleiben auf der ersten Seite 31 Items über, die wieder in 5 Abstufungen von nie vorhanden bis neu aufgetreten eingeteilt werden. Zumindest lässt sich der BILAG damit fehlerarm einsetzen – und mit dem verminderten Zeitaufwand sind die Vorteile des Scores realistischer geworden, insbesondere die objektive Dokumentation von Verbesserung und Verschlechterung.

Mit dem SLE-Disease Activity Score (SLE-DAS) [16] gibt es zudem eine komplette Neuentwicklung. Am Muster des DAS(Disease Activity Score)28 für die rheumatoide Arthritis ergibt sich im SLE-DAS ein kontinuierlicher Wert mit einem theoretischen Maximum von knapp

Hier steht eine Anzeige.



$$\begin{aligned}
 \text{SLE-DAS} = & 0,366 \\
 & + 3,132 \times \text{Arthritis} + 0,454 \times (\text{Zahl geschwollener Gelenke}) \\
 & + 4,409 \times \text{mucocutane Vaskulitis} \\
 & + 3,138 \times \text{lokalisierter Lupusausschlag} + 3,887 \times \text{generalisierter Lupusausschlag} \\
 & + 0,973 \times \text{Alopezie} + 2,769 \times \text{Schleimhautulzera} \\
 & + 0,754 \times \text{Hypokomplementämie} + 0,956 \times \text{positive Anti-dsDNA-Antikörper} \\
 & - 7,584 \times \text{Proteinurie (>500 mg/Tag)} + 3,811 \times \text{Proteinurie} \times \ln(\text{Proteinurie in mg/Tag}) \\
 & + 26,105 \times \text{Thrombopenie} - 5,577 \times \text{Thrombopenie} \times \ln(\text{Thrombozytenzahl in } 10^9/\text{L}) \\
 & + 6,118 \times \text{Leukozytopenie} - 5,058 \times \text{Leukozytopenie} \times \ln(\text{Leukozytenzahl in } 10^9/\text{L}) \\
 & + 18 \times \text{aktive neuropsychiatrische Beteiligung} + 18 \times \text{systemische Vaskulitis} \\
 & + 18 \times \text{cardiopulmonale Beteiligung} + 9 \times \text{Myositis} + 6 \times \text{Serositis} + 9 \times \text{Hämolyse}
 \end{aligned}$$

Abb. 2 ▲ Formel des SLE-Disease Activity Score (SLE-DAS). Dichotome Variablen (vorhanden/aktiv = 1, nicht vorhanden/nicht aktiv = 0) blau, numerische Variablen rot. dsDNA doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure, ln natürlicher Logarithmus (Logarithmus naturalis)

unter 160. Insgesamt 17 Manifestationen werden gewichtet einbezogen, auch hier meist in Form einer dichotomen Ja/Nein-Entscheidung. Die Ausnahmen sind Messwerte für synovitisches geschwollene Gelenke, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Proteinurie. Während der SLE-DAS Verbesserung besser erkennt als der SLEDAI, machen die Notwendigkeit des Einbezugs aller Laborparameter und die Komplexität der Formel (Abb. 2) das Vorgehen nicht ganz unkompliziert. Aus unserer Sicht hängt das Routinemanagement auch nicht von Messwerten, sondern von der Organbeteiligung ab. Der Messwert des SLE-DAS ist wie der des Easy-BILAG aber klar belastbarer als der des SLEDAI – und es gibt einen Online-Rechner (<http://sle-das.eu/>).

Weiter üblich als grobes Maß für die Krankheitsaktivität ist zudem die visuelle Analogskala (VAS) für die ärztliche Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität, die erst mit den Laborparametern endgültig getroffen werden kann. Im Gegensatz zur sonst üblichen 10 cm VAS mit Anker an beiden Enden wird für den SLE meist eine VAS mit insgesamt 4 Anker, nämlich an den Enden bei 0 und 3 und dazwischen bei 1 und 2 [17] eingesetzt.

Treating-to-Target, Remission und niedrige Krankheitsaktivität

Erst in SLE-spezifischen Treat-to-target-Empfehlungen publiziert [18] und in der Folge in die EULAR-Empfehlungen für den SLE [19] übernommen, sind die Remission des SLE und alternativ die niedrige

Krankheitsaktivität definierte Therapieziele. Für beides gibt es mittlerweile auch Konsensusdefinitionen.

Dabei wurde zunächst die niedrige Krankheitsaktivität im Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) [20] in einer australopazifischen Arbeitsgruppe definiert (Tab. 1). Die LLDAS-Definition erlaubt einen SLEDAI von maximal 4 ohne kritische Organbeteiligung und eine ärztliche Globaleinschätzung von maximal 1 auf einer Skala von 0 bis 3, um seltene schwere Manifestationen auszuschließen. Zudem begrenzt sie immunsuppressive Medikamente auf gut vertragene Dauermedikamente und zugelassene Biologika und erlaubt Glukokortikoide mit nicht mehr als 7,5 mg Prednisolonäquivalent täglich. Für den SLE-DAS wurde wieder in Analogie zum DAS28 ein Cut-off-Wert für niedrige Krankheitsaktivität (SLE-DAS Low Disease Activity [LDA]) ermittelt [21], der bei $\leq 2,48$ liegt und sehr gut mit dem LLDAS korrespondiert.

Die Grenzen der Remission sind von der Definition of Remission in SLE (DORIS)-Gruppe [22] auf fast allen Sektoren noch strenger gezogen worden als die LLDAS-Definition. Erforderlich für das Erreichen der Remission sind ein klinischer SLEDAI (ohne Wertung von Komplement und Anti-dsDNA-Antikörpern) von 0, eine Arzt-Globaleinschätzung von $< 0,5$ auf der Skala von 0 bis 3 und eine Prednisolon-Äquivalenzdosis von nicht mehr als 5 mg täglich. Allerdings sind auch nicht zugelassene Biologika erlaubt. Beide Ziele sind ehrgeizig, aber nicht unerreichbar und führen zu besseren Langzeitergebnissen, wobei

die Remission naturgemäß strenger, aber noch etwas günstiger ist. Sie waren auch in der Sekundäranalyse klinischer Prüfungen in der Lage, Verum und Placebo zu unterscheiden.

Zusammengesetzte Endpunkte für klinische Prüfungen

Für klinische Prüfungen haben sich mit den erfolgreichen Biologikastudien von Belimumab und zuletzt Anifrolumab 2 zusammengesetzte Endpunkte durchgesetzt, nämlich SLE Responder Index (SRI) [23] und BILAG-based Composite Lupus Assessment (BICLA) (Tab. 2, [24]). Die 3 wesentlichen Komponenten, SLEDAI, BILAG und ärztliche Globaleinschätzung, sind bei beiden gleich und beruhen letztlich auf Vorgaben durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA). Der entscheidende Unterschied ist das Messinstrument für die Verbesserung, also der SLEDAI für den SRI und der BILAG für den BICLA (Tab. 2). Wie bereits oben erwähnt, kann der BILAG in Grenzen Verbesserung zeigen, während der SLEDAI nur ein Verschwinden der Symptomatik bemerkt. Insgesamt macht das den BICLA zum für klinische Prüfungen noch etwas besseren Werkzeug. In der klinischen Routine haben hingegen beide keinen Platz.

Organspezifische Aktivitätsmessung

Ergänzend zur Abschätzung globaler Krankheitsaktivität mit all ihren Limitationen ist die quantitative Abschätzung der Aktivität der einzelnen Organbeteiligung wesentlich. Historisch hat sich das zuerst für die Lupusnephritis entwickelt. Aus den Euro-Lupus-Studien war abzuleiten, dass ein deutlicher Rückgang der Proteinurie um zumindest 25% innerhalb von 3 und um zumindest 50% innerhalb von 6 Monaten [25] sowie auf Dauer eine Reduktion auf maximal 0,7–0,8 g pro Tag (oder g Protein/g Kreatinin) mit einem sehr guten Langzeitergebnis einhergeht [26, 27]. Daher wurden die Proteinurie im 24-h-Urin und in der Folge die praktisch idente Protein-Kreatinin-Ratio im Morgenurin zu wesentlichen Parametern für Lupusnephritis-Studien [28, 29]. Dazu kommen zum Teil ergänzend fehlender Abfall der

Tab. 1 Definitionen für Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) und Remission		
	LLDAS	DORIS-Remission
SLEDAI	Gesamt-SLEDAI ≤ 4	Klinischer SLEDAI ^a = 0
Ausschluss	Schwere Organbeteiligung	–
Arzt-Globaleinschätzung (0–3)	≤ 1	$< 0,5$
Prednisolon-Äquivalent	$\leq 7,5$ mg täglich	≤ 5 mg täglich
Erlaubte Immunmodulation	Gut vertragene Dauertherapie, zugelassene Biologika	Gut vertragene Dauertherapie, (Biologika auch „off label“)
DORIS Definition of Remission in Systemic Lupus Erythematosus, SLEDAI Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index ^a SLEDAI ohne Wertung von Komplement und Anti-dsDNA (doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure)-Antikörpern		

Tab. 2 SLE (Systemic Lupus Erythematosus) Responder Index (SRI) und BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)-based Composite Lupus Assessment (BICLA)		
	SRI	BICLA
Messung der Verbesserung	SLEDAI (Reduktion von 4 oder mehr Punkten)	BILAG (A zu \leq B, B zu \leq C)
Fehlende Verschlechterung	Kein BILAG A, ≤ 1 BILAG B	Kein BILAG A, ≤ 1 BILAG B
VAS Globaleinschätzung Arzt	Keine Zunahme auf VAS (0–3) um mehr als 0,3	Keine Zunahme auf VAS (0–100) um mehr als 10%
–	–	Keine Zunahme SLEDAI
Sonstiges	–	Kein Therapieversagen
SLEDAI Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, VAS visuelle Analogskala		

Nierenfunktion und das Urinsediment. Ganz einfach sind naturgemäß auch die Blutzellreihen im Verlauf beobachtbar.

Die häufigsten Manifestationen in nichtrenalen SLE-Studien sind aber muskuloskeletale und mukokutane Manifestationen, wobei Erstere sich im Wesentlichen auf die Lupus-Gelenkbeteiligung beziehen. Hier sind die von der rheumatoiden Arthritis hinreichend bekannten Joint Counts, also die Zahl der synovitisch geschwollenen und die der druckschmerzhaften Gelenke, wichtig [30], auch in der klinischen Routine. Für Studien werden die beiden zum Teil simpel addiert. Während bei der Entwicklung des SLE-DAS den geschwollenen Gelenken der Vorrang gegeben wurde [16], zeigte sich bei der Entwicklung der EULAR/ACR-Klassifikationskriterien, dass die SLICC-Definition überlegen war [1], die alternativ auch Druckschmerz über dem Gelenkspalt in Kombination mit einer Morgensteifigkeit akzeptiert [5]. Auch klinisch ist bei der Lupusarthritis im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis die Sonographie klar sensitiver als der synovitische Tastbefund [31]. Weil bei der Lupusarthritis also im

Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis die Schwellung nicht sicher tastbar ist, dürfte die Zahl druckschmerzhafter Gelenke tendenziell der bessere Parameter sein.

» In nichtrenalen SLE-Studien sind muskuloskeletale und mukokutane Manifestationen am häufigsten

Für die ebenfalls häufige mukokutane SLE-Beteiligung gibt es mit dem Cutaneous Lupus (Erythematosus Disease) Area and Severity Index (CLASI) [32] und dem revised CLASI (RCLASI) [33] als leicht modifizierter Variante ein spezifisches Instrument, das relativ übersichtlich ist und Aktivität und Schaden trennt. Naturgemäß ist das –, wie auch der Psoriasis Area and Severity Index (PASI) – ein typisch dermatologisches Werkzeug. Aus rheumatologischer Sicht ist der CLASI eher ein Studieninstrument – das aber auch in der Routine funktioniert, wenn die Verbesserung der mukokutanen Situation objektiviert werden soll.

Schaden/Damage

Nicht nur mukokutan ist der Schaden im Rahmen des SLE und seiner Behandlung ein wichtiges Thema. Schaden ist unter anderem ein Prädiktor für weiteren Schaden und Tod – und daher ein Endpunkt, der möglichst vermieden werden soll. Das dafür etablierte Werkzeug ist der ACR/SLICC SLE Damage Index (SDI) [34], der in 12 Domänen insgesamt 38 Einzelmerkmale abbildet, von Hautnarben bis zum Nierenversagen. Nicht alle Formen von Schaden haben die gleichen Implikationen – so ist auch die Katarakt ein Punkt. Weil die Kataraktbildung aber wie andere Komponenten direkt durch Glukokortikoide begünstigt wird, ist nicht verwunderlich, dass der SLICC-SDI gut funktioniert. Dennoch wird er derzeit überarbeitet. Die Hauptanwendung des SLICC-SDI sind sicher prospektive Studien und Kohorten. In der Routine erfüllt er, jährlich erhoben, am ehesten die Funktion der jährlichen Röntgenaufnahmen von Händen und Vorfüßen im Management der rheumatoiden Arthritis. Schaden ist direkt nicht mehr beeinflussbar; eine Schadenzunahme spricht aber für relevante SLE-Krankheitsaktivität oder zu hohe Glukokortikoiddosen im vorhergehenden Zeitraum.

Lebensqualität und Fatigue

Lebensqualität und Müdigkeit sind nicht unmittelbar mit der SLE-Aktivität assoziiert, verbessern sich aber unter erfolgreicher Therapie und sind daher für klinische Prüfungen wesentliche Parameter. Wie auch bei anderen Erkrankungen wird beim SLE generisch oft die Medical Outcomes Survey Short Form 36 (SF-36) verwendet, die in nahezu allen Dimensionen deutliche Einschränkungen für Patientinnen und Patienten mit SLE zeigt und auch für den SLE sehr gut evaluiert ist [35, 36]. Alternativ wird das EuroQol five-dimensional (EQ-5D) Questionnaire verwendet, das insbesondere mit der „physical component scale“ (PCS) des SF-36 gut korreliert.

Es gibt aber neben diesen generischen Messinstrumenten für die Lebensqualität auch eine Reihe SLE-spezifischer Lebensqualitätsbögen. Am besten etabliert und in klinischen Prüfungen eingesetzt ist der LupusQoL [37]. Alternativ existieren noch das

SLE-specific Quality of Life Questionnaire (SLE-QoL), das Lupus Quality of Life Questionnaire (L-QoL), „lupus patient-related outcomes“ (LupusPRO) und Lupus Impact Tracker (LIT) [38].

Fatigue, bleischwere Müdigkeit, ähnlich wie am Beginn einer Influenza, ist ein extrem häufiges Symptom von Patientinnen und Patienten mit SLE [39, 40]. Mit der Ausnahme des SLEDAI kommt Fatigue auch in allen der bekannten SLE-Aktivitätsscores vor. Dort existiert aber nur Vorhandensein oder Abwesenheit von Fatigue als Parameter. Mit dem von anderen Erkrankungen übernommenen Functional Assessment of Chronic Illness and Therapy Fatigue (FACIT-F)-Score konnten die Belimumab-Studien parallel zum Rückgang des Komplementverbrauchs eine Verbesserung der Fatigue nachweisen [41]. Seitdem ist der FACIT-F-Score das am häufigsten verwendete Fatigue-Instrument auch beim SLE.

Sowohl für die globale Aktivitätseinschätzung durch die Patientinnen und Patienten als auch für die Fatigue (und natürlich Schmerzen) haben sich in der klinischen Routine ebenfalls visuelle Analogskalen bewährt, die mit wenig Aufwand durchaus relevante Aussagen ermöglichen. Weil die Patientensicht der globalen SLE-Aktivität im Gegensatz zur ärztlichen Einschätzung nicht gut mit der durch Scores gemessenen Aktivität übereinstimmt, werden alle 3 Parameter als zusätzliches relevantes Maß, aber nicht zur direkten Aktivitätseinschätzung verwendet.

Assessment im Routine-management

Wie bei der rheumatoiden Arthritis ist es bei jeder Visite notwendig, die Krankheitsaktivität möglichst objektiv einzuschätzen. Wichtig dabei in Anbetracht der Variabilität der Erkrankung ist der systematische Rundumblick. Die EULAR-Empfehlungen [19] und die darauf basierenden Qualitätsindikatoren [42] geben dafür zumindest einen standardisierten SLE-Aktivitätsscore vor. Am ehesten werden das ECLAM und/oder SLEDAI sein. Wichtig ist aber nicht so sehr der numerische Wert, der eher wissenschaftlich relevant ist, sondern die systematische Erfassung aller relevanten Krankheitssymptome.

Aus unserer Sicht hat es sich zudem bewährt, visuelle Analogskalen für Schmerz, Fatigue und Patienten-Global-einschätzung hinzuzufügen. Die ärztliche Globaleinschätzung darf ohnedies nicht fehlen. Auch die jährliche Erhebung des SLICC-SDI wird empfohlen. Außerhalb wissenschaftlicher Anwendungen ist die Schadenserhebung allerdings wie die jährlichen Röntgenaufnahmen bei der rheumatoiden Arthritis diskutierbar. Wenn eine Zunahme des Schadens nachweisbar ist, muss das zur kritischen Re-Evaluation führen – und das grundsätzliche Wissen um bereits vorhandene Schäden ist wertvoll, auch weil das ein erhöhtes Risiko bedeutet.

Fazit für die Praxis

- Bei den einzelnen Messinstrumenten ist der Fortschritt begrenzt – vielleicht auch, weil sie im Wesentlichen funktionieren.
- Hingegen wurden sowohl für die klinische Zielsetzung durch LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) und Remission klare Kriterien etabliert und validiert, als auch Endpunkte etabliert, die in klinischen Prüfungen wiederholt erfolgreich verwendet wurden. Dazu kommen noch die jetzt 3 Jahre alten Klassifikationskriterien.
- Für die Routine ist es wichtig, jedes Mal die Krankheitsaktivität in Bezug auf alle wesentlichen Manifestationen strukturiert zu erfassen – am einfachsten mittels SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) oder ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement), wobei die Antworten ausreichen, während der numerische Score nicht so entscheidend ist. Der Zeitaufwand hierfür ist gut investiert.
- Auch Treat-to-Target sollte klinische Realität sein.
- Erkennbar durch die relativ einfachen Scores und mit den verfügbaren medikamentösen Möglichkeiten ist auch Remission oder zumindest niedrige Krankheitsaktivität bereits heute in aller Regel erreichbar.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Martin Aringer

Bereich Rheumatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III und Universitäts-Centrum für Autoimmun- und Rheumatische Erkrankungen (UCARE), Universitätsklinikum und medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
martin.aringer@uniklinikum-dresden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Aringer und N. Leuchten geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al (2019) 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 78:1151–1159
2. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al (2019) 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 71:1400–1412
3. Touma Z, Cervera R, Brinks R et al (2020) Associations among classification criteria items within systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 72:1820–1826
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al (1982) The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271–1277
5. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al (2012) Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 64:2677–2686
6. Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas D et al (2018) Developing and refining new candidate criteria for systemic lupus erythematosus classification: an international collaboration. *Arthritis Care Res* 70:571–581
7. Aringer M, Brinks R, Dörner T et al (2021) European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance. *Ann Rheum Dis* 80:775–781
8. Aringer M, Costenbader K, Johnson SR (2022) Assessing the EULAR/ACR classification criteria for patients with systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 18:135–144
9. Aringer M, Smolen JS (2006) Systemic lupus erythematosus—activity and outcome. *Z Rheumatol* 65(2):103–106, 108–109
10. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB (2002) Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 29:288–291
11. Touma Z, Gladman DD, Su J et al (2018) A novel lupus activity index accounting for glucocorticoids:

- SLEDAI-2K glucocorticoid index. *Rheumatology* 57:1370–1376
12. Touma Z, Gladman DD, Zandy M et al (2021) Identifying a response for the systemic lupus erythematosus disease activity 2000 glucocorticoid index. *Arthritis Care Res* 73:1243–1249
 13. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA et al (1992) Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 10:541–547
 14. Isenberg DA, Rahman A, Allen E et al (2005) BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 44:902–906
 15. Carter LM, Gordon C, Yee CS et al (2022) Easy-BILAG: a new tool for simplified recording of SLE disease activity using BILAG-2004 index. *Rheumatology* 61:4006–4015
 16. Jesus D, Matos A, Henriques C et al (2019) Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Ann Rheum Dis* 78:365–371
 17. Petri M, Buyon J, Kim M (1999) Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *Lupus* 8:685–691
 18. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G et al (2014) Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international taskforce. *Ann Rheum Dis* 73:958–967
 19. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al (2019) 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 78:736–745
 20. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV et al (2016) Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis* 75:1615–1621
 21. Assunção H, Jesus D, Larosa M et al (2022) Definition of low disease activity state based on the SLE-DAS: derivation and validation in a multicentre real-life cohort. *Rheumatology* 61:3309–3316
 22. Van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A et al (2021) 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international taskforce. *Lupus Sci Med* 8(1):e000538. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000538>
 23. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ et al (2009) Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 61:1143–1151
 24. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA et al (2014) Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 73:183–190
 25. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'cruz D et al (2004) 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 Rheum* 50:3934–3940
 26. Dall'era M, Cisternas MG, Smilek DE et al (2015) Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 67:1305–1313

Assessment tools for systemic lupus erythematosus

A systematic assessment is critical for taking advantage of the current options for optimizing systemic lupus erythematosus (SLE) management. Without regular SLE activity measurements, treat to target and remission are empty words, and the EULAR recommendations therefore insist on these assessments. They rely on activity scores, such as SLEDAI, ECLAM and BILAG or more recently, EasyBILAG and SLE-DAS. Assessment is completed by organ-specific measurement methods and the evaluation of damage. In the study setting the classification criteria and combined endpoints for clinical testing are crucial, as is measurement of the quality of life. This review article provides an overview of the current state of SLE assessments.

Keywords

Disease activity · Damage · Remission · Low disease activity · Fatigue

27. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'era M et al (2015) 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 Sci Med* 2:e123
28. Furie R, Rovin BH, Houssiau F et al (2020) Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 383:1117–1128
29. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM et al (2021) Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 397:2070–2080
30. Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Vital EM, Dall'era M, Maho E, Pineda L, Tummala R (2023) Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate to severe SLE: post hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol* 4:e282–e292
31. Mahmoud K, Zayat AS, Yusof MYM et al (2021) Ultrasound to identify SLE patients with musculoskeletal symptoms who respond best to therapy: The USEFUL longitudinal multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 60(11):5194–5204
32. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA et al (2005) The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 125:889–894
33. Kuhn A, Meuth AM, Bein D et al (2010) Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 163:83–92
34. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB et al (2000) The systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol* 27:373–376
35. Strand V, Simon LS, Meara AS et al (2020) Measurement properties of selected patient-reported outcome measures for use in randomised controlled trials in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus Sci Med* 7(1):e000373. <https://doi.org/10.1136/lupus-2019-000373>
36. Williams-Hall R, Berry P, Williamson N et al (2022) Generation of evidence supporting the content validity of SF-36, FACIT-F, and LupusQoL, and novel patient-reported symptom items for use in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE with lupus nephritis (LN). *Lupus Sci Med* 9(1):e000712. <https://doi.org/10.1136/lupus-2022-000712>
37. Mcelhone K, Castelino M, Abbott J et al (2010) The LupusQoL and associations with demographics and clinical measurements in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 37:2273–2279
38. Izadi Z, Gandrup J, Katz PP et al (2018) Patient-reported outcome measures for use in clinical trials of SLE: a review. *Lupus Sci Med* 5:e279
39. Bauernfeind B, Aringer M, Prodinge B et al (2009) Identification of relevant concepts of functioning in daily life in people with systemic lupus erythematosus: a patient Delphi exercise. *Arthritis Rheum* 61:21–28
40. Leuchten N, Bauernfeind B, Kuttner J et al (2014) Relevant concepts of functioning for patients with systemic lupus erythematosus identified in a Delphi exercise of experts and a literature review. *Arthritis Care Res* 66:1895–1904
41. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R et al (2012) Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 71:1343–1349
42. Chavatzka K, Kostopoulou M, Nikolopoulos D et al (2021) Quality indicators for systemic lupus erythematosus based on the 2019 EULAR recommendations: development and initial validation in a cohort of 220 patients. *Ann Rheum Dis* 80:1175–1182