

UDK 616-002.52  
COBISS.SR-ID 283225612

## NOVE PREPORUKE ZA KLASIFIKACIJU I TERAPIJU SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA

### NEW RECOMMENDATIONS FOR THE CLASSIFICATION AND MANAGEMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

*Biljana Milić (1,2), Tatjana Ilić (1,2), Milica Popović (1,2),*

(1) KLINIKA ZA NEFROLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU, KLINIČKI CENTAR VOJVODINE, NOVI SAD; (2) UNIVERZITET U NOVOM SADU, MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD

**Sažetak:** U septembru 2019. godine su objavljeni novi klasifikacioni kriterijumi za SLE (sistemski eritemski lupus) podržani od strane Američkog reumatološkog društva (ACR) i Evropskog udruženja reumatologa (EULAR). Osnovna razlika u odnosu na predhodne ACR/EULAR –ove klasifikacione kriterijume je u ANA pozitivnosti kao obavezujućem ulaznom kriterijumu. Ukoliko je ovaj kriterijum ispunjen, bolesnik mora sakupiti  $\geq 10$  bodova iz dodatnih kriterijuma grupisanih u deset domena (sedam kliničkih i tri imunološka) kako bi se postavila dijagnoza. EULAR je u martu 2019. godine objavio ažurirane preporuke za lečenje bolesnika sa SLE-om. Cilj lečenja je postizanje remisije ili niske aktivnosti, odnosno prevencija relapsa. Hidroksihlorohin (HCQ) se preporučuje za sve bolesnike, u dozi ne većoj od 5 mg/kg telesne mase. Doze glikokortikoida pri hroničnoj upotrebi ne bi trebalo da prelaze 7,5 mg/dan prednizona (ili ekvivalenta), odnosno trebalo bi ih, po mogućstvu, ukinuti. U cilju što bržeg snižavanja doze glikokortikoida, treba, prema indikaciji, ranije uvesti imunosupresivni lek (metotreksat, azatioprin, mikofenolat). Belimumab (BEL) treba uključiti u terapiju u slučajevima dugotrajne aktivne ili sklone relapsima ekstrarenalne bolesti, dok rituksimab (RTX) treba razmotriti u teškim, refraktornim oblicima bolesti.

**Ključne reči:** sistemski eritemski lupus, kriterijumi, klasifikacija, lečenje

**Summary:** New classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) were published in September 2019 and were jointly supported by the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR). The main difference compared to previous ACR/EULAR classification criteria for SLE is positive ANA as obligatory entry criterion. If this criterion is fulfilled, then patient must accumulate  $\geq 10$  points in additional criteria grouped in seven clinical and three immunological domains in order for the diagnosis to be established. In March 2019 EULAR issued updated recommendations for management of SLE. Treatment in SLE aims for remission or low disease activity and prevention of flares. Hydroxychloroquine is recommended for all patients at a dose no higher than 5 mg/kg of real body weight. Doses of glucocorticoids (GC) during chronic maintenance therapy should be minimized to less than 7.5 mg/day of prednisone (or equivalent) and, when possible, withdrawn. An immunosuppressive agent (methotrexate, azathioprine, mycophenolate) may be introduced to expedite the tapering/discontinuation of GC. Belimumab should be included in the therapy in cases of long-term active or relapse-prone extrarenal disease, whereas rituximab should be considered in organ-threatening, refractory forms of the disease.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, criteria, classification, treatment

#### UVOD

Sistemski eritemski lupus (SLE) je oboljenje nepredvidivog toka i prognoze. Zbog kompleksnosti i raznolikosti kliničke prezentacije i patogeneze ova bolest predstavlja izazov za svakog kliničara. Do sada su za klasifikaciju bolesti bili opšte prihvaćeni kriterijumi dati od strane

Američkog reumatološkog društva (ACR), objavljeni 1982. godine, a potom revidirani 1997. godine [1,2]. Prema ovim kriterijumima, dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu ispunjenosti najmanje 4 od ponuđenih 11 kriterijuma od kojih su 9 kliničkih i 2 imunološka. Evropsko udruženje reumatologa (EULAR) je 2008. godine prvi put objavilo opšte preporuke za lečenje SLE-a, nakon

Adresa autora: Biljana Milić, Klinika za nefrologiju i kliničku imunologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

E-mail: biljana.milic@mf.uns.ac.rs

Rad primljen: 29.10.2019. Elektronska verzija objavljena: 25.02.2020.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

čega su usledile specifične preporuke za praćenje i lečenje neuropsihijatrijskih i renalnih manifestacija ove bolesti, kao i SLE-a u trudnoći [3,4,5]. Obzirom na podatke dobijene iz nedavno sprovedenih kliničkih studija kao i odobravanje novih (bioloških) lekova za ovu bolest ukazala se potreba za ažuriranjem preporuka.

Klasifikacioni kriterijumi SLICC-a (engl. Systemic Lupus International Collaboration Clinics) iz 2012. godine su pokušali da unaprede postojeću klasifikaciju naglašavajući činjenicu da je SLE pre svega autoimuno oboljenje te je za postavljanje dijagnoze potreban bar jedan imunološki kriterijum [6]. Mada je senzitivnost SLICC kriterijuma bila veća, nisu uspela da dostignu ACR kriterijume u specifičnosti.

#### KLASIFIKACIJA SLE-A:

##### *Nova klasifikacija SLE-a:*

Novi ACR/EULAR klasifikacioni kriterijumi za SLE su objavljeni u septembru 2019. godine i rezultat su zajedničkog rada preko 200 stručnjaka iz ove oblasti [7]. Najveća razlika u odnosu na prethodne kriterijume je u tome što je ANA pozitivnost uključena kao obavezujući kriterijum za

postavljanje dijagnoze bolesti. Ovo je odlučeno zbog visoke senzitivnosti određivanja ANA imunofluorescentnom metodom na humanim epitelijalnim ćelijama tipa 2 (engl. Human Epithelial type 2 cells) (HEp-2) koja iznosi oko 98%. (Tabela 1a). Tek ukoliko je ovaj kriterijum obezbeđen pristupa se daljoj numeričkoj obradi dodatnih kriterijuma koji su grupisani u sedam kliničkih (konstitucionalni, hematološki, neuropsihijatrijski, mukokutani, serozni, muskuloskeletni i renalni) i tri imunološka (antifosfolipidna antitela, komponente komplemента i SLE-specifična antitela) domena. Svaki kriterijum se boduje od 2 do 10 bodova. Dijagnoza bolesti se postavlja ako bolesnik ima  $\geq 10$  bodova (Tabela br.1b). Utvrđeno je da novi kriterijumi imaju senzitivnost 96,1% i specifičnost 93,4%, u poređenju sa 82,8% senzitivnosti i 93,4% specifičnosti ACR 1997 kriterijuma i 96,7% senzitivnosti i 83,7% SLICC kriterijuma. Treba naglasiti da su ACR/EULAR kriterijumi dizajnirani pre svega radi uključivanja bolesnika u kliničke studije, a da je postavljanje dijagnoze i odluka o lečenju individualnog bolesnika prepuštena samom kliničaru.

Tabela 1a. Klasifikacioni kriterijumi za sistemski eritemski lupus (SLE)  
Table 1a. Classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE)

<b>Ulazni kriterijum</b>
Antinuklearna antitela (ANA) u titru $\geq 1:80$ na Hep-2 ćelijama ili pozitivan ekvivalentan test (ikada)
↓
Ukoliko su odsutna, ne klasifikuje se kao SLE Ukoliko su prisutna, primeniti dodatne kriterijume
↓
<b>Dodatni kriterijumi</b>
Ne ubrajati one kriterijume ukoliko za njih postoji verovatnije objašnjenje nego da je u pitanju SLE. Dovoljno je da je kriterijum bio prisutan najmanje jednom, bilo kada. Da bi se postavila dijagnoza SLE mora postojati bar jedan klinički kriterijum i $\geq 10$ bodova. Kriterijumi ne moraju biti prisutni istovremeno. U svakom domenu, samo najviše bodovan kriterijum se računa u ukupan zbir.

Tabela br.1B Klasifikacioni kriterijumi za sistemski eritemski lupus (SLE)  
Table 1B. Classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE)

Klinički domeni i kriterijumi	Bod	Imunološki domeni i kriterijumi	Bod
<b>Konstitucionalni</b> Groznica	2	<b>Antifosfolipidna antitela</b> Anti-kardiolipinska antitela ili Anti- $\beta 2$ GPI antitela ili Lupus antikoagulans	2
<b>Hematološki</b> Leukopenija Trombocitopenija Autoimuna hemoliza	3 4 4	<b>Komponente komplemента</b> Nizak C3 ili nizak C4 Nizak C3 i nizak C4	3 4
<b>Neuropsihijatrijski</b> Delirijum	2	<b>SLE-specifična antitela</b> Anti-dsDNA antitela* ili	

Psihoza	3	Anti-Smith antitela	6
Epi napad	5		
<b>Mukokutani</b>			
Ne-ožiljna alopecija	2		
Oralne ulceracije	2		
Subakutni kutani ili diskoidni lupus	4		
Akutni kutani lupus	6		
<b>Serozni</b>			
Pleuralna ili perikardna efuzija	5		
Akutni perikarditis	6		
<b>Muskuloskeletni</b>			
Zahvatanje zglobova	6		
<b>Bubrežni</b>			
Proteinurija >0.5g/24h	4		
Biopsija bubrega- LN klasa II ili V	8		
Biopsija bubrega- LN klasa III ili IV	10		
<b>Ukupan zbir:</b>			
↓			
<b>Klasifikovan kao sistemski eritemski lupus ukoliko je ukupan zbir 10 ili više pod uslovom da je ispunjen ulazni kriterijum</b>			

\*u metodi koja ima najmanje 90% specifičnosti u odnosu na kontrolnu grupu  
Anti-β2GPI=anti-β2-glikoprotein I; anti-dsDNA=anti-dvostruko-spiralna DNA; LN=lupus nefritis

## PREPORUKE ZA TERAPIJU SLE-A

### MERENJE AKTIVNOSTI BOLESTI

Merenje aktivnosti bolesti i praćenja efekta terapije kod bolesnika sa SLE-om se vrši putem indeksa aktivnosti bolesti. Danas postoji više indeksa aktivnosti koje možemo svrstati u dve kategorije. Prvu grupu čine oni koji daju globalnu procenu aktivnosti SLE-a, a među njima se najčešće koriste Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) i European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) [8, 9, 10]. S druge strane British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) daje procenu aktivnosti individualnog organa/sistema [11]. SLEDAI i njegova modifikovana verzija SLEDAI 2K su jedan od najčešće korišćenih indeksa aktivnosti. Koriste se za procenu aktivnosti bolesti na osnovu simptoma koji su prisutni u poslednjih 10 dana. Bolesnicima se dodeljuju bodovi na osnovu težine manifestacija SLE-a, koje su razvrstane u 24 kategorije za 9 organa/sistema. Broj bodova se kreće od 1-105. Modifikovana i danas validna verzija BILAG indeksa uključuje 97 parametara (kliničkih znakova, simptoma, laboratorijskih pokazatelja) u okviru 9 sistema organa: konstitucionalni, mukokutani, neuropsihijatrijski, muskuloskeletni, kardiorespiratorni, gastrointestinalni, očni, renalni i hematološki. Ovi parametri se procenjenju uzimajući u obzir njihovu težinu u poslednje 4 nedelje i u odnosu na

njihovu promenu od prethodnog ispitivanja bodovima od 0-4. BILAG indeks se kategoriše velikim slovima abecede (A,B,C,D,E) za svaki od 9 sistema organa zavisno od aktivnosti bolesti i potrebe za intenziviranjem terapije.

### CILJEVI LEČENJA:

U martu 2019. godine objavljena je nova verzija EULAR-ovih preporuka za lečenje SLE [12]. Cilj lečenja je postizanje remisije ili niske aktivnosti bolesti, prevencija oštećenja tkiva kao i relapsa bolesti. Za razliku od prethodnih preporuka, ovde se jasno definišu ciljevi lečenja, pojam kompletne remisije i relapsa bolesti. Pod kompletnom remisijom se podrazumeva izostanak kliničkih znakova bolesti bez upotrebe GC (glikokortikoidi) i IS (imunosupresivni lekova). Niska aktivnost bolesti se definiše SLEDAI (engl. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) zbirom  $\leq 3$  uz upotrebu antimalarika, ili SLEDAI  $\leq 4$ , PGA (engl. Physician Global Assessment)  $\leq 1$  uz upotrebu GC  $\leq 7,5$  mg (prednizon) i IS leka. Terapija u lupus nefritisu (LN) treba da bude usmerena ka kompletnoj renalnoj remisiji (proteinurija  $< 500$  mg/24h, serumski kreatinin ne viši od 10% od početnih vrednosti) ili bar parcijalnoj remisiji (redukcija proteinurije  $\geq 50\%$  do subnefrotskog nivoa, serumski kreatinin ne viši od 10% od početnih vrednosti). Tabela br.2 prikazuje sažet prikaz lekova koji se preporučuju za lečenje ne-renalnih manifestacija SLE-a u zavisnosti od težine bolesti.

Tabela br.2. Lečenje ne-renalnih manifestacija sistemskog eritemskog lupusa prema težini bolesti  
Table 2. Treatment of non-renal Systemic Lupus Erythematosus according to severity

Lek	Blaga*		Umerena**		Teška***	
	1. linija	Refraktorna	1. linija	Refraktorna	1. linija	Refraktorna
HCQ	+	+	+	+	+	+
GC PO/IM	+	+				
GC PO/IV			+	+	+	+
MTX/AZA		+	+			
BEL				+		
CNI			+	+		
MMF			+	+	+	
CYC					+	+
RTX						+

\***Blaga**: prisustvo konstitucionalnih simptoma, blagog artritisa, raša  $\leq 9\%$  BSA ili Trci  $50-100 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; SLEDAI  $\leq 6$ ; BILAG C ili  $\leq 1$  BILAG B manifestacije

\***Umerena**: RA-nalik artritis, raš  $9-18\%$  BSA, kožni vaskulitis  $\leq 18\%$  BSA, Trci  $20-50 \times 10^3/\text{mm}^3$  ili serozitisa; SLEDAI 7-12;  $\geq 2$  BILAG B manifestacije

\***Teška**: zahvatanje važnih organa (nefritis, cerebritis, mijelitis, pneumonitis, mezenterični vaskulitis); trombocitopenija sa Trci  $< 20 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; TTP- nalik bolest ili akutni sindrom aktivacije makrofaga; SLEDAI  $> 12$ ;  $\geq 1$  BILAG A manifestacije

AZA, azatioprin; BEL, belimumab, BILAG, British Isles Lupus Assessment Group; BSA, Body Surface Area, CNI, kalcineurinski inhibitori; CYC, ciklofosfamid; GC, glikokortikoidi; HCQ, hidroksihlorohin; IM, intramuskularno; MMF, mikofenolat-mofetil; MTX, metotreksat; PO, peroralno; RA, reumatoidni artritis; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; Trci, trombociti; TTP, trombozna trombocitopenična purpura.

LEKOVI KOJI SE PREPORUČUJU ZA LEČENJE SLE-A:

*Nove preporuke za lečenje SLE:*

Hidroksihlorohin (HCQ) je lek izbora za svakog bolesnika sa SLE-om, ukoliko naravno ne postoje kontraindikacije za njegovu primenu. Kako bi se smanjila mogućnost toksičnog efekta leka na retinu (retinopatija) dnevna doza ne bi trebala da bude veća od 5 mg/kg telesne mase. Oftalmološku kontrolu bi trebalo sprovoditi na početku lečenja, nakon 5 godina terapije, a potom svake godine.

Glikokortikoidi (GC) su veoma efikasni i neophodni u aktivnoj bolesti, ali je cilj da se pri dužoj primeni doza ovih lekova smanji ( $\leq 7,5$  mg prednizona ili ekvivalenta) ili čak potpuno ukine. Ovo je moguće na dva načina: 1) početna primena pulsne doze intravenskog metilprednizolon-a (MP) sa prelaskom na niže startne doze i brzo

smanjivanje oralnog GC ili 2) rano uključivanje imunosupresivnog leka u terapiju. Visoke doze parenteralnog MP (250-1000 mg/dan tokom 3 dana) se daju u akutnim, visceralnim manifestacijama (renalni, neuropsihijatrijski lupus) bolesti.

Imunosupresivne lekove (IS) treba uključiti u terapiju kod onih bolesnika koji ne reaguju na HCQ (sam ili u kombinaciji sa GC) ili kod onih kod kojih nije moguće smanjiti dozu GC na onu preporučenu za hroničnu primenu. Izbor IS zavisi od kliničke manifestacije bolesti, starosti bolesnika, generativnog perioda, bezbednosnog profila i cene. Metotreksat (MTX) i azatioprin (AZA) su lekovi izbora. Mikofenolat-mofetil (MMF) je takođe potentan IS, ali je njegova primena donekle ograničena zbog visokog teratogenog potencijala i više cene u odnosu na predhodna dva IS. Ciklofosfamid (CYC) je rezervisan za ozbiljne, organske manifestacije bolesti (naročito bubrežnu, neuropsihijatrijsku, kardiopulmonalnu), ili kao poslednja alternativa za refrakterne slučajeve SLE-a bez zahvatanja vitalnih organa. Posebno je potrebno voditi računa o primeni leka kod osoba u fertilnom periodu zbog gonadotoksičnog efekta.

Biološki lekovi koji se preporučuju za primenu u SLE-u su belimumab (BEL) i rituximab (RTX) (monoklonska antitela koja su usmerena ka B-

ćelijama). BEL treba razmotriti kod bolesnika sa ne-renalnom manifestacijom bolesti koji ne reaguju na inicijalnu terapiju (HCQ, GC sa ili bez IS) ili onih kod kojih se ne može smanjiti doza GC (maksimum 7,5 mg/kgTM). Zbog negativnih rezultata randomizovanih kontrolisanih studija RTX se trenutno preporučuje samo kod bolesnika sa ozbiljnim renalnim ili ekstrarenalnim manifestacijama bolesti koji ne reaguju na IS lekove i/ili BEL ili kod bolesnika kod kojih postoji kontraindikacija za primenu ovih lekova. Generalno, RTX se uvodi u terapiju SLE-a tek nakon neuspjeha više od jednog IS leka [12].

*Lečenje specifičnih manifestacija bolesti:*

Kožna manifestacija bolesti zahteva primenu topikalne terapije-GC i/ili kalcineurinski inhibitori (CNIs) kao prvu liniju, uz antimalarik, a sistemski GC se dodaje kasnije u dozi koja zavisi od stepena zahvaćenosti kože. U slučaju neadekvatnog odgovora dodaje se MTX, a dolaze u obzir i retinoidi, dapson i MMF.

Neuropsihijatrijski lupus je oblik bolesti koji je veliki dijagnostički izazov, a sama terapija zavisi od patofiziološkog mehanizma koji ga je izazvao. Ukoliko se radi o inflamaciji onda se uključuju GC i/ili IS, dok je antikoagulantna/antitrombotična terapija rezervisana za slučajeve kada su prisutna antifosfolipidna antitela i postoji sumnja da se radi o tromboznom/ishemijskom incidentu. **U kliničkoj praksi se obično daje kombinacija ovih lekova.**

Hematološke manifestacije koje najčešće zahtevaju intenziviranje terapije su trombocitopenija i autoimuna hemolizna anemija (AIHA). Kod izražene trombocitopenije (trombociti < 30.000m<sup>3</sup>) potrebno je uključiti srednje-visoke doze peroralnog GC uz IS (AZA,

MMF, ciklosporin) sa postepenim smanjivanjem doze GC. Takođe se preporučuje dati inicijalnu pulsnu dozu MP tokom 1-3 dana. Davanje intravenskih imunoglobulina (IVIG) se može razmotriti u akutnoj fazi, neadekvatnom odgovoru na visoke doze GC ili opasnosti od GC-povezanih infekcija. U refraktornim slučajevima ili čestim relapsima se mogu uključiti i RTX ili CYC. Trombopoetinske agoniste i splenektomiju treba ostaviti kao poslednji izbor. AIHA se leči po sličnim principima kao i trombocitopenija.

Lečenje lupus nefritisa podrazumeva dve faze lečenja: 1) indukciona faza koja podrazumeva primenu pulsa MP uz IS (CYC ili MMF) i 2) faza održavanja u kojoj se primenjuju AZA ili MMF. Kod refraktornih slučajeva treba razmotriti primenu RTX. CNIs su za sada druga linija lekova kako za indukcionu fazu tako i za fazu održavanja i primenjuju se u neproliferativnim oblicima LN ili proliferativnim oblicima sa refraktornim nefrotskim sindromom kada se mogu koristiti u kombinaciji sa MMF-om [12].

**ZAKLJUČAK:**

Novi ACR/EULAR klasifikacioni kriterijumi su kreirani tako da se poboljša senzitivnost i specifičnost u odnosu na prethodne kriterijume. Ovi kriterijumi su naročito značajni za kliničke studije jer daju jasne smernice za postavljanje dijagnoze bolesti zasnovane na ANA pozitivnosti kao ulaznom kriterijumu i hijerarhijskoj strukturi precizno bodovanih kriterijuma. Što se tiče EULAR terapijskih preporuka, one omogućavaju kliničarima da na osnovu jasno postavljenih ciljeva i najnovijih saznanja o postojećim terapijskim modalitetima preduzmu mere za adekvatno lečenje bolesnika obolelih od SLE.

LITERATURA:

1. 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 Rheum.* 1982;25:1271-7.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
3. 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. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-82.
4. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task Force of the EULAR standing Committee for clinical Affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2074-82.
5. Andreoli L, Bertsias 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. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:476-85.
6. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-86.

7. 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. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1151-9.
8. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-91
9. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum.* 1988;31:817-25
10. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, Neri R, et al.: 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* 1992; 10: 541-7
11. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. 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 (Oxford)* 2005;44:902-6.
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736-745