

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung der neuen EULAR/ACR-Kriterien des
Systemischen Lupus Erythematoses von 2019

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Katharina Margret Elisabeth Pütz
aus Eschweiler

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher
Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

Tag der Promotion: 24.04.2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-ND-4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 Ätiologie des SLE	2
2.2 Pathogenese des SLE	3
2.3 Klinik des SLE.....	4
2.3.1 Konstitutionelle Manifestationen	5
2.3.2 Gelenkbeteiligung.....	5
2.3.3 Dermatologische Manifestationen.....	6
2.3.4 Kardiopulmonale Manifestationen	7
2.3.5 Hämatologische und immunologische Manifestationen	7
2.3.6 Nephrologische Manifestationen.....	9
2.3.7 Gastrointestinale Manifestationen	11
2.3.8 Neuropsychiatrische Manifestationen	11
2.3.9 Vaskuläre Manifestationen	13
2.4 Diagnostik des SLE	16
2.5 Therapie des SLE.....	16
2.6 Prognose des SLE	17
2.7 Klassifikationskriterien	18
2.7.1 ACR-Klassifikationskriterien.....	18
2.7.2 SLICC-Kriterien.....	20
2.7.3 EULAR/ACR-Kriterien des SLE von 2019	21
2.7.3.1 Konstitutionelles Kriterium der EULAR/ACR-Klassifikation	23
2.7.3.2 Neuropsychiatrische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation	23
2.7.3.3 Dermatologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation	24
2.7.3.4 Serosale Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation.....	24
2.7.3.5 Muskuloskelettale Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation.....	25
2.7.3.6 Renale Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation	25
2.7.3.7 Hämatologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation	25
2.7.3.8 Immunologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation.....	26
3 Material und Methoden	28

3.1	Studiendesign.....	28
3.2	Datenerhebung	28
3.2.1	Nicht-SLE Patientenkollektiv.....	28
3.2.2	SLE-Patientenkollektiv	29
3.3	Statistische Auswertung	29
3.4	Ethikzulassung.....	30
4	Ergebnisse	31
4.1	Demographie nach Krankheitsgruppe	31
4.2	Betrachtung der ACR-Klassifikation des SLE von 1997	35
4.3	Betrachtung der EULAR/ACR-Klassifikation des SLE von 2019.....	37
4.4	Vergleich von Sensitivität und Spezifität.....	39
5	Diskussion	42
5.1	Diskussion der Methodik	42
5.2	Diskussion der Studienergebnisse	42
5.2.1	Basischarakteristika	42
5.2.2	Entwicklung der EULAR/ACR-Klassifikation von 2019	43
5.2.3	Klinische Anwendbarkeit der EULAR/ACR-Klassifikation von 2019.....	43
5.2.4	Zuordnungsregel der EULAR/ACR-Klassifikation	44
5.2.5	Klassifikationskriterien als Diagnosekriterien	44
5.2.6	Monozentrische Studie	45
5.2.7	SLE-Verdacht-Patientengruppe	45
6	Zusammenfassung.....	46
7	Literaturverzeichnis	IX
	Danksagung.....	XV

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACLE	Akuter kutaner Lupus Erythematodes
ACR	American College of Rheumatology
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
ANA	Antinukleäre Antikörper
APL	Antiphospholipid-Antikörper
AZA	Azathioprin
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
CDLE	Kutaner diskoider Lupus Erythematodes
CCLE	Chronisch kutaner Lupus Erythematodes
CLE	Kutaner Lupus Erythematodes
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dsDNA	Doppelstrang-DNA
et al.	et alii
EULAR	European League Against Rheumatism
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IPO	Intestinale Pseudo-Obstruktion
JGU	Johannes-Gutenberg-Universität
LE	Lupus erythematodes
LN	Lupusnephritis
LSE	Libman-Sacks-Endokarditis
MoCa	Montreal Cognitive Assessment-Test
MTX	Methotrexat
N	Absolute Zahl
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
PVE	Proteinverlust-Enteropathie
RNA	Ribonukleinsäure
RPGN	Rapid-progressive-Glomerulonephritis
SCLE	Subakuter kutaner Lupus erythematodes

SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
%	Prozentsatz

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verlauf altersspezifischer Inzidenz und Prävalenz von Epilepsie	13
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Endogene und exogene Faktoren	3
Tabelle 2 Häufigste Autoantikörper bei SLE-Erkrankten (53)	4
Tabelle 3 Hämatologische und immunologische Labordiagnostik	9
Tabelle 4 LN-Klassen (89)	11
Tabelle 5 Manifestationen des SLE und deren Prävalenz (53)	14
Tabelle 6 Kriterien der ACR-Klassifikation des SLE	18
Tabelle 7 SLICC-Kriterien des SLE (69)	21
Tabelle 8 Domänen der EULAR/ACR-Kriterien des SLE von 2019	23
Tabelle 9 Neuropsychiatrische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation	24
Tabelle 10 Dermatologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation	24
Tabelle 11 Serosale Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation	25
Tabelle 12 Renale Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation	25
Tabelle 13 Hämatologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation	26
Tabelle 14 Immunologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation	26
Tabelle 15 Demographie nach Krankheitsgruppen	32
Tabelle 16 Alter bei Erstdiagnose nach Krankheitsgruppen	34
Tabelle 17 ACR-Klassifikation von 1997 nach Krankheitsgruppen	36
Tabelle 18 Vergleich der Klassifikation von 1997 mit der Klassifikation von 2019	38
Tabelle 19 Vergleich Sensitivität und Spezifität	41

1 Einleitung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine systemische Autoimmunerkrankung mit heterogenen Krankheitsabläufen und -manifestationen. Fast jedes Organsystem kann betroffen und somit geschädigt werden. Ätiologisch liegt meistens eine multifaktorielle Genese zugrunde. Die Diagnostik des SLE gestaltet sich aufgrund ihrer unterschiedlichen klinischen und immunologischen Manifestationen schwierig. Auch die Rekrutierung von SLE-Patienten in Studien ist somit schwierig. Dafür wurden in der Vergangenheit vor allem zwei Klassifikationskriterien des SLE verwendet. Zum einen die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und zum anderen die Klassifikationskriterien der Systemic Lupus international Collaborating Clinics (SLICC). Problematisch erwies sich hier jedoch die eingeschränkte Sensitivität (82,8%) der ACR-Klassifikation und die nicht ausreichende Spezifität (83,7%) der SLICC-Klassifikation (1). Das ACR entwickelte im Jahr 2019 in Zusammenarbeit mit der European League Against Rheumatism (EULAR) eine neue Klassifikation. Ziel dieser Klassifikation ist eine spezifischere homogene Patientenrekrutierung für Studien zu erreichen. Hierfür wurden insbesondere neuere Parameter, zum Beispiel Biomarker (Antikörper, Komplement) in die Klassifikation aufgenommen (1). Die Klassifikationskriterien sind nicht dafür ausgelegt, die Diagnose SLE zu stellen, denn diese soll weiterhin eine klinische Entscheidung bleiben (86). Dennoch können die Klassifikationskriterien bei der Diagnosestellung hilfreich sein.

Ziel dieser Arbeit ist, die Sensitivität, Spezifität und die klinische Anwendbarkeit der letztgenannten Klassifikation zu prüfen. Des Weiteren sollen diese mit der Spezifität und Sensitivität der ACR-Kriterien des SLE von 1997 (1) verglichen werden. Die Hypothese, dass die neuen EULAR/ACR-Kriterien des SLE von 2019 eine höhere Sensitivität und Spezifität haben, soll mit Hilfe eines Vergleichs zwischen unserem SLE-Patientenkollektiv der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität (JGU) Mainz und Nicht-SLE-Patientenkollektiven (Vaskulitis, Kollagenosen, Rheumatoide Arthritis, Autoimmunhepatitis, Primär Biliäre Cholangitis, Hepatozelluläres Karzinom (HCC)) untersucht werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Ätiologie des SLE

Der SLE ist eine multifaktoriell verursachte Autoimmunerkrankung, die häufig chronisch rezidivierend in Schüben verläuft. Einen Einfluss auf die Pathogenese haben beispielsweise genetische Veränderungen und hormonelle Faktoren. Vor allem Östrogene weisen einen signifikanten Einfluss auf die Pathogenese des SLE auf. Frauen mit früher Menarche haben ein erhöhtes Risiko an SLE zu erkranken. Ergänzend dazu konnte nachgewiesen werden, dass Hormontherapien oder Kontrazeptiva die Prävalenz an SLE-Erkrankungen erhöhen (2). So erkranken Frauen mit 88,7% der Fälle wesentlich häufiger an SLE als Männer. Der Altersgipfel liegt zwischen 20 und 40 Jahren und trifft somit vor allem Frauen im reproduktiven Alter (3). Jedoch kann sich der SLE auch in jeder anderen Altersgruppe manifestieren. Bei 10-20% der SLE-Erkrankten wurde die Diagnose bereits im Kindesalter gestellt. Der klinische Verlauf bei Kindern ist meist schwerer als bei Patienten, die bei Diagnosestellung bereits das Erwachsenenalter erreicht haben (4). Zusätzlich spielen Umweltfaktoren, wie Exposition gegenüber Sonnenlicht oder Rauchen, durch vermehrte Zell-Apoptose eine wichtige Rolle. Auch bakterielle und virale Infektionen beziehungsweise Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus weisen eine erhöhte Prävalenz auf. Einige Medikamente, die zur Demethylierung der DNA oder zur Veränderung von Antigenen führen, können einen Lupus indizieren.

Zusammenfassend ist die Ätiologie des SLE noch nicht vollständig bekannt, jedoch spielen, wie oben genannt, genetische, hormonelle, immunologische und umweltbedingte Faktoren eine wichtige Rolle. Zusätzlich ist es wichtig, auch die Ätiologie von Schubereignissen zu beachten. Schubereignisse können durch unterschiedliche Faktoren ausgelöst werden. Die Exposition gegenüber Sonnenlicht oder Rauchen kann einen Lupus-Schub induzieren. Des Weiteren können bakterielle oder virale Infektionen das Schubrisiko erhöhen. Auch hormonelle Faktoren spielen hierbei eine wichtige Rolle. Lupus-Erkrankte sollten bei hormonellen Veränderungen, wie beispielsweise Schwangerschaft oder Menopause, unter verstärkter medizinischer Beobachtung stehen, um Schubereignisse frühzeitig erfassen und therapieren zu können.

Tabelle 1 Endogene und exogene Faktoren

<u>Endogene Faktoren</u>	<u>Exogene Faktoren</u>
Genetik	Sonnenlicht
Hormone (vor allem Östrogene)	Rauchen
Vitamin-D-Mangel	Infektionen (bakteriell und viral)
	Medikamente

Darstellung der häufigsten endogenen und exogenen Faktoren, die für die Entstehung eines SLE ursächlich sein können.

2.2 Pathogenese des SLE

Pathogenetisch für den SLE sind meist Störungen des angeborenen und adaptiven Immunsystems. Eine verstärkte Produktion immunogener Formen von Nukleinsäuren, ihren Proteinen sowie weiteren Selbstantigenen führt unter anderem zur vermehrten Freisetzung von Interleukinen und Interferon-alpha. Die Phagozytose von apoptotischen und nekrotischen Zellen ist bei ca. 33% der SLE-Patienten gestört (5). Dies führt dazu, dass Zellkernmaterial der apoptotischen und nekrotischen Zellen freigesetzt wird. Diese freigesetzten Zellkernbestandteile können zur Bildung von Autoantikörpern gegen Zellkernbestandteile führen, wie beispielsweise die Bildung von Anti-ds (Doppelstrang) DNA-Antikörpern. Zusätzlich können die freigesetzten Zellkernbestandteile zur Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen führen, was wiederum die Bildung von autoreaktiven T-Zellen fördert. Das Komplementsystem ist für die Induktion der Phagozytose apoptotischer Zellen mit verantwortlich. Defekte im Komplementsystem können bereits im frühen Kindesalter zur Entwicklung eines SLE führen. Nekrotische Trümmer sowie nukleinsäurehaltige Immunkomplexe führen zu einer erhöhten Interferonproduktion. Durch die Bindung von Autoantikörpern kommt es zur anormalen Signalgebung in den T- und B-Zellen. Hierdurch kommt es in den T-Zellen zu einer Interleukin-2-Defizienz, sodass sie leichter apoptotisch werden als gesunde Zellen. Bei den B-Zellen hingegen kommt es durch das Präsentieren von Antigenen und die Produktion von Interleukinen 6 und 10 zu einem verstärkten Überleben der autoreaktiven B-Zellen. Hierdurch kommt es zu einer erhöhten Persistenz von Autoantigenen und

dadurch zu einer erhöhten Autoantikörperbildung. Diese lagern sich vermehrt im Gewebe ab und induzieren eine vermehrte Entzündungsreaktion. Hierdurch kann es in zahlreichen Geweben zu fibrotischem Umbau mit Nekrosebildung kommen.

Wie bereits erwähnt, gibt es eine Vielzahl von Autoantikörpern, welche mit dem SLE assoziiert sind. Die folgende Tabelle stellt die am häufigsten mit dem SLE-assoziierten Autoantikörper dar:

Tabelle 2 Häufigste Autoantikörper bei SLE-Erkrankten (53)

Antikörper	Prävalenz %	Antigen	Klinische Bedeutung
ANA	98	Multipel im Kern	Bester Screening-Test
Anti-ds-DNA-AK	70	Doppelstrang-DNS	Hohe Titer: spezifisch für SLE, korrelieren mit Krankheitsaktivität
Anti-Sm-AK	25	Proteinkomplex an 6 Spezies der nukleären U1-RNS	Spezifisch für SLE
APL	50	Phospholipide, β 2-Glykoprotein-1-Kofaktor, Prothrombin	Prädisposition für Thrombophilie, Aborte und Thrombozytopenie

Darstellung der häufigsten Autoantikörper bei SLE-Erkrankten mit deren Prävalenz, deren Antigen sowie deren klinische Bedeutung. Unter APL werden folgende Antikörper zusammengefasst: Anti-Cardiolipin-Antikörper, Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper und Lupus-Antikoagulans

2.3 Klinik des SLE

Erkrankte präsentieren unterschiedliche Ausprägungen und klinische Manifestationen, da fast jedes Organsystem betroffen sein kann (6). Der Verlauf dieser Erkrankung ist häufig chronisch-rezidivierend mit zum Teil kompletten Remissionen zwischen den Schüben.

2.3.1 Konstitutionelle Manifestationen

Initial präsentieren sich vor allem unspezifische Symptome wie Fieber, Fatigue und Gewichtsverlust (7). Bei etwa 30-60% der SLE-Erkrankten tritt das Fatigue-Syndrom als Erstmanifestation auf (3, 8). Hier gibt es unterschiedliche Faktoren, welche die Müdigkeit bei SLE-Patienten triggern können. Eine Studie aus 2018 stellte heraus, dass vor allem Stress, Schmerz und Depression einen großen Einfluss auf die Müdigkeit haben (8). Je nach Studie weisen 36-86% der SLE-Erkrankten immer wieder unspezifische Fieberschübe auf (9, 10, 11). Laut einer skandinavischen Studie gehört Fieber meist zu den Erstmanifestationen eines SLE und tritt vor allem gehäuft bei Kaukasiern auf (11). Die Temperaturspitzen liegen bei SLE-Erkrankten ohne Infektionen zwischen 38,0°C und 40,6°C (11). Bei einem fiebernden SLE liegt häufig entweder eine Infektion oder eine Exazerbation des SLE vor. An einem ungewollten Gewichtsverlust leiden ca. 10% der Patienten. Abhängig von weiteren Organmanifestationen treten spezifische klinische Symptome auf.

2.3.2 Gelenkbeteiligung

Bei über 80% der SLE-Erkrankten kommt es zur Beteiligung des Bewegungsapparates (12). Dies präsentiert sich unter anderem durch Arthralgien und Myalgien. Jedoch können auch schwere Polyarthritiden und Myositis-Verläufe auftreten (13), welche wie bei der Rheumatoiden Arthritis zu behindernden Funktionsstörungen führen können. Die Inzidenz von Arthritis liegt laut verschiedenen Studien zwischen 69%-95% (12, 14, 15) und bei etwa einem Drittel der SLE-Erkrankten zeigt sich eine Arthritis als Erstmanifestation (14). Meist sind die Finger-, Hand- und Kniegelenke betroffen. Dort ist bei 10-50% der Patienten eine entzündete Synovialmembran mittels Ultraschall erkennbar (53). Bei zwei Drittel der Lupus Arthritis-Erkrankten kommt es zusätzlich zur Morgensteifigkeit (14). Eine Studie von Al Sestak et al. aus 2008 fand heraus, dass die Prävalenz der Arthritis bei Kaukasiern im Vergleich zu Afroamerikanern erhöht ist (16). Die Lupus Arthritis liegt meist nicht dauerhaft vor, sondern tritt in Schüben auf. Zwischen den Schüben liegen meist schmerzlose Remissionen. Bei Dauerschmerzen an einem einzelnen Gelenk sollte eine ischämische Knochennekrose ausgeschlossen werden, da bei Patienten mit systemischer Glukokortikoid-Therapie die Prävalenz von Knochennekrosen erhöht ist.

2.3.3 Dermatologische Manifestationen

Eine weitere Manifestation ist die Beteiligung der Haut, welche bei 80% der SLE-Erkrankten auftritt und bei 25% der Erkrankten als Erstsymptom vorliegt (17). Die Haut ist nach der Gelenkbeteiligung das am zweithäufigsten betroffene Organ. Die nicht-vernarbende Alopezie und die oralen Schleimhautulzerationen werden rein klinisch diagnostiziert. Haarausfall betrifft 40% der Erkrankten (53). Orale Ulzerationen treten ebenfalls bei circa 40% der SLE-Erkrankten auf (53). 12-18% des kutanen Lupus erythematoses (CLE) gehen laut einer Studie aus 2018 in einen SLE über (20). Der subakut kutane Lupus erythematoses (SCLE) zeigt annuläre oder psoriasiforme symmetrische Hautveränderungen, die häufig eine erhöhte Photosensitivität aufzeigen. Laut ACR ist die Photosensibilität definiert durch „einen Hautausschlag als ungewöhnliche Reaktion auf Sonnenlicht“ (73). Die Photosensibilität kann dazu führen, dass die dermatologischen Manifestationen des SLE getriggert werden oder exazerbieren. Die Prävalenz von Photosensibilität bei SLE-Erkrankten liegt laut verschiedenen Studien zwischen 57% (74) und 73% (75). Diese Läsionen halten in der Regel Wochen bis Monate an und heilen meist ohne Vernarbung ab. Bei Rückbildung der Hautveränderungen des SCLE kann es zu Depigmentierungen kommen. Prädisponierend treten diese Hautveränderungen meist an lichtexponierten Arealen, am Stamm und an den Armstreckseiten auf. Der SCLE hat ein höheres Risiko in einen SLE überzugehen als der chronisch diskoide Lupus erythematoses (CDLE). Klinisch manifestiert sich der SCLE zusätzlich zu den Hautveränderungen mit einem verstärkten Krankheitsgefühl, Arthralgien und Myalgien. Der CDLE manifestiert sich als eine „nahezu kreisförmig mit leicht erhabenen, schuppigen, hyperpigmentierten Erythemrändern und depigmentierten atrophischen Zentren“ (53) und ist die häufigste chronische Dermatitis beim Lupus (53). Zusätzlich kann sich eine hyperkeratöse Kopfhaut mit narbiger Alopezie zeigen. Die Prädispositionsstellen sind meist lichtexponierte einzelne Areale. Zur genaueren histologischen Unterscheidung zwischen einem SCLE und einem CDLE sollte eine Hautbiopsie entnommen werden. Beim SCLE zeigt sich eine Interface-Dermatitis vom vakuolären Typ mit perivaskulären lymphozytären Infiltraten und eine deutliche Apoptose der Keratinozyten (1). Beim CDLE zeigt sich histologisch hingegen eine Interface-Dermatitis mit perivaskulären und / oder bandförmigen lymphozytären Infiltraten. An der Kopfhaut kann man eventuell follikuläre Keratinpfropfen sehen. Bei größeren Hautläsionen kommt es zu Schleimablagerungen und es kann zur Verdickung der Basalmembran kommen (1). Laut Skare et alii (et al.) kommt es bei 11,9% der SLE-

Erkrankten zur Ausbildung eines CDLE (21). Der akute kutane Lupus erythematodes (ACLE) manifestiert sich häufig als Schmetterlingserythem oder als generalisierter makulopapulöser Hautausschlag (1). Das Schmetterlingserythem ist ein „photosensitives, leicht erhabenes, gelegentlich schuppiges Erythem im Gesicht (insbesondere auf den Wangen und der Nase) ...“ (53). Die Entstehung des Schmetterlingserythems kann auf einen Schub des SLE hindeuten. Histologisch ist der ACLE ähnlich zum SCLE, jedoch zeigt der ACLE anfangs zusätzlich neutrophile Infiltrate. Ein Schmetterlingserythem weisen 54,2% der SLE-Erkrankten auf (21). Eine Rückbildung der Hautläsionen erfolgt in der Regel innerhalb von Tagen bis Wochen und hinterlässt meist keine Narben (23). Zusammenfassend hat der CLE eine wesentlich höhere Prävalenz als der SLE. 5-25% des CLE entwickeln jedoch im Verlauf einen SLE (17).

2.3.4 Kardiopulmonale Manifestationen

Bei mehr als 50 Prozent der Erkrankten kommt es im Krankheitsverlauf zu pulmonalen Symptomen, wie beispielsweise einer Pleuritis mit rezidivierenden Pleuraergüssen (24). Zusätzlich können sich lebensbedrohliche Manifestationen, wie intraalveoläre Blutungen oder interstitielle Entzündungen mit Lungenfibrose, ausbilden. Diese sollten schnellstmöglich mit aggressiver Immunsuppression therapiert werden. Des Weiteren treten bei circa der Hälfte der SLE-Erkrankten pathologische Veränderungen am Herzen auf. Ein Befall führt vorrangig zur Perikarditis mit Entstehung eines Perikardergusses oder einer Perikardtamponade (25, 26, 78, 79, 80). Die Manifestationen sind häufig zunächst klinisch inapparent und sollten regelmäßig durch Echokardiographien beobachtet werden. Etwa ein Drittel der SLE-Erkrankten weist eine Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz auf und etwa 8% leiden unter einer pulmonalen Hypertonie (27). Zusätzlich kann es zur Myokarditis, Endokarditis oder zur Beteiligung der Koronarien kommen. Eine charakteristische Herzbeteiligung beim SLE ist die „Libman-Sacks-Endokarditis“ (LSE) (28). Diese ist eine Sonderform der nicht-infektiösen Endokarditis und kann zu fibrotischen Veränderungen der Herzklappen führen.

2.3.5 Hämatologische und immunologische Manifestationen

Zu den immunologischen Manifestationen des SLE gehört die Ausbildung von Antikörpern gegen nukleäre Antikörpern (ANA). Sie greifen vor allem Desoxyribonukleinsäure (DNA), Ribonukleinsäure (RNA), Proteine und Protein-Nukleinsäure-Komplexe an (57).

Das sekundäre Antiphospholipid-Syndrom (16, 29), welches durch Antiphospholipid-Antikörper (APL) ausgelöst werden kann, gehört ebenfalls zu den immunologischen Manifestationen des SLE. Die häufigsten APL bei SLE-Erkrankten sind Anti-Cardiolipin-Antikörper, Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper und das Lupus-Antikoagulans. APL aktivieren Endothelzellen, Monozyten sowie Thrombozyten und stimulieren dadurch eine Thrombozytenaggregation sowie eine Vasokonstriktion. 7% der SLE-Erkrankten haben APLs. Von diesen erleiden im Verlauf 34,6% arterielle Thrombosen und 61,5% venöse Thrombosen (30). Knapp 40% der APL-positiven SLE-Erkrankten Frauen erleiden schwangerschaftsbedingte Komplikationen. Laut der Studie von Mehrani et al. haben Anti- β 2-Glykoprotein-I-IgG die stärkste Assoziation mit Thrombosen beim SLE (31). 20% der SLE-Erkrankten mit Anti- β 2-Glykoprotein-I-IgG erleiden im Verlauf eine tiefe Venenthrombose und 12% einen Schlaganfall (31). Lupus Antikoagulantien sind Immunglobuline, die mit negativ geladenen Phospholipiden reagieren. Dies führt zur Hemmung des Prothrombin-Aktivator-Komplexes und kann dadurch die Bildung von Thrombosen fördern (32). Laut verschiedenen Studien liegt die Inzidenz des Lupus Antikoagulans bei SLE-Erkrankten zwischen 6-65% (32-34). Diese große Schwankung der Inzidenz liegt wahrscheinlich daran, dass teilweise während einer Krankheitsaktivität und teilweise ohne Krankheitsaktivität gemessen wurde. 19% der SLE-Erkrankten mit aPLs haben Anticardiolipin-Antikörper (35). Anticardiolipin-Antikörper richten sich gegen das Membranlipid Cardiolipin und können ebenfalls die Entstehung von Thrombosen induzieren.

Im Normalfall werden apoptotische Zellen schnellstmöglich durch Phagozyten und Lysosomen abgebaut. Kommt es jedoch zu einer Verzögerung des Abbaus, wird die Zellmembran ineffizient und Zellbestandteile, wie beispielsweise dsDNA (Doppelstrang-DNA), treten aus. Dies kann zur Ausbildung von Autoantikörpern, wie beispielsweise Anti-dsDNA-Antikörper und somit zu einer Autoimmunerkrankung wie SLE führen (62). Eine Studie von Conti et. al. aus 2015 (63) zeigt, dass 62,3% der SLE-Erkrankten, während des gesamten Krankheitsverlaufs Anti-dsDNA-Antikörper entwickeln und 24,4% durchgehend keine Anti-dsDNA-Antikörper aufzeigen. Die restlichen 13,3% weisen zeitweise Anti-dsDNA-Antikörper auf. Hohe Titer von IgG-Antikörpern gegen dsDNA (aber nicht gegen Einzelstrang-DNS) sind für den SLE spezifisch (53). Bei etwa einem Drittel der SLE-Erkrankten mit Anti-dsDNA-Antikörpern kommt es im Verlauf zu Nierenschäden.

Laut einer Studie von Ahn et. al. aus 2019 weisen 41% der SLE-Erkrankten im Krankheitsverlauf Anti-Sm-Antikörper auf (64), die sich gegen Ribonukleoproteine richten.

Eine häufige hämatologische Manifestation bei SLE-Erkrankten ist die autoimmunhämolytische Anämie. Eine Publikation aus Juli 2017 zeigt, dass 12,8% der SLE-Erkrankten einen positiven direkten Coombs-Test aufweisen, jedoch leiden von diesen nur 54,3% unter einer AIHA (21). Eine AIHA tritt bei SLE-Erkrankung im Kindesalter signifikant häufiger auf als im Erwachsenenalter (14% versus 3%) (54).

Auch Thrombopenien und Leukopenien treten bei SLE-Erkrankten gehäuft auf. Eine Thrombopenie (< 100.000 pro Mikroliter) entwickeln 12-20% der SLE-Erkrankten (21, 55) und eine Leukopenie (< 4.000 pro Mikroliter) 15-41% der SLE-Erkrankten (21, 56).

Tabelle 3 Hämatologische und immunologische Labordiagnostik

Hämatologisch	AIHA
	Thrombopenie
	Leukopenie
Immunologisch	ANA
	Komplementerniedrigung
	Anti-dsDNA-Antikörper
	Anti-Sm-Antikörper
	APL

Darstellung der wichtigsten Biomarker der hämatologischen und immunologischen Labordiagnostik bei SLE-Erkrankten.

2.3.6 Nephrologische Manifestationen

Eine weitere häufige und prognosebestimmende Manifestation ist die Lupusnephritis (LN). 30-90% der SLE-Erkrankten zeigen im Verlauf eine renale Manifestation (36). 30% der SLE-Erkrankten entwickeln im Verlauf eine Proteinurie (37). Diese ist ein guter

Prädiktor, um das Nierenüberleben bei LN abzuschätzen (38). Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Proteinurie ist bei SLE-Patienten mit Lymphopenie, Psychose, jüngerem Alter, erhöhter Anzahl von ANA oder Anti-dsDNA-Antikörpern erhöht. Die LN ist ein prognosebestimmender Faktor, da diese in ein terminales Nierenversagen übergehen kann.

Die LN wird in sechs Klassen eingeteilt (39, 89). Klasse eins zeigt histologisch minimale mesangiale Immunkomplexe in den Glomeruli ohne Zellvermehrung (36, 89). Bei Klasse zwei hingegen findet man zusätzlich zu den mesangialen Immunkomplexen eine Zellvermehrung (36, 89). Bei Klasse drei zeigen weniger als 50% der Glomeruli aktiv proliferierende, nekrotisierende und sklerosierende Läsionen (36, 89). Klasse vier zeigt ein ähnliches Bild wie Klasse drei, jedoch sind über 50% der Glomeruli betroffen (36, 89). Bei Klasse fünf zeigt sich histologisch eine membranöse Glomerulonephritis mit verdickter Kapillarschlinge (36, 89). Bei der schwerwiegendsten Klasse sechs kommt es zu morphologischen Spätschäden. Hier liegt bei $\geq 90\%$ der Glomeruli eine Sklerose ohne Restaktivität vor (36, 89). Bei mehr als 50% der biopsierten SLE-Erkrankten zeigt sich histologisch eine LN-Klasse drei oder vier. Bei 10-15% liegt eine LN Klasse fünf vor (36). Eine LN wird meist von einer Proteinurie und Hämaturie begleitet (36). Zu beachten ist, dass eine LN häufig zunächst asymptomatisch verlaufen kann. Aus diesem Grund sollte bei jedem Verdacht auf einen SLE mindestens eine Urinanalyse erfolgen. Anschließend sollte je nach Befund eine Nierenbiopsie angeschlossen werden. In den letzten Jahren konnte die Wahrscheinlichkeit einer terminalen Niereninsuffizienz bei LN-Erkrankten durch neue Immuntherapien von 20% auf 2% reduziert werden (40, 41). Durch eine frühzeitige Therapie kann das renale Überleben signifikant erhöht werden (42). Prognostisch ungünstig bei einer LN sind zum einen APL und zum anderen das männliche Geschlecht. Die Assoziation des männlichen Geschlechts zur ungünstigen Prognose ist nicht vollständig geklärt. Das Risiko, nach einer Nierentransplantation erneut eine LN zu erleiden, schwankt je nach Studie stark zwischen unter 5% und bis zu 54% (43).

Tabelle 4 LN-Klassen (89)

Klasse	Diagnose	Definition
I	Minimale mesangiale LN	Normal bei Lichtmikroskopie (LM) mit mesangialen Ablagerungen bei Immunfluoreszenz (IF) oder Elektronenmikroskopie (EM)
II	Mesangial proliferative LN	Rein mesangiale Hyperzellularität bei LM mit mesangialen Ablagerungen bei IF; kann seltene subepitheliale oder subendotheliale Ablagerungen bei IF oder EM aufweisen (nicht bei LM)
III	Fokale LN	Aktive oder inaktive segmentale oder globale endokapilläre ± extrakapilläre GN bei LM in < 50 % der Glomeruli; gewöhnlich mit subendothelialen Ablagerungen
IV	Diffuse LN	Aktive oder inaktive segmentale oder globale endokapilläre extrakapilläre GN bei LM in ≥ 50 % der Glomeruli
V	Membranöse LN	Globale oder segmentale granuläre subepitheliale Ablagerungen entlang des GMB bei LM und IF oder EM; wenn Klasse III oder IV vorhanden ist, müssen bei > 50 % der Kapillaren von > 50 % der Glomeruli ± mesangialen Veränderungen auftreten
VI	Erweiterte Sklerose LN	≥ 90 % der glomerulären Sklerose ohne Restaktivität

Histopathologische Klassifikation der LN gemäß der International Society of Nephrology (ISN) und der Renal Pathology Society. (RPS)

2.3.7 Gastrointestinale Manifestationen

Bei gastrointestinalem Befall kann es einerseits zur Allgemeinsymptomatik wie Übelkeit und Diarrhoe kommen. Andererseits kann sich eine Cheilitis, Ösophagitis oder Hepatitis ausbilden (44, 45). Zusätzlich kann eine Proteinverlust-Enteropathie (PVE) entstehen. Rund 60% der SLE-Erkrankten leiden unter einer PVE. Deren klinische Symptome (periphere Ödeme, Aszites, Pleura- oder Perikarderguss) entwickeln sich vor allem aufgrund einer Hypoalbuminämie.

Eine weitere gastrointestinale Manifestation ist die intestinale Pseudo-Obstruktion (IPO) (45). 41-53% der SLE-Erkrankten weisen diese als Erstmanifestation auf. Sie präsentiert sich durch abdominelle Schmerzen, Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen oder Verstopfung (44, 45). Ein Drittel der Erkrankten zeigt eine Lupus Hepatitis als Erstmanifestation. Hierbei kommt es eher zu unspezifischen Symptomen, weshalb eine Leberbiopsie bei Verdacht empfohlen wird (45). Eine weitere schwerwiegende gastrointestinale Manifestation ist die Lupus Pankreatitis. Bei Vorliegen einer Lupus Pankreatitis kommt es häufig zu abdominellen Schmerzen mit Übelkeit und Erbrechen (45). Eine Vaskulitis der intestinalen Gefäße kann lebensbedrohliche Komplikation wie Perforation, Ischämien, Blutungen oder Sepsis zur Folge haben.

2.3.8 Neuropsychiatrische Manifestationen

Neuropsychiatrische Manifestationen sind meist durch kognitive Veränderungen, Psychosen, Epilepsie, Kopfschmerzen oder Delir gekennzeichnet (46, 7). Ursächlich dafür ist meist eine zerebrale Vaskulitis, die durch Immunkomplexablagerungen im Gefäßendothel entstehen kann. Bei 6-12% der Patienten mit neu diagnostiziertem SLE treten im Verlauf des ersten Jahres neuropsychiatrische Manifestationen auf (47). Das

Auftreten von neuropsychiatrischen Manifestationen nimmt im Krankheitsverlauf weiter zu. Laut einer Studie in Quito-Ecuador aus 2019 weisen 71% der SLE-Erkrankten im Krankheitsverlauf mindestens eine psychische Störung auf (48). Jedoch ist die Spannweite der Prävalenz an neuropsychiatrischen Manifestationen in vielen Studien sehr groß und liegt zwischen 12-95% (49-51). Neuropsychiatrische Manifestationen haben einen großen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität. Die häufigste Manifestation ist die kognitive Dysfunktion mit Störung der Merkfähigkeit und des logischen Denkens (53). Außerdem treten gehäuft Kopfschmerzen auf. Ein starker Kopfschmerz kann auf einen SLE-Schub hindeuten. Eine Psychose tritt bei SLE-Erkrankten mit einer Wahrscheinlichkeit von 6-17% auf (52). Wichtig jedoch ist, dass man eine durch SLE induzierte Psychose von einer Glukokortikoid-induzierten Psychose unterscheidet. Laut einer Studie aus dem Jahr 2014 (46), die das Risiko einer Epilepsie bei SLE-Erkrankten retrospektiv erforscht hat, liegt die Inzidenz von Epilepsie bei SLE-Erkrankten 2,86-mal höher als bei Nicht-SLE-Erkrankten. Erwähnenswert ist außerdem, dass bei unter 20-Jährigen die Inzidenz von Epilepsie bei SLE-Erkrankten 10,6-mal höher liegt als bei Nicht-SLE-Erkrankten. Im Gegensatz dazu liegt bei über 60-Jährigen die Inzidenz bei SLE-Erkrankten nur noch 0,96-mal höher als bei Nicht-SLE-Erkrankten [siehe Abb. 1]. Dies bedeutet zusammenfassend, dass die Inzidenz und die Prävalenz von Epilepsie bei SLE-Erkrankten im jüngeren Alter höher ist und dann mit dem Alter abflacht [siehe Abb. 1]. Des Weiteren zeigt diese Studie, dass bei SLE-Erkrankten mit Epilepsie eine höhere Inzidenz von Infarkten, zerebralen Blutungen, aseptischen Meningoenzephalitiden und psychiatrischen Beschwerden vorliegt als bei Nicht-SLE-Erkrankten (46).

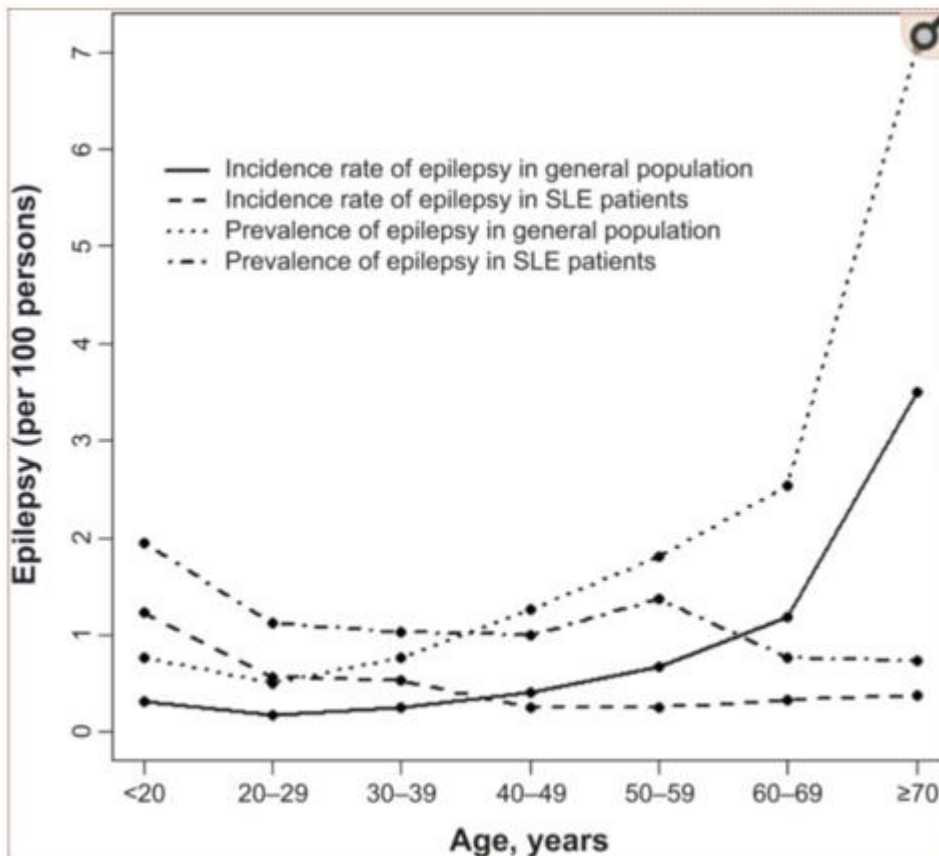


Abbildung 1 Verlauf altersspezifischer Inzidenz und Prävalenz von Epilepsie

Darstellung der altersspezifischen Inzidenz und Prävalenz von Epilepsie bei SLE-Erkrankten und Nicht-SLE-Erkrankten in Taiwan von 1997-2010.

2.3.9 Vaskuläre Manifestationen

SLE-Erkrankte erleiden deutlich häufiger transitorische ischämische Attacken (TIA), Schlaganfälle und Myokardinfarkte. Dies liegt vor allem an den bei SLE-Erkrankten gehäuft auftretenden APL, welche mit Hyperkoagulabilität und akuten Thrombosen assoziiert sind. Jedoch liegt bei APL-negativen Patienten ebenfalls eine erhöhte Gefahr für TIA's, Schlaganfälle und Myokardinfarkte vor. Dies kann mitunter durch SLE-induzierte Vaskulitiden erklärt werden. Das Risiko für vaskuläre Ereignisse ist bei SLE-Erkrankten 3-10fach höher als bei Nicht-SLE-Erkrankten (53). Myokardinfarkte bei SLE-Erkrankten werden meist durch eine fortgeschrittene Arteriosklerose verursacht.

Eine weitere häufige vaskuläre Manifestation ist das Raynaud-Phänomen. Hier kommt es zu rezidivierenden reversiblen Vasospasmen in Fingern und Zehen. Diese können durch Kälte oder emotionalen Stress getriggert werden (67, 68). Laut einer Studie von Heimovski et al. aus 2015 kommt es bei 49,1% der SLE-Erkrankten zur Entwicklung

eines Raynaud-Phänomens. Zusätzlich besagt die Studie, dass das Phänomen bei SLE-Erkrankten in milder Form auftritt (68).

Die klinischen Manifestationen bei SLE-Erkrankten sind sehr vielfältig und treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. Auf den folgenden Seiten sind die häufigsten Manifestationen bei SLE-Erkrankten mit ihrer jeweiligen Prävalenz tabellarisch dargestellt.

Tabelle 5 Manifestationen des SLE und deren Prävalenz (53)

	Manifestation	Prävalenz (%)
Bewegungsapparat	Arthralgien/Myalgien	95
	Nicht erosive Polyarthrit	60
	Handdeformationen	10
	Myopathie/Myositis	25/5
	Ischämische Knochennekrose	15
Haut	Photosensitivität	70
	Wangenerythem	50
	Orale Ulzera	40
	Alopezie	40
	Diskoides Erythem	20
	Vaskulitis mit Erythem	20
	Anderes (z.B. Urtikaria, SCLE)	15
Blut	Anämie (Entzündungsanämie)	70
	Leukozytopenie	60
	Lymphozytopenie	50
	Thrombozytopenie	15
	Lymphadenopathie	15

	Splenomegalie	15
	Hämolytische Anämie	10
Nervensystem	Kognitive Dysfunktion	50
	Psychosen	40
	Kopfschmerzen	25
	Krampfanfälle	20
	Mono- und Polyneuropathie	15
	Schlaganfall, TIA	10
	Akute Verwirrtheit oder Bewegungsstörungen	2-5
	Aseptische Meningitis, Myelopathie	< 1
Herz/Lunge	Pleuritis, Perikarditis, Ergüsse	30-50
	Myokarditis, Endokarditis	10
	Lupuspneumonitis	10
	Herzkranzgefäßerkrankungen	10
	Interstitielle Fibrose	5
	Pulmonale Hypertonie, ARDS, Blutung	< 5
Niere	Proteinurie, zelluläre Zylinder	30-50
	Nephrotisches Syndrom	25
	Niereninsuffizienz	5-10
Magen-Darm-Trakt	Unspezifisch (Übelkeit, leichte Schmerzen, Diarrhö)	30
	Pathologische Leberenzyme	40

	Vaskulitis	5
Thrombosen	Venös	10
	Arteriell	5
Augen	Sicca-Syndrom	15
	Konjunktivitis/Episkleritis	10
	Vaskulitis	5

Darstellung der häufigsten klinischen Manifestationen des SLE mit deren jeweiliger Prävalenz.

Die Zahlen geben den prozentualen Anteil der Patienten an, die diese Symptome zu irgendeinem Zeitpunkt der Erkrankung hatten. ARDS: Akutes respiratorisches Distress-Syndrom, TIA: Transitorische ischämische Attacke

2.4 Diagnostik des SLE

Aufgrund der unterschiedlichen Manifestationen und der zu Beginn häufig unspezifischen Beschwerden ist die Diagnosestellung des SLE schwierig und wird daher oft erst deutlich zeitverzögert gestellt. Wichtig für die Diagnosestellung ist die detaillierte Erfassung klinischer Symptomatik und eine spezifische Labordiagnostik. Mit einzelnen Laborwerten oder Klassifikationssystemen darf die Diagnose SLE nicht gestellt werden. Die Diagnose kann nur in einer Gesamtschau der Befunde und nur von einer erfahrenen Klinikerin oder einem erfahrenen Kliniker gestellt werden. Hierbei können Klassifikationskriterien helfen. Auf diese wird in den folgenden Kapiteln detailliert eingegangen. Die Kriterien dienen der Rekrutierung von SLE-Erkrankten, die in klinische Studien eingeschlossen werden. Zur spezifischen Labordiagnostik gehören hämatologische sowie immunologische Untersuchungen, welche bereits ausführlich in Kapitel 2.3.4. thematisiert wurden.

2.5 Therapie des SLE

Eine Heilung des SLE ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich. Auch eine lebenslange vollständige Remission der Erkrankung ist meist nicht erreichbar. Bei 30-50% der Patienten wird eine geringe Krankheitsaktivität erreicht (leichte Symptomatik mit möglichst niedriger Arzneimitteldosis) (53). Wichtig ist, eine personalisierte Therapie einzusetzen, die die individuelle Beschwerdesymptomatik des Patienten mindert. Zum anderen sollte die Häufigkeit von Schubereignissen reduziert werden. Zusätzlich sollte

das Auftreten von Komplikationen verhindert, beziehungsweise reduziert und schnellstmöglich behandelt werden.

Die Therapie stützt sich auf zwei Pfeiler: nicht-pharmakologische Therapie und pharmakologische Therapie. Zur nicht-pharmakologischen Therapie gehören vor allem Sonnenschutz, Impfungen, Nikotinabstinenz und Normgewicht. Die pharmakologische Therapie stützt sich überwiegend auf Analgetika und Immunsuppressiva. Bei APL können zusätzlich Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt werden. Ziel der Therapie von SLE ist eine Remission oder eine geringe Krankheitsaktivität zu erreichen. Die Krankheitsaktivität des SLE kann mithilfe des SLEDAI (Systemic Lupus Erythematoses Disease Activity Index) ermittelt werden. SLEDAI misst die Krankheitsaktivität des SLE mithilfe eines Punktwertsystems. Der Score beinhaltet 24 Parameter, 9 Organsysteme sowie Gewichtungsfaktoren. Dabei können maximal 105 Punkte erreicht werden. Eine Remission ist definitionsgemäß erreicht bei einem SLEDAI von 0 und abgesetzter Glucocorticoid-Therapie. Meist wird zur Aufrechterhaltung der Remission eine Hydroxychloroquin-Therapie fortgeführt. Eine geringe Krankheitsaktivität liegt vor bei einem $\text{SLEDAI} \leq 4$ mit einer Prednisolon-Therapie $\leq 7,5\text{mg/d}$ und Hydroxychloroquin-Therapie.

2.6 Prognose des SLE

Die Überlebensrate von SLE-Erkrankten liegt bei 92% in den ersten zehn Jahren, jedoch steigt das kardiovaskuläre Risiko mit jedem Lebensjahr um 3% (65). Für die Mortalität von SLE-Erkrankten sind zu 20-30% zerebrovaskuläre Ereignisse ursächlich (65). Das Risiko für zerebrovaskuläre Komplikationen ist in den ersten fünf Jahren nach SLE-Diagnose am höchsten. Im Verlauf erreichen 30-50% der SLE-Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität und bei weniger als 10 % können Remissionen erreicht werden (53). Diese werden jedoch meist durch SLE-Schübe unterbrochen. Die Todesursache von SLE-Erkrankten ist meist eine systemische Krankheitsaktivität, Nierenversagen, Infektion oder thromboembolische Ereignisse (53).

2.7 Klassifikationskriterien

2.7.1 ACR-Klassifikationskriterien

Um die Identifizierung von SLE-Patienten für klinische Studien zu erleichtern, wurden Klassifizierungskriterien entwickelt. 1971 veröffentlichte ACR erstmals Klassifikationskriterien für den SLE. Diese beinhalten sowohl klinische (dermatologische, serosale muskuloskelettale, renale und neuropsychiatrische) als auch laborchemische (hämatologische und immunologische) Manifestationen des SLE. Die nachfolgende Tabelle stellt die einzelnen Kriterien der klinischen und hämatologischen Manifestationen sowie die Weiterentwicklung der ACR-Klassifikationskriterien im Jahr 1982 und 1997 dar:

Tabelle 6 Kriterien der ACR-Klassifikation des SLE

	ACR von 1971	ACR von 1982	ACR von 1997
dermatologisch	<u>6 Kriterien:</u> - Schmetterlingserythem - Diskoider Ausschlag - Lichtempfindlichkeit - Raynaud-Phänomen - Alopezie - Orale oder nasopharyngeale Ulzerationen	<u>4 Kriterien:</u> - Schmetterlingserythem - Diskoider Ausschlag - Lichtempfindlichkeit - Mundgeschwüre	<u>4 Kriterien:</u> - Schmetterlingserythem - Diskoider Ausschlag - Lichtempfindlichkeit - Mundgeschwüre
muskuloskelettal	<u>1 Kriterium:</u> Arthritis ohne Deformität in mindestens einem peripheren Gelenk, gekennzeichnet durch Schmerzen, Empfindlichkeit oder Schwellung	<u>1 Kriterium:</u> Nicht erosive Arthritis in ≥ 2 peripheren Gelenken, gekennzeichnet durch Schmerzen, Empfindlichkeit oder Schwellung	<u>1 Kriterium:</u> Nicht erosive Arthritis in ≥ 2 peripheren Gelenken, gekennzeichnet durch Schmerzen, Empfindlichkeit oder Schwellung
serosal	<u>1 Kriterium:</u> - Pleuritis (Anamnese, Reibung, Anzeichen einer Verdickung der	<u>1 Kriterium:</u> - Pleuritis - Perikarditis	<u>1 Kriterium:</u> - Pleuritis (Anzeichen eines Pleuraergusses)

	ACR von 1971	ACR von 1982	ACR von 1997
	Pleura und Flüssigkeitsansammlung) - Perikarditis		- Perikarditis
renal	<u>2 Kriterien:</u> - Proteinurie - Zelluläre Bestandteile im Urin	<u>1 Kriterium:</u> - Proteinurie - Zelluläre Bestandteile im Urin	<u>1 Kriterium:</u> - Proteinurie - Zelluläre Bestandteile im Urin
hämatologisch	<u>1 Kriterium:</u> - hämolytische Anämie - Leukopenie - Thrombopenie	<u>1 Kriterium:</u> - hämolytische Anämie - Leukopenie - Thrombopenie	<u>1 Kriterium:</u> - hämolytische Anämie mit erhöhter Retikulozytenzahl - Leukopenie - Lymphopenie - Thrombopenie
immunologisch	<u>2 Kriterien:</u> - LE-Zellen - chronisch falsch positiver serologischer Test auf Syphilis	<u>2 Kriterien:</u> - positives Lupus erythematoses Präparat, Anti-dsDNA-AK und Anti-Sm-AK und falsch positiv für den serologischen Syphilis-Test - Positive ANA	<u>2 Kriterien:</u> - Positive Anti-dsDNA-AK, Anti-Sm-AK oder APL - Positive ANA
neurologisch	<u>1 Kriterium:</u> - Krampfanfälle - Psychose	<u>1 Kriterium:</u> - Krampfanfälle - Psychose	<u>1 Kriterium:</u> - Krampfanfälle - Psychose
Diagnose	4 oder mehr Kriterien	4 oder mehr Kriterien	4 oder mehr Kriterien

Darstellung der Entwicklung der ACR-Kriterien von 1971 bis 1997. Zur Diagnosestellung müssen mindestens vier Kriterien vorliegen.

Wie tabellarisch dargestellt wurden im Verlauf einzelne Kriterien entfernt (beispielsweise bei den dermatologischen Manifestationen: Raynaud-Phänomen, Alopezie, orale oder nasopharyngeale Ulzerationen) und andere Kriterien hinzugefügt (beispielsweise bei den dermatologischen Manifestationen: Mundgeschwüre).

Sobald vier der elf ACR-Kriterien erfüllt sind, kann der SLE-Erkrankte in Studien rekrutiert werden.

Durch die Veränderung der Klassifikationskriterien im Jahr 1982 konnte ein Anstieg der Sensitivität und Spezifität erreicht werden (66). Levin et al. begründet den Anstieg der Sensitivität vor allem dadurch, dass der ANA-Test seit 1982 als eigenes separates Kriterium zählt (70). Laut verschiedenen Studien liegt die Spezifität der neuen Klassifikation von 1982 zwischen 91% und 99% (1, 70, 71). Jedoch zeigt die Studie von Gilboe et al. (71) im Gegensatz zu anderen Studien (1, 66), dass die neuen Klassifikationskriterien von 1982 nur noch eine Sensitivität von 71% haben.

Eilertsen et al. verglich mit einer groß angelegten Kohorte die Klassifikationskriterien von 1982 mit denen von 1997. Die Untersuchung zeigt, dass beide Klassifikationen eine ähnliche Sensitivität und Spezifität aufweisen (72).

Die 1997 veröffentlichten Klassifikationskriterien wurden weithin akzeptiert und für klinische Studien (sowie für die Diagnose am Krankenbett) weltweit etwa 20 Jahre lang verwendet.

2.7.2 SLICC-Kriterien

Im Jahr 2012 veröffentlichte SLICC eine alternative Klassifikation [Tabelle 7] (76). Die SLICC-Gemeinschaft ist eine Gruppe von Experten, die die klinischen Manifestationen des SLE erforscht. In der neuen Klassifikation wurden drei der vier Hautkriterien neu definiert. Das einzige Hautkriterium, welches in die neue Klassifikation mit aufgenommen wurde, sind die oralen Ulzerationen. Der ACLE, der SCLE, der CLE und die nicht-vernarbende Alopezie wurden neu aufgenommen. Zusätzlich zu den ACR-Kriterien wurden zwei weitere immunologische Kriterien in die SLICC-Klassifikation aufgenommen. Zum einen fließen verringerte Komplementfaktoren und zum anderen ein positiver direkter Coombs-Test mit ein (69). Bei Vorliegen von mindestens vier Kriterien ist ein SLE wahrscheinlich. Die SLICC-Kriterien sind ergänzend an die Maßnahme geknüpft, dass mindestens ein klinisches und ein immunologisches Kriterium vorliegen

muss. Zusätzlich kann die Diagnose SLE bestätigt werden, wenn eine histologisch gesicherte LN gemeinsam mit positiven ANA oder mit positiven dsDNA-Antikörpern vorliegt. Die SLICC-Klassifikation von 2012 war laut der Publikation von Aringer et al. sensitiver als die ACR-Klassifikation von 1997 (96,7% vs. 83%) jedoch weniger spezifisch (83,7% vs. 96%) (1).

Tabelle 7 SLICC-Kriterien des SLE (69)

	17 SLICC-Kriterien des SLE
Dermatologisch	• ACLE (inkl. Schmetterlingserythem) • CLE • Orale / nasopharyngeale Schleimhautulzera • Nicht-vernarbende Alopezie
Systemisch	• Synovitis (≥ 2 Gelenke) oder Druckschmerz (≥ 2 Gelenke) und Morgensteifigkeit (≥ 30 min) • Serositis (Pleuritis oder perikardiale Schmerzen, die >1 Tag anhalten) • Proteinurie (> 500 mg/Tag) • Neurologische Beteiligung (Epilepsie, Psychose, Myelitis)
Laborchemisch	• Hämolytische Anämie • Leukopenie ($< 4.000/\mu\text{L}$) oder Lymphopenie ($<1.000/\mu\text{L}$) • Thrombozytopenie ($<100.000/\mu\text{L}$) • ANA • Anti-dsDNA-Antikörper • Anti-SM-Antikörper • APL • Erniedrigtes Komplement (C3, C4 oder CH50) • Positiver direkter Coombs-Test

Darstellung der 17 SLICC-Kriterien des SLE von 2012.

2.7.3 EULAR/ACR-Kriterien des SLE von 2019

2019 veröffentlichte die EULAR gemeinsam mit dem ACR neue Einstufungskriterien, die die neuesten serologischen Erkenntnisse mit einbeziehen. Ein positiver ANA-Titer

$\geq 1:80$ wurde als Vorschaltkriterium definiert. Dies bedeutet, dass in dieser Klassifikation bei ANA-negativen Patienten kein SLE bestätigt werden darf. Die Klassifikation besteht aus sieben klinischen (konstitutionelle, neuropsychiatrische, dermatologische, serosale, muskuloskelettale, renale und hämatologische) und drei immunologischen (Komplementproteine, SLE-spezifische Antikörper und APL) Domänen. Die einzelnen Kriterien in der Klassifikation werden unterschiedlich stark gewichtet und haben somit einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Gesamtpunktzahl. Die Gewichtung der unterschiedlichen Kriterien liegt zwischen 2 und 10 Punkten. Lediglich bei Vorliegen des Vorschaltkriteriums und einer Gesamtpunktzahl von 10 oder mehr kann ein SLE bestätigt werden. Zusätzlich müssen folgende Grundregeln bei Anwendung der Klassifikation befolgt werden:

- Kriterien dürfen nur bei Verdacht auf SLE angewendet werden
- Kriterien zählen nur, wenn keine andere Ursache wahrscheinlicher ist
- Kriterien werden gezählt, wenn sie mindestens einmal aufgetreten sind
- Kriterien müssen nicht gleichzeitig erfüllt sein
- Mindestens ein klinisches Kriterium muss erfüllt sein
- Innerhalb einer Domäne zählt nur das höchstbewertete Kriterium

Die neue Klassifikation umfasste bei Erstveröffentlichung eine sorgfältig zusammengestellte Validierungskohorte. Die Nicht-Lupus-Patienten in dieser Kohorte hatten „Krankheitsbilder, die SLE nachahmen“ (1). Vor der Validierung wurden alle Patienten zentral auf das Fehlen oder Vorhandensein von SLE beurteilt. Die Spezifität der Klassifikation von 2019 betrug 93% in der Validierungskohorte (1). Bei Anwendung der ACR-Klassifikation von 1997 auf dieselbe Kohorte zeigte sich ebenfalls eine ähnliche Spezifität (77). Die SLICC-Klassifikation von 2012 wies wiederum lediglich eine Spezifität von 84% auf (76). Allerdings war die Sensitivität der Klassifikation von 2019 mit 83% niedriger als bei der ACR-Klassifikation von 1997 (96%) und der SLICC-Klassifikation von 2012 (97%) (1). Die geringe Sensitivität entsteht aufgrund des definierten Vorschaltkriteriums (positive ANA: ANA-Titer $\geq 1:80$). Dies schließt eine kleine Anzahl von SLE-Patienten von der Klassifizierung aus, die noch nie einen positiven ANA-Test hatten, was die Autoren zur Rekrutierung für klinische Studien als akzeptabel erachten (1). Die kombinierte Sensitivität und Spezifität ist bei den EULAR/ACR-Kriterien von 2019 höher als bei den Kriterien von 1997 und 2012 (1,90 vs. 1,76 bzw. 1,80 in der Validierungskohorte) (1).

Tabelle 8 Domänen der EULAR/ACR-Kriterien des SLE von 2019

	Domäne	Kriterien
Klinisch	Konstitutionell	Nicht-infektiöses Fieber
	Neuropsychiatrisch	Delir, Psychose, Epilepsie
	Dermatologisch	Alopezie, orale Ulzerationen, ACLE, SCLE, CDLE
	Serosal	Pleura- oder Perikarderguss, Perikarditis
	Muskuloskelettal	Gelenkbeteiligung
	Renal	Proteinurie, histologische LN Klasse II-V
	Hämatologisch	AIHA, Leukopenie, Thrombopenie
Immunologisch	Komplementsystem	Vermindertes C3 und / oder C4
	SLE-Antikörper	Anti-dsDNA-AK, Anti-SM-AK
	Anti-Phospholipid	Anti-Cardiolipin-AK, Anti-β2-Glykoprotein-AK, Lupus-Antikoagulanz

Darstellung der Domänen der EULAR/ACR Klassifikation des SLE von 2019 mit ihren jeweiligen Kriterien.

2.7.3.1 Konstitutionelles Kriterium der EULAR/ACR-Klassifikation

Bei 35,5% der Personen aus der Kohorte mit SLE lag eine Körpertemperatur über 38,3°C vor und nur bei 13,7% der Personen aus der Kohorte ohne SLE (1). Mit einer Gewichtung von zwei Punkten geht das klinisch konstitutionelle Kriterium Fieber > 38,3°C in die Klassifikation ein.

2.7.3.2 Neuropsychiatrische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Neben Fieber gehen auch neuropsychiatrische Kriterien in die Klassifikation mit unterschiedlicher Gewichtung ein. Zu diesen gehören Delir, Psychose und Epilepsie. Ein vorhandenes Delir wird mit zwei Punkten in der Klassifikation gewichtet. Die Psychose geht mit drei Punkten und die Epilepsie mit 5 Punkten in die Klassifikation ein.

Tabelle 9 Neuropsychiatrische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Neuropsychiatrische Kriterien	Punktzahl
Delir	2 Punkte
Psychose	3 Punkte
Epilepsie	5 Punkte

Darstellung der neuropsychiatrischen Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation des SLE von 2019 mit ihren jeweiligen Punktzahlen.

2.7.3.3 Dermatologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Zu den dermatologischen Kriterien gehören die nicht-vernarbende Alopezie, orale Schleimhautulzera, der SCLE, der CDLE und der ACLE. Die nicht-vernarbende Alopezie oder orale Ulzerationen gehen jeweils mit zwei Punkten in die Gesamtpunktzahl ein. Der SCLE und der CDLE werden jeweils mit vier Punkten gewichtet. Das vierte und letzte dermatologische Kriterium der EULAR/ACR-Kriterien ist der ACLE, der mit sechs Punkten gewichtet wird.

Tabelle 10 Dermatologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Dermatologische Kriterien	Punktzahl
Nicht-Vernarbende Alopezie	2 Punkte
Orale Ulzerationen	2 Punkte
SCLE	4 Punkte
CCLE	4 Punkte
ACLE	6 Punkte

Darstellung der dermatologischen Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation des SLE von 2019 mit ihren jeweiligen Punktzahlen.

2.7.3.4 Serosale Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Zu den serosalen Kriterien gehören zum einen der Pleura- oder der Perikarderguss und zum anderen die akute Perikarditis. Der Pleura- und der Perikarderguss werden in der Klassifikation mit fünf Punkten und die akute Perikarditis mit sechs Punkten gewertet.

Tabelle 11 Serosale Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Serosale Kriterien	Punktzahl
Pleuraerguss	5 Punkte
Perikarderguss	5 Punkte
Perikarditis	6 Punkte

Darstellung der serosalen Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation des SLE von 2019 mit ihren jeweiligen Punktzahlen.

2.7.3.5 Muskuloskelettale Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Als muskuloskelettale Kriterium wird die Synovitis oder der Druckschmerz in mindestens zwei Gelenken bei gleichzeitiger Morgensteifigkeit über eine Minstdauer von 30 Minuten definiert. Dies wird mit sechs Punkten gewichtet.

2.7.3.6 Renale Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Zu den renalen Kriterien gehören die Proteinurie > 500 mg/Tag und die LN-Klassen zwei bis fünf. In der EULAR/ACR-Klassifikation wird die Proteinurie mit vier Punkten gewichtet und die LN-Klasse zwei und fünf mit acht Punkten. Die LN-Klassen drei oder vier werden mit der höchsten Punktzahl (zehn Punkte) in der Klassifikation gewichtet. Dies bedeutet, bei Vorhandensein von ANA $\geq 1:80$ und einer LN-Klasse drei oder vier kann die Krankheit als SLE klassifiziert werden.

Tabelle 12 Renale Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Renale Kriterien	Punktzahl
Proteinurie > 500mg / Tag	4 Punkte
LN-Klasse zwei oder fünf	8 Punkte
LN-Klasse drei und vier	10 Punkte

Darstellung der renalen Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation des SLE von 2019 mit ihren jeweiligen Punktzahlen.

2.7.3.7 Hämatologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Zu den hämatologischen Kriterien gehören die AIHA, die Thrombopenie und die Leukopenie. Eine AIHA geht mit einer Gewichtung von vier Punkten in die Klassifikation

ein. Das Vorliegen einer Thrombopenie geht ebenfalls mit vier Punkten und die Leukopenie mit drei Punkten ein.

Tabelle 13 Hämatologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Hämatologische Kriterien	Punktzahl
Coombs-positive AIHA	4 Punkte
Thrombopenie ($<100.000/\mu\text{L}$)	4 Punkte
Leukopenie ($<4.000/\mu\text{L}$) oder Lymphopenie ($<1.000/\mu\text{L}$)	3 Punkte

Darstellung der hämatologischen Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation des SLE von 2019 mit ihren jeweiligen Punktzahlen.

2.7.3.8 Immunologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Zu den immunologischen Kriterien gehören APL, erniedrigtes Komplement (C3, C4), Anti-ds-DNA-Antikörper und Anti-SM-Antikörper. Das Vorliegen von APL wird mit zwei Punkten in der EULAR/ACR-Klassifikation verrechnet. Eine gleichzeitige Erniedrigung von C3 und C4 wird mit vier Punkten gewichtet und eine Erniedrigung von C3 oder C4 mit drei Punkten. Das Vorliegen von Anti-dsDNA-Antikörper oder Anti-Sm-Antikörper wird mit sechs Punkten gewichtet.

Tabelle 14 Immunologische Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation

Immunologische Kriterien	Punktzahl
APL	2 Punkte
Erniedrigung von C3 und C4	4 Punkte
Erniedrigung von C3 oder C4	3 Punkte
Anti-dsDNA-Antikörper	6 Punkte
Anti-Sm-Antikörper	6 Punkte

Darstellung der immunologischen Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation des SLE von 2019 mit ihren jeweiligen Punktzahlen.

Die Validierung der EULAR/ACR-Kriterien von 2019 gelang sehr gut und die neue Klassifikation wurde umgehend von Rheumatologen weltweit implementiert. Doch wie

gut ist die Klassifikation im klinischen Alltag anwendbar? Im Folgenden wird die Anwendung der EULAR/ACR Kriterien von 2019 in einer Kohorte mit SLE-Patienten und einer mit Nicht-SLE-Patienten (mit Autoimmunhepatitis, RA, Vaskulitis, undifferenzierte Kollagenose, Leber- und Darmerkrankungen), die die Ambulanz der Universitätsmedizin der JGU besucht haben, untersucht.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die neuen EULAR/ACR-Kriterien des SLE von 2019 wurden in einer Kohortenstudie mit den ACR-Kriterien des SLE von 1997 verglichen. In diese Studie wurden Patienten mit einer SLE-Diagnose sowie Patienten mit anderen autoimmunvermittelten rheumatischen Erkrankungen und Patienten aus der hepatologischen Klinik aus der Universitätsmedizin der JGU Mainz pseudonymisiert eingeschlossen.

3.2 Datenerhebung

Die Erfassung der klinischen Daten und die Berechnung der Scores in einer Registerdatenbank erfolgten prospektiv seit 2005, anteilig in den Jahren 2020-2023 durch die Promovendin (Katharina Pütz). Anhand dieser Daten konnten dann auch die EULAR/ACR-Klassifikation von 2019 und die ACR-Klassifikation von 1997 erhoben werden.

Die Lupus-Kriterien wurden berechnet, wenn diese nicht auf eine alternative Diagnose zurückzuführen waren. Dies wurde vom behandelnden Rheumatologen des Patienten beurteilt.

3.2.1 Nicht-SLE Patientenkollektiv

Zum Nicht-SLE-Patientenkollektiv gehören 2771 Patienten (82,06%) der Universitätsmedizin der JGU Mainz mit folgenden Erkrankungen:

- Autoimmunhepatitis (331 Patienten)
- Hepatozelluläres Karzinom (1172 Patienten)
- Primär biliäre Cholangitis (253 Patienten)
- Vaskulitis (474 Patienten)
- Rheumatoide Arthritis (421 Patienten)
- Undifferenzierte Kollagenose (84 Patienten)
- Verdacht auf SLE (36 Patienten)

Die 36 SLE-Verdachtsfälle wurden von drei erfahrenen Ärzten diskutiert, jedoch konnte die SLE-Diagnose hier nicht sicher gestellt werden. Somit wurden die Verdachtsfälle für diese Analyse in die Nicht-SLE-Kohorte eingeordnet.

Das Patientenkollektiv besteht aus 1388 (50,09%) Patientinnen und aus 1379 Patienten (49,76%). Bei 4 Patienten wurde das Geschlecht in der Datenbank nicht erfasst (missing data).

3.2.2 SLE-Patientenkollektiv

Zum SLE-Patientenkollektiv gehören 606 erkrankte Personen, davon sind 88,28% weiblich und 11,55% männlich. Bei einer erkrankten Person wurde das Geschlecht in der Datenbank nicht erfasst (missing data). In diesem Patientenkollektiv wurden alle Patienten der Universitätsmedizin der JGU Mainz eingeschlossen, bei denen bereits ein SLE diagnostiziert wurde. Die SLE-Diagnose wurde von zwei erfahrenen Ärzten diskutiert. Die Diagnose wurde im Konsens gestellt oder abgelehnt. Wenn keine Einigung erzielt wurde, wurde ein dritter Rheumatologe konsultiert.

3.3 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit dem Programm „SAS V.9.4“ mithilfe einer Statistikerin (Irene Schmidtman).

Für die Parameter Demographie und Symptome nach Krankheitsgruppe wurde zunächst eine deskriptive Analyse zur Bestimmung der absoluten und relativen Häufigkeiten durchgeführt.

Ferner wurden für die Altersverteilung für jede Krankheitsgruppe Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima, Mediane, Maxima und Quartile bestimmt.

Für jede Patientin / jeden Patienten wurde der Score nach dem alten ACR-Klassifikationssystem von 1997 und nach dem neuen EULAR/ACR-Klassifikationssystem von 2019 ermittelt. Anschließend wurden die Sensitivitäten und Spezifitäten in üblicher Weise ermittelt.

Die Aussagekraft der Klassifikationen wurde mit dem McNemar-Test und Cohens Kappa verglichen. Mit dem McNemar-Test wird geprüft, ob ein signifikanter Unterschied in der Aussagekraft der Klassifikationen besteht. Dies hilft festzustellen, ob die Veränderung der Sensitivitäten und Spezifitäten auf die Weiterentwicklung der Klassifikationssysteme selbst zurückzuführen ist und nicht nur ein zufälliges Ereignis darstellt. Es ist ein wichtiges Instrument, um die Wirksamkeit von Maßnahmen zu validie-

ren und sicherzustellen, dass die Ergebnisse einer Studie zuverlässig und aussagekräftig sind. Cohens Kappa vergleicht die Häufigkeit der Übereinstimmung zweier Beurteiler mit der erwarteten Häufigkeit der zufälligen Übereinstimmung und normiert deren Differenz mit der erwarteten Häufigkeit zufälliger Nicht-Übereinstimmung. Im Fall völliger Übereinstimmung liegt ein Kappa-Maß von 1 vor. Im Fall absoluter Unterschiedlichkeit liegt ein Kappa-Maß von 0 vor.

Durch die statistische Analyse der Datensätze kann nun bestimmt werden, welcher Score die höhere Sensitivität und Spezifität aufweist.

3.4 Ethikzulassung

Diese Studie betrifft menschliche Teilnehmer und wurde von der Unabhängigen Ethikkommission des Landes Rheinland-Pfalz genehmigt (Nr. 837.467.13 (9152-F) und 2019-14695). Die Teilnehmer gaben nach Aufklärung eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

4 Ergebnisse

Bei der tabellarischen Darstellung der Demographie, der Altersverteilung und der Score-Erhebung nach den Klassifikationssystemen von 1997 und 2019 (Abbildung 2 – Abbildung 5) werden die SLE-Verdachtsfälle in der Gruppe „SLE (incl. Verdacht)“ aufgelistet. Da die SLE-Verdachtsfälle, wie bereits erörtert (S. 28) zur Nicht-SLE-Kohorte gehören, wurden diese somit in der statistischen Analyse der Sensitivität und Spezifität (Tabelle 15) in der Nicht-SLE-Kohorte mit analysiert.

Die SLE-Verdachtsfälle gehören jedoch zur Nicht-SLE-Kohorte, sodass diese beim tabellarischen Vergleich der Sensitivität und Spezifität der einzelnen Kriterien und Klassifikationssystemen in der Nicht-SLE-Kohorte mit analysiert wurden.

4.1 Demographie nach Krankheitsgruppe

Im erhobenen Datensatz befinden sich insgesamt 3377 Patienten, davon sind 56,94% (absolut: 1923 Erkrankte) weiblich und 42,91% (absolut: 1449 Erkrankte) männlich. Bei fünf Personen wurde das Geschlecht bei der Datenerhebung nicht erfasst (missing data). Im SLE-Kollektiv hingegen sind 88,28% (absolut: 535 Erkrankte) weiblich. Die Ethnie ist bei 62,16% unbekannt, bei 37,07% ist eine kaukasische Herkunft bekannt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung sind 27,72% der Patienten verstorben. Im gesamten Patientenkollektiv sind 17,94% an SLE erkrankt.

Tabelle 15 Demographie nach Krankheitsgruppen

	SLE / andere Erkrankung																				Total			
	andere Erkrankung														SLE (incl. Verdacht)									
	Gruppe														Gruppe								Erkrankungen zusammen- gefasst	
	Autoimmun- hepatitis		HCC		PBC		Vaskulitis		rheumatoide Arthritis		undiff. Kollagenose		Erkrankungen zusammen- gefasst		SLE		SLE Verdacht							
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Total	331	100.00	1172	100.00	253	100.00	474	100.00	421	100.00	84	100.00	2735	100.00	606	100.00	36	100.00	642	100.00	3377	100.00		
Geschlecht																								
unbekannt	1	0.30	0	0	0	0	1	0.21	1	0.24	1	1.19	4	0.15	1	0.17	0	0	1	0.16	5	0.15		
weiblich	252	76.13	209	17.83	226	89.33	286	60.34	310	73.63	75	89.29	1358	49.65	535	88.28	30	83.33	565	88.01	1923	56.94		
männlich	78	23.56	963	82.17	27	10.67	187	39.45	110	26.13	8	9.52	1373	50.20	70	11.55	6	16.67	76	11.84	1449	42.91		
Ethnie																								
unbekannt	277	83.69	261	22.27	193	76.28	424	89.45	410	97.39	82	97.62	1647	60.22	419	69.14	33	91.67	452	70.40	2099	62.16		
afrikanisch	1	0.30	5	0.43	0	0	1	0.21	0	0	0	0	7	0.26	1	0.17	0	0	1	0.16	8	0.24		
andere	0	0	1	0.09	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.04	1	0.17	0	0	1	0.16	2	0.06		
asiatisch	0	0	13	1.11	0	0	0	0	0	0	0	0	13	0.48	2	0.33	0	0	2	0.31	15	0.44		
hispanisch	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.17	0	0	1	0.16	1	0.03		
kaukasisch	53	16.01	892	76.11	60	23.72	49	10.34	11	2.61	2	2.38	1067	39.01	182	30.03	3	8.33	185	28.82	1252	37.07		
verstorben																								
nein	303	91.54	399	34.04	226	89.33	414	87.34	393	93.35	84	100.00	1819	66.51	586	96.70	36	100.00	622	96.88	2441	72.28		
ja	28	8.46	773	65.96	27	10.67	60	12.66	28	6.65	0	0	916	33.49	20	3.30	0	0	20	3.12	936	27.72		

Vergleich der Geschlechterverteilung und der Ethnie zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen sowie eine Darstellung der bereits Verstorbenen in den Krankheitsgruppen zum Zeitpunkt der Datenerhebung (2020). HCC: Hepatozelluläres Karzinom, PBC: Primäre biliäre Zirrhose, undiff. Kollagenose: undifferenzierte Kollagenose, N: absolute Zahl, %: Prozentsatz

Das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des SLE liegt im arithmetischen Durchschnitt bei 34,1 Jahren. Bei der Erstdiagnose war der jüngste SLE-Patient 8,1 Jahre und der Älteste 83,2 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Nicht-SLE-Kohorte liegt im arithmetischen Durchschnitt höher (zwischen 42,8 und 64,6 Jahren).

Tabelle 16 Alter bei Erstdiagnose nach Krankheitsgruppen

			N	NMiss	Mean	Std	Min	Q1	Median	Q3	Max
Alter	SLE / andere Erkrankung	Gruppe									
	andere Erkrankung	Autoimmunhepatitis	73	258	42.79	16.78	8.10	30.70	46.10	52.10	74.40
		HCC	1040	132	64.59	9.96	15.90	57.80	65.30	71.60	87.20
		PBC	143	110	51.53	12.21	11.80	43.60	50.20	58.80	86.50
		Vaskulitis	448	26	57.73	18.25	0.20	48.30	60.80	71.20	90.00
		rheumatoide Arthritis	300	121	48.26	15.39	1.80	36.75	50.10	59.50	82.60
		undifferenzierte Kollagenose	23	61	45.20	13.99	21.40	37.30	44.10	56.10	75.40
		Erkrankungen zusammengefasst	2027	708	58.73	15.19	0.20	50.40	61.00	69.70	90.00
	SLE (incl. Verdacht)	Gruppe									
		SLE	504	102	34.06	14.90	8.10	22.80	31.50	43.60	83.20
		SLE Verdacht	16	20	35.60	17.23	15.50	20.75	29.10	53.20	67.80
		Erkrankungen zusammengefasst	520	122	34.11	14.96	8.10	22.75	31.45	43.75	83.20

Darstellung der Altersverteilung bei Erstdiagnose nach Krankheitsgruppen. N: absolute Zahl, NMiss: unbekanntes Alter bei Erstdiagnose, Mean: Mittelwert, Std: Standardabweichung, Minimum, Q1: 1. Quartil, Median: mittleres Quartil, Q3: 3. Quartil, Max: Maximum

4.2 Betrachtung der ACR-Klassifikation des SLE von 1997

Bei Betrachtung des SLE-Kollektivs weisen 81,85% der Patienten mindestens vier der elf ACR-Kriterien von 1997 auf. Im Gegensatz dazu weisen lediglich 0,55% des Patientenkollektivs ohne SLE-Erkrankung mindestens vier Kriterien auf.

Tabelle 17 ACR-Klassifikation von 1997 nach Krankheitsgruppen

		Alter ACR-Score ≥ 4				Summe	
		nein		ja			
		N	%	N	%		
SLE / andere Erkrankung	Gruppe						
andere Erkrankung	Autoimmunhepatitis	330	99.70	1	0.30	331	100.00
	HCC	1170	99.83	2	0.17	1172	100.00
	PBC	253	100.00	0	0	253	100.00
	Vaskulitis	472	99.58	2	0.42	474	100.00
	rheumatoide Arthritis	416	98.81	5	1.19	421	100.00
	undifferenzierte Kollagenose	79	94.05	5	5.95	84	100.00
	Erkrankungen zusammengefasst	2720	99.45	15	0.55	2735	100.00
SLE (incl. Verdacht)	Gruppe						
	SLE	110	18.15	496	81.85	606	100.00
	SLE Verdacht	31	86.11	5	13.89	36	100.00
	Erkrankungen zusammengefasst	141	21.96	501	78.04	642	100.00
Total		2861	84.72	516	15.28	3377	100.00

Darstellung der Anzahl der Patienten, welche bei Anwendung der ACR-Klassifikation von 1997 einen Score von ≥ 4 erreichen. Ja: Score-Wert liegt bei ≥ 4 , Nein: Score-Wert liegt bei <4 , N: absolute Zahl, %: Prozentsatz

4.3 Betrachtung der EULAR/ACR-Klassifikation des SLE von 2019

In der SLE-Kohorte kann bei 94,88% der Patienten ein ANA-Titer $\geq 1:80$ nachgewiesen werden. Sie erfüllen damit das Vorschaltkriterium der EULAR/ACR-Klassifikation. In der Nicht-SLE-Kohorte zeigen 33,16% der Patienten allerdings ebenfalls einen ANA-Titer von $\geq 1:80$.

Bei 86,96% der SLE-Erkrankten wird ein Score von ≥ 10 mit Erfüllung des Vorschaltkriteriums erreicht.

Die Nicht-SLE-Kohorte weist bei 1,39 % einen Score von ≥ 10 mit Erfüllung des Vorschaltkriteriums auf.

Unabhängig vom Vorschaltkriterium (ANA-Titer $\geq 1:80$) erreichen 92,41% der SLE-Erkrankten in der EULAR/ACR-Klassifikation einen Score ≥ 10 Punkten. 2,27 % der Patienten aus der Nicht-SLE-Kohorte erreichen ebenfalls einen Score von ≥ 10 .

Tabelle 18 Vergleich der Klassifikation von 1997 mit der Klassifikation von 2019

	SLE / andere Erkrankung																				Total	
	andere Erkrankung														SLE (incl. Verdacht)							
	Gruppe												Erkrankungen zusammen- gefasst		Gruppe				Erkrankungen zusammen- gefasst			
	Autoimmun- hepatitis		HCC		PBC		Vaskulitis		rheumatoide Arthritis		undiff. Kollagenose				SLE		SLE Verdacht					
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ANA positiv																						
nein	123	37.16	884	75.43	166	65.61	367	77.43	270	64.13	18	21.43	1828	66.84	31	5.12	5	13.89	36	5.61	1864	55.20
ja	208	62.84	288	24.57	87	34.39	107	22.57	151	35.87	66	78.57	907	33.16	575	94.88	31	86.11	606	94.39	1513	44.80
Alter ACR- Score >= 4	330	99.70	1170	99.83	253	100.00	472	99.58	421	100.00	79	94.05	2725	99.63	110	18.15	31	86.11	141	21.96	2866	84.87
nein																						
ja	1	0.30	2	0.17	0	0	2	0.42	0	0	5	5.95	10	0.37	496	81.85	5	13.89	501	78.04	511	15.13
Neuer ACR- Score >= 10 und Vorschaltkriterien erfüllt																						
nein	326	98.49	1162	99.15	252	99.60	464	97.89	418	99.29	75	89.29	2697	98.61	79	13.04	22	61.11	101	15.73	2798	82.85
ja	5	1.51	10	0.85	1	0.40	10	2.11	3	0.71	9	10.71	38	1.39	527	86.96	14	38.89	541	84.27	579	17.15
Neuer ACR- Score >= 10, unabhängig von Vorschaltkriterien																						
nein	326	98.49	1154	98.46	252	99.60	449	94.73	418	99.29	74	88.10	2673	97.73	46	7.59	21	58.33	67	10.44	2740	81.14
ja	5	1.51	18	1.54	1	0.40	25	5.27	3	0.71	10	11.90	62	2.27	560	92.41	15	41.67	575	89.56	637	18.86

Gegenüberstellung der Klassifikationen mit und ohne des Vorschaltkriteriums sowie die Darstellung des ANA-Titers $\geq 1:80$ in den einzelnen Krankheitsgruppen.
Vorschaltkriterium: ANA-Titer $\geq 1:80$ (obligatorisches Kriterium zur Anwendung der EULAR/ACR-Klassifikation von 2019), Alter ACR-Score: ACR-Klassifikation von 1997, neuer ACR-Score: EULAR/ACR-Klassifikation von 2019, ANA positiv: ANA-Titer $\geq 1:80$, HCC: Hepatozelluläres Karzinom, PBC: Primäre biliäre Zirrhose, undiff. Kollagenose: undifferenzierte Kollagenose, N: absolute Zahl, %: Prozentsatz

4.4 Vergleich von Sensitivität und Spezifität

Die ACR-Klassifikation von 1997 weist eine Sensitivität von 81,8% mit einem 95% Konfidenzintervall von 78,5%-84,8% auf. Im Gegensatz dazu zeigt die neuere EULAR/ACR-Klassifikation eine Sensitivität von 87,0% mit einem 95% Konfidenzintervall von 84,0%-89,5%.

Die Spezifität liegt bei der ACR-Klassifikation bei 99,5% und bei der EULAR/ACR-Klassifikation lediglich bei 98,1%. Bei Betrachtung der EULAR/ACR-Klassifikation ohne Hinzuziehen des Vorschaltkriteriums kann eine Sensitivität von 92,4% erreicht werden, jedoch nur eine Spezifität von 97,2%.

Das Vorschaltkriterium positive ANAs weist eine Sensitivität von 94,9% auf, jedoch lediglich eine Spezifität von 66,1%. Unter den Kriterien der EULAR/ACR-Klassifikation erreicht das Kriterium Anti-dsDNA-Antikörper die höchste Sensitivität mit 78,9% und eine Spezifität von 91,1%. Die höchste Spezifität erreichen die Kriterien LN III oder IV sowie erniedrigte Komplementfaktoren C3 und C4 mit jeweils 100%.

Unter den dermatologischen Kriterien erreicht der ACLE die höchste Sensitivität mit 39,9% (Spezifität: 99,6%). Die Spezifität der fünf dermatologischen Kriterien liegt zwischen 99,1% und 99,8%.

Die neurologischen Kriterien weisen eine geringe Sensitivität auf, zwischen 0,0% (Delir) und 5,3% (Krampfanfall). Die Spezifität jedoch liegt zwischen 99,2% und 99,9%.

Der Pleura- oder Perikarderguss zeigt eine Sensitivität von 19,3% und die akute Perikarditis von 10,4%.

Die Proteinurie erreicht unter den renalen Kriterien die höchste Sensitivität mit 28,9%. Die Spezifität der LN der Klassen II-V liegt zwischen 99,9%-100%.

Die Arthritis mit Morgensteifigkeit zeigt eine Sensitivität von 43,2% und eine Spezifität von 98,1%.

Fieber weist hingegen eine niedrige Sensitivität mit 7,6% auf. Die Spezifität liegt bei 98,3%.

Unter den hämatologischen Kriterien weist die Leukopenie die höchste Sensitivität mit 16,8% auf. Die Sensitivität der Thrombozytopenie liegt bei 12,9% und die der AIHA bei

11,1%. Die höchste Spezifität erreicht die AIHA mit 99,9% und die niedrigste Spezifität zeigt die Thrombozytopenie mit 87,2%.

Wie bereits erwähnt, erreichen die Anti-dsDNA-Antikörper die höchste Sensitivität und somit auch die höchste Sensitivität der immunologischen Kriterien. Die zweithöchste Sensitivität der immunologischen Kriterien erreicht mit 76,4% die Erniedrigung der Komplementfaktoren C3 oder C4 (Spezifität: 99,9%).

Tabelle 19 Vergleich Sensitivität und Spezifität

Kriterium	SLE		Nicht-SLE		Sensitivität	Spezifität
	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ	Sensitivität mit 95% Konfidenzintervall	Spezifität mit 95% Konfidenzintervall
Klassifikationen						
Alter ACR-Score ≥ 4	496	110	15	2756	81.8% (78.5%; 84.8%)	99.5% (99.1%; 99.7%)
Neuer ACR-Score ≥ 10 und Vorschaltkriterien erfüllt	527	79	52	2719	87.0% (84.0%; 89.5%)	98.1% (97.5%; 98.6%)
Neuer ACR-Score ≥ 10 , unabhängig von Vorschaltkriterien	560	46	77	2694	92.4% (90.0%; 94.4%)	97.2% (96.5%; 97.8%)
Neuer ACR-Score ≥ 10 , 1 klinisches Kriterium, unabhängig von ANA	545	61	77	2694	89.9% (87.3%; 92.2%)	97.2% (96.5%; 97.8%)
Vorschaltkriterium						
ANA positiv	575	31	938	1833	94.9% (92.8%; 96.5%)	66.1% (64.4%; 67.9%)
Immunologische Kriterien						
Anti-dsDNA Antikörper	478	128	246	2525	78.9% (75.4%; 82.1%)	91.1% (90.0%; 92.2%)
Anti-Sm Antikörper	70	536	18	2753	11.6% (9.1%; 14.4%)	99.4% (99.0%; 99.6%)
Vermindertes C3 und C4	267	339	0	2771	44.1% (40.1%; 48.1%)	100.0% (99.9%; 100.0%)
Vermindertes C3 oder C4	463	143	2	2769	76.4% (72.8%; 79.7%)	99.9% (99.7%; 100.0%)
Antiphosphilid-Antikörper	147	459	25	2746	24.3% (20.9%; 27.9%)	99.1% (98.7%; 99.4%)
Klinische Kriterien						
Proteinurie	175	431	109	2662	28.9% (25.3%; 32.7%)	96.1% (95.3%; 96.8%)
Lupusnephritis Klasse III oder IV	78	528	0	2771	12.9% (10.3%; 15.8%)	100.0% (99.9%; 100.0%)
Lupusnephritis Klasse II oder V	44	562	3	2768	7.3% (5.3%; 9.6%)	99.9% (99.7%; 100.0%)
AIHA	67	539	4	2767	11.1% (8.7%; 13.8%)	99.9% (99.6%; 100.0%)
Leukopenie	102	504	150	2621	16.8% (13.9%; 20.1%)	94.6% (93.7%; 95.4%)
Thrombozytopenie	78	528	354	2417	12.9% (10.3%; 15.8%)	87.2% (85.9%; 88.4%)
ACLE	242	364	11	2760	39.9% (36.0%; 44.0%)	99.6% (99.3%; 99.8%)
CCLE	10	596	6	2765	1.7% (0.8%; 3.0%)	99.8% (99.5%; 99.9%)
CDLE	166	440	14	2757	27.4% (23.9%; 31.1%)	99.5% (99.2%; 99.7%)
Nicht-vernarbende Alopezie	65	541	25	2746	10.7% (8.4%; 13.5%)	99.1% (98.7%; 99.4%)
Orale Schleimhautulzera	116	490	17	2754	19.1% (16.1%; 22.5%)	99.4% (99.0%; 99.6%)
Pleura- oder Perikarderguss	117	489	109	2662	19.3% (16.2%; 22.7%)	96.1% (95.3%; 96.8%)
Akute Perikarditis	63	543	21	2750	10.4% (8.1%; 13.1%)	99.2% (98.8%; 99.5%)
Gelenkbeteiligung	262	344	52	2719	43.2% (39.2%; 47.3%)	98.1% (97.5%; 98.6%)
Fieber	46	560	48	2723	7.6% (5.6%; 10.0%)	98.3% (97.7%; 98.7%)
Epilepsie	32	574	22	2749	5.3% (3.6%; 7.4%)	99.2% (98.8%; 99.5%)
Delir	0	606	3	2768	0.0% (0.0%; 0.6%)	99.9% (99.7%; 100.0%)
Psychose	15	591	2	2769	2.5% (1.4%; 4.0%)	99.9% (99.7%; 100.0%)

Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität der Klassifikationen, des Vorschaltkriteriums und der einzelnen Kriterien.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

In dieser Studie wurden alle Patienten der Universitätsmedizin der JGU Mainz bis zum Jahr 2020 eingeschlossen, bei denen ein SLE diagnostiziert wurde. Zusätzlich wurden für die Nicht-SLE-Kohorte alle Patienten bis zum Jahr 2020 der Universitätsmedizin der JGU Mainz mit den Diagnosen Autoimmunhepatitis, Hepatozelluläres Karzinom, Primär biliäre Cholangitis, Vaskulitis, RA, undifferenzierte Kollagenose und mit Verdacht auf SLE eingeschlossen. Die der Studie zugrundeliegenden Daten wurden aus Arztbriefen und Laborbefunden erhoben. Die Arztbriefe wurden durch Fachärzte der Universitätsmedizin der JGU Mainz vidiert. Die Laborwerte wurden im Zentrallabor der Universitätsmedizin der JGU Mainz ermittelt. Für jede Patientin / jeden Patienten wurde der Score nach dem alten ACR-Klassifikationssystem von 1997 und nach dem neuen EULAR/ACR-Klassifikationssystem von 2019 ermittelt. Anschließend wurden die Sensitivitäten und Spezifitäten in üblicher Weise ermittelt.

5.2 Diskussion der Studienergebnisse

5.2.1 Basischarakteristika

Insgesamt konnten 3377 Patienten in die Studie eingeschlossen und verglichen werden. Zum SLE-Patientenkollektiv gehören 606 erkrankte Personen (17,94%). Das Nicht-SLE-Patientenkollektiv umfasst 2771 Patienten (82,06%). In der Nicht-SLE-Kohorte ist die Verteilung der diagnostizierten Erkrankungen folgendermaßen:

- Autoimmunhepatitis (331 Patienten)
- Hepatozelluläres Karzinom (1172 Patienten)
- Primär biliäre Cholangitis (253 Patienten)
- Vaskulitis (474 Patienten)
- Rheumatoide Arthritis (421 Patienten)
- Undifferenzierte Kollagenose (84 Patienten)
- Verdacht auf SLE (36 Patienten)

In beiden Kohorten konnten sowohl die ACR-Klassifikation des SLE von 1997 als auch die EULAR/ACR-Klassifikation des SLE von 2019 ausnahmslos erhoben werden.

5.2.2 Entwicklung der EULAR/ACR-Klassifikation von 2019

Eine wichtige Voraussetzung für SLE-Studien ist, die Studienkohorte klar definieren zu können (85). SLE ist eine heterogene Erkrankung, für die es schwierig ist, Studien mit neuen Medikamenten zu entwerfen und durchzuführen. Zur Herstellung von Homogenität ist in der EULAR/ACR-Klassifikation von 2019 eine ANA-Positivität (ANA-Titer $\geq 1:80$) als Eingangskriterium definiert (1). Dies hat erfreulicherweise die Spezifität von 97,2% auf 98,1% erhöht. Die Sensitivität verringerte sich jedoch dadurch von 92,4% auf 87%. Dies nehmen die Autoren für einen Spezifitätsanstieg in Kauf, um eine spezifische Patientenrekrutierung für Studien zu erreichen. Die verringerte Sensitivität muss berücksichtigt werden, wenn die Kriterien als Hilfsmittel für eine klinische Diagnosestellung verwendet werden. Die Klassifizierungskriterien sind nicht dafür ausgelegt, die Diagnose SLE zu stellen, denn diese soll weiterhin eine klinische Entscheidung bleiben (86). Dennoch können die Klassifizierungskriterien bei der Diagnosestellung hilfreich sein.

5.2.3 Klinische Anwendbarkeit der EULAR/ACR-Klassifikation von 2019

In dieser Studie wurde die neue EULAR/ACR-Klassifikation von 2019 auf eine sehr große Patientenkohorte aus einem großen akademischen Zentrum in Deutschland mit einem breiten Spektrum an Rheumatologie angewendet. Zusätzlich wurde die Klassifikation bei Nicht-rheumatologischen Diagnosen angewendet. Hierdurch liefert sie wichtige Informationen über die tatsächliche Umsetzbarkeit der neuen EULAR/ACR-Klassifikation. Mithilfe der großen Nicht-SLE-Kohorte mit 2771 Patienten konnte die Leistung der Klassifikation besser geprüft und verstanden werden. Die Autoimmunhepatitis und die primäre biliäre Zirrhose sind zwei autoinflammatorische Erkrankungen, deren Anzeichen mit einem SLE verwechselt werden könnten. Die Patienten mit einem hepatozellulärem Karzinom sind in unserer kontinuierlichen wissenschaftlichen Datenerhebung enthalten. Sie wurden für diese Studie nicht aus der Datenbank ausgeschlossen, um besser beurteilen zu können, wie die Klassifikation eindeutig nicht-entzündliche Erkrankungen diskriminiert. Bei der SLE-Kohorte lag die Sensitivität bei 87%, was deutlich unter der Sensitivität von 96% der Validierungskohorte liegt. Dreizehn Patienten aus der SLE-Kohorte, erfüllen die EULAR/ACR-Klassifikation von 2019 nicht. Dies bedeutet, dass zwar weniger Patienten, aber dafür eindeutig gesicherte SLE-Patienten für SLE-Studien identifiziert werden. Dies entspricht einem der Ziele

der EULAR/ACR-Arbeitsgruppe. Die EULAR/ACR-Kriterien von 2019 wurden bereits mehrfach extern validiert. Jedoch ist unsere Kohorte mit 606 SLE-Patienten und 2771 Nicht-SLE-Patienten nach unserer Kenntnis, die größte Kohorte, die bisher publiziert wurde. In der Studie des Australian Lupus Registry and Biobank (ALRB) aus dem Jahr 2022 mit 394 SLE-Patienten und 123 Nicht-SLE-Patienten (mit rheumatischer Erkrankung) betrug die Sensitivität und Spezifität der Kriterien von 2019 94,9% bzw. 87,8% (87). Bei einer Untergruppe von Patienten mit früher Erkrankung waren die Zahlen ähnlich (87). Dies widerspricht der Sensitivität und Spezifität, die in unserer Kohorte ermittelt wurde. In einer spanischen Studie mit länger bestehender SLE-Erkrankung betrug die Sensitivität 86,1%, ähnlich der Sensitivität unserer Kohorte.

5.2.4 Zuordnungsregel der EULAR/ACR-Klassifikation

Die EULAR/ACR-Klassifikation darf nur angewendet werden, wenn ein Verdacht auf einen SLE besteht und keine andere Erkrankung wahrscheinlicher ist. Wird diese Zuordnungsregel nicht angewendet, zeigt beispielsweise die Gelenkbeteiligung eine sehr geringe Spezifität von 82,9 %. Bei Einhaltung der Zuordnungsregel steigt die Spezifität auf 98,1 %. Dies unterstreicht die Bedeutung der korrekten Zuordnung von Anzeichen und Symptomen zum SLE. Anzeichen und Symptome dürfen nicht berücksichtigt werden, wenn es eine alternative Erklärung gibt, die plausibler ist als SLE.

5.2.5 Klassifikationskriterien als Diagnosekriterien

Wie bereits erwähnt, sind die Klassifikationskriterien nicht zur Diagnosestellung entwickelt worden. Würden die Kriterien von 2019 zur Diagnosestellung verwendet werden, würde bei 13,04% der SLE-Erkrankten die Diagnose fälschlicherweise nicht gestellt werden. Mit den ACR-Kriterien von 1997 würden nur 81,85 % der SLE-Diagnosen gestellt werden. Bei fast jedem fünften SLE-Erkrankten, bei dem bereits SLE diagnostiziert und behandelt wurde, wäre die SLE-Diagnose nicht gestellt worden. Dies verdeutlicht nochmals, dass die SLE-Diagnose eine klinische Entscheidung bleiben sollte. Dennoch ist die klinische Entscheidung nicht immer korrekt. Vor allem bei einem frühen SLE kann es zu Verwechslungen kommen, beispielsweise mit undifferenzierten Bindegewebserkrankungen. Bei einem frühen SLE kann es interessant sein, die Klassifikationskriterien zu verschiedenen Zeitpunkten anzuwenden. Möglicherweise kann dies zukünftig die Diagnosestellung unterstützen.

5.2.6 Monozentrische Studie

Hinsichtlich der Aussagekraft der Studie ist einschränkend zu beachten, dass es sich um eine monozentrische Studie handelt. Andererseits kann dies auch als Stärke der vorliegenden Analyse angesehen werden: Die hier präsentierten Daten stammen aus der Anwendung der SLE-Klassifikationskriterien in der täglichen Praxis und bieten als solche eine gute Einschätzung der Leistung der Kriterien bei der tatsächlichen Rekrutierung von Studienteilnehmern.

5.2.7 SLE-Verdacht-Patientengruppe

Die SLE-Verdacht-Patientengruppe wurde in unserer Studie zur Nicht-SLE-Kohorte gezählt, da bei diesen Patienten keine gesicherte Diagnose gestellt werden konnte. Knapp 39 % der SLE-Verdacht-Patienten erfüllen die EULAR/ACR-Klassifikation. Möglicherweise liegt hier eine sehr frühe Form des SLE vor. Bei der SLE-Verdacht-Patientengruppe wäre es interessant, die EULAR/ACR-Kriterien zum aktuellen Zeitpunkt, im Verlauf und zum Zeitpunkt einer SLE-Diagnose zu erheben. Möglicherweise lassen sich hieraus Anhaltspunkte ermitteln, um bei fraglichen SLE-Verdachts-Patienten eine SLE-Diagnose frühzeitiger stellen oder ablehnen zu können.

6 Zusammenfassung

Der SLE ist eine systemische Autoimmunerkrankung mit heterogenen Krankheitsabläufen und –manifestationen. Die Ätiologie und Pathogenese sind bis heute nicht vollständig geklärt. Die Diagnostik des SLE gestaltet sich meist aufgrund ihrer unterschiedlichen klinischen und immunologischen Manifestationen schwierig. Erkrankte beschreiben häufig unterschiedliche Ausprägungen und Beeinträchtigungen. Dies kann dazu führen, dass eine SLE-Erkrankung erst verspätet diagnostiziert wird oder unerkannt bleibt.

Zur Rekrutierung von SLE-Erkrankten in Studien entwickelte das ACR im Jahr 1997 nach mehrfacher Überarbeitung Klassifikationskriterien. Diese wurden von der EULAR/ACR-Arbeitsgruppe 2019 überarbeitet, da sich die medizinischen Rahmenbedingungen seit 1997 weiterentwickelt haben. Ziel der neuen EULAR/ACR-Klassifikation ist es, eine hohe Spezifität zu erreichen. Hierdurch kann eine klar definierte Studienkohorte für SLE-Studien erreicht werden.

In diese Studie wurden Patienten mit einer SLE-Diagnose sowie Patienten mit anderen autoimmunvermittelten rheumatischen Erkrankungen und Patienten aus der hepatologischen Klinik aus der Universitätsmedizin der JGU Mainz pseudonymisiert eingeschlossen.

Die Erfassung der klinischen Daten und die Berechnung der Scores in einer Registerdatenbank erfolgten prospektiv seit 2005, anteilig in den 2020-2023 durch die Promovendin (Katharina Pütz). Anhand dieser Daten konnten dann auch die EULAR/ACR-Klassifikation von 2019 und die ACR-Klassifikation von 1997 erhoben werden.

Anschließend erfolgte die statistische Auswertung mit dem Programm „SAS V.9.4“. Eine Schwäche der Studie liegt in ihrer Monozentrität. Ihre Stärke liegt in der Anwendung der EULAR/ACR-Klassifikationskriterien in der alltäglichen Praxis. Dies ermöglicht eine Einschätzung der Leistungsfähigkeit der Kriterien bei der tatsächlichen Rekrutierung von Studienteilnehmern.

Insgesamt bestätigt die aktuelle große Studie die hohe Spezifität von 98,1% (ACR-Kriterien: 99,5%) der EULAR/ACR-Kriterien von 2019 bei gleichzeitigem Anstieg der Sensitivität auf 87% (ACR-Kriterien: 81,8%). Die Klassifikationskriterien eignen sich

sehr gut zur homogenen Rekrutierung von Studienteilnehmern. Wichtig ist, dass die Diagnosestellung weiterhin eine klinische Entscheidung bleibt. Jedoch können die Klassifikationskriterien bei der Diagnose hilfreich sein.

7 Literaturverzeichnis

1. 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(9):1151-9.
2. Maidhof W, Hilas O. Lupus: an overview of the disease and management options. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management.* 2012;37(4):240-9.
3. Metry AM, Al Salmi I, Al Balushi F, Yousef MA, Al Ismaili F, Hola A, et al. Systemic Lupus Erythematosus: Symptoms and Signs at Initial Presentations. *Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry.* 2019;18(2):142-50.
4. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *The Journal of pediatrics.* 2018;196:22-30.e2.
5. Finzel S, Schaffer S, Rizzi M, Voll RE. [Pathogenesis of systemic lupus erythematosus]. *Zeitschrift fur Rheumatologie.* 2018;77(9):789-98.
6. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.*
7. Lynall M. Neuropsychiatric symptoms in lupus. *Lupus.* 2018;27(1_suppl):18-20.
8. Azizoddin DR, Gandhi N, Weinberg S, Sengupta M, Nicassio PM, Jolly M. Fatigue in systemic lupus: the role of disease activity and its correlates. *Lupus.* 2019;28(2):163-73.
9. Timlin H, Syed A, Haque U, Adler B, Law G, Machireddy K, et al. Fevers in Adult Lupus Patients. *Cureus.* 2018;10(1):e2098.
10. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(4):217-30.
11. Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. Fever in systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine.* 1979;67(6):935-40.
12. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, Massaro L, Natalucci F, Capalbo G, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):53-64.
13. Tani C, Carli L, Stagnaro C, Elefante E, Signorini V, Balestri F, et al. Imaging of joints in systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology.* 2018;36 Suppl 114(5):68-73.
14. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology.* 2009;23(4):495-506.
15. Dubois EL, Tuffanelli DL. CLINICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. COMPUTER ANALYSIS OF 520 CASES. *Jama.* 1964;190:104-11.
16. Sestak AL, Nath SK, Kelly JA, Bruner GR, James JA, Harley JB. Patients with familial and sporadic onset SLE have similar clinical profiles but vary profoundly by race. *Lupus.* 2008;17(11):1004-9.
17. Ribero S, Sciascia S, Borradori L, Lipsker D. The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2017;53(3):291-305.
18. Yun SJ, Lee JW, Yoon HJ, Lee SS, Kim SY, Lee JB, et al. Cross-sectional study of hair loss patterns in 122 Korean systemic lupus erythematosus patients: a frequent finding of non-scarring patch alopecia. *The Journal of dermatology.* 2007;34(7):451-5.

19. Menzies S, O'Shea F, Galvin S, Wynne B. Oral manifestations of lupus. *Irish journal of medical science*. 2018;187(1):91-3.
20. Filotico R, Mastrandrea V. Cutaneous lupus erythematosus: clinico-pathologic correlation. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2018;153(2):216-29.
21. Skare T, Picelli L, Dos Santos TAG, Nisihara R. Direct antiglobulin (Coombs) test in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9):2141-4.
22. Grönhagen CM, Gunnarsson I, Svenungsson E, Nyberg F. Cutaneous manifestations and serological findings in 260 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(10):1187-94.
23. Aringer M. [Not Available]. *Die Heilberufe*. 2020;72(6):27-31.
24. Ryu S, Fu W, Petri MA. Associates and predictors of pleurisy or pericarditis in SLE. *Lupus science & medicine*. 2017;4(1):e000221.
25. Burkard T, Trendelenburg M, Daikeler T, Hess C, Bremerich J, Haaf P, et al. The heart in systemic lupus erythematosus - A comprehensive approach by cardiovascular magnetic resonance tomography. *PloS one*. 2018;13(10):e0202105.
26. Chen J, Tang Y, Zhu M, Xu A. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2437-48.
27. Mohamed AAA, Hammam N, El Zohri MH, Gheita TA. Cardiac Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Correlates of Subclinical Echocardiographic Features. *BioMed research international*. 2019;2019:2437105.
28. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vassiliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *The American journal of medicine*. 2007;120(7):636-42.
29. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of autoimmunity*. 2017;76:10-20.
30. İlgen U, Yayla ME, Ateş A, Okatan İ E, Yurteri EU, Torgutalp M, et al. Antiphospholipid antibodies and non-thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(4):665-9.
31. Mehrani T, Petri M. Association of IgA Anti-beta2 glycoprotein I with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(1):64-8.
32. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. A study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody level. *Annals of internal medicine*. 1987;106(4):524-31.
33. Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes GR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1983;287(6398):1021-3.
34. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet (London, England)*. 1983;2(8361):1211-4.
35. Saxena R, Saraya AK, Dhot PS, Singh Y, Malaviya AN. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *The National medical journal of India*. 1994;7(4):163-5.

36. Haubitz M. [Lupusnephritis]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2012;71(10):875-84; quiz 85-6.
37. Tanha N, Hansen RB, Nielsen CT, Faurschou M, Jacobsen S. Clinical and Serological Associations with the Development of Incident Proteinuria in Danish Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2018;45(7):934-41.
38. Castro M, Ugolini-Lopes M, Borba EF, Bonfá E, Seguro LPC. Effectiveness of renoprotective approaches for persistent proteinuria in lupus nephritis: more than just immunosuppression. *Lupus*. 2018;27(14):2215-9.
39. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*. 2004;65(2):521-30.
40. Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1992;19(5):473-9.
41. Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB, Bargman JM, Hladunewich MA, Lou W, et al. Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. *Kidney international*. 2011;79(8):914-20.
42. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000;35(5):904-14.
43. Ponticelli C, Moroni G, Glasscock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(5):1214-21.
44. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2018;44(1):165-75.
45. Li Z, Xu D, Wang Z, Wang Y, Zhang S, Li M, et al. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26(11):1127-38.
46. Tsai JD, Lin CL, Lin CC, Sung FC, Lue KH. Risk of epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus - a retrospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1635-43.
47. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(6):338-47.
48. Fernandez H, Cevallos A, Jimbo Sotomayor R, Naranjo-Saltos F, Mera Orces D, Basantes E. Mental disorders in systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Rheumatology international*. 2019;39(10):1689-95.
49. Jarpa E, Babul M, Calderón J, González M, Martínez ME, Bravo-Zehnder M, et al. Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus*. 2011;20(1):58-66.
50. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nature reviews Rheumatology*. 2019;15(3):137-52.
51. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):1-11.
52. Tay SH, Mak A. Diagnosing and attributing neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: time to untie the Gordian knot? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(suppl_1):i14-i23.

53. Gaul C. Systemischer Lupus erythematosus (SLE). In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage ed: ABW Verlag; 2020.
54. Gormezano NW, Kern D, Pereira OL, Esteves GC, Sallum AM, Aikawa NE, et al. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients. *Lupus*. 2017;26(4):426-30.
55. Söhngen D, Specker C, Wehmeier A, Kiefel V, Rathmer L, Söhngen R, et al. [Prevalence of lupus anticoagulant, autoimmune hemolysis, thrombocytopenia and disorders of platelet function in unselected patients with SLE]. *Beiträge zur Infusionstherapie = Contributions to infusion therapy*. 1992;30:469-73.
56. Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact--A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):190-4.
57. Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmunity reviews*. 2019;18(12):102400.
58. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1420-2.
59. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):17-23.
60. Ochs RL, Mahler M, Basu A, Rios-Colon L, Sanchez TW, Andrade LE, et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clinical and experimental medicine*. 2016;16(3):273-93.
61. Kim AHJ, Strand V, Sen DP, Fu Q, Mathis NL, Schmidt MJ, et al. Association of Blood Concentrations of Complement Split Product iC3b and Serum C3 With Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(3):420-30.
62. Bai Y, Tong Y, Liu Y, Hu H. Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental immunology*. 2018;191(1):1-10.
63. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, Marocchi E, Miranda F, et al. Systemic Lupus Erythematosus with and without Anti-dsDNA Antibodies: Analysis from a Large Monocentric Cohort. *Mediators of inflammation*. 2015;2015:328078.
64. Ahn SS, Jung SM, Yoo J, Lee SW, Song JJ, Park YB. Anti-Smith antibody is associated with disease activity in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*. 2019;39(11):1937-44.
65. de Amorim LC, Maia FM, Rodrigues CE. Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: risk factors, clinical manifestations, neuroimaging, and treatment. *Lupus*. 2017;26(5):529-36.
66. 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.
67. Caccavo D, Del Porto F, Garzia P, Mitterhofer AP, Galluzzo S, Rigon A, et al. Raynaud's phenomenon and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: is there an association? *Ann Rheum Dis*. 2003;62(10):1003-5.
68. Heimovski FE, Simioni JA, Skare TL. Systemic lupus erythematosus and Raynaud's phenomenon. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2015;90(6):837-40.
69. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:10-3.
70. Passas CM, Wong RL, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF. A comparison of the specificity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1985;28(6):620-3.

71. Gilboe IM, Husby G. Application of the 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus on a cohort of 346 Norwegian patients with connective tissue disease. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1999;28(2):81-7.
72. Eilertsen G, Becker-Merok A, Nossent JC. The influence of the 1997 updated classification criteria for systemic lupus erythematosus: epidemiology, disease presentation, and patient management. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(3):552-9.
73. Millard TP, Hawk JL, McGregor JM. Photosensitivity in lupus. *Lupus*. 2000;9(1):3-10.
74. Doria A, Biasinutto C, Ghirardello A, Sartori E, Rondinone R, Piccoli A, et al. Review : Photosensitivity in systemic lupus erythematosus: laboratory testing of ARA/ACR definition. *Lupus*. 1996;5(4):263-8.
75. Wysenbeek AJ, Block DA, Fries JF. Prevalence and expression of photosensitivity in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1989;48(6):461-3.
76. 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 and rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.
77. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(9):1725.
78. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Current rheumatology reviews*. 2017;13(3):206-18.
79. Gawrysiak W, Skrypnik K, Suliburska J, Skrypnik D, Bogdański P. [Cardiac complications in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis]. *Przegląd lekarski*. 2017;74(4):179-82.
80. Gerardo-Morales V, Llausás-Magaña E, León-Ramírez AR, Carreón-Guerrero JM, Quibrera J, Pérez-Gaxiola G, et al. [Pericarditis and pericardial effusion as the first presentation of systemic lupus erythematosus. Case report]. *Revista alergía Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993)*. 2019;66(1):132-9.
81. Sayhi S, Gueddich N, Dhahri R, Bousetta N, Arfaoui B, Abdelhafidh NB, et al. Non-coronary cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus in adults: a comparative study. *The Pan African medical journal*. 2019;33:156.
82. Palavutitotai N, Buppajarntham T, Katchamart W. Etiologies and outcomes of pleural effusions in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2014;20(8):418-21.
83. Murphy G, Isenberg DA. New therapies for systemic lupus erythematosus - past imperfect, future tense. *Nature reviews Rheumatology*. 2019;15(7):403-12.
84. Thurman JM. BLISS in the Treatment of Lupus Nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2021;16(6):969-71.
85. Aringer M, Costenbader K, Dörner T, Johnson SR. Advances in SLE classification criteria. *Journal of autoimmunity*. 2022;132:102845.
86. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3S):S14-S7.
87. Tan BCH, Tang I, Bonin J, Koelmeyer R, Hoi A. The performance of different classification criteria for systemic lupus erythematosus in a real-world rheumatology department. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022;61(11):4509-13.
88. Aringer M, Brinks R, Dörner T, Daikh D, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology

(ACR) SLE classification criteria item performance. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):775-81.

89. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *KidneyInt.* 2018;93(4):789–96

Danksagung

Meiner Doktormutter danke ich von ganzem Herzen für die Überlassung des Promotionsthemas und für ihr großes Engagement bei der Betreuung dieser Arbeit.

Meiner Promotionsbetreuerin danke ich für ihre große Unterstützung und ihr Engagement bei dieser Arbeit.

Dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin der JGU Mainz danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein größter Dank gilt meinem Ehemann, meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich stets unterstützt haben und die mich zu dem Menschen gemacht haben, der ich heute bin.

