publiziert bei:	AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

AWMF-Register Nr.	060/008	Klasse:	S3

Management des systemischen Lupus erythematodes

Inklusive sekundärem Antiphospholipid-Syndrom, Kinderwunsch und Schwangerschaft

S3-Leitlinie

der

Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.

und

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e.V. (GTH)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie e.V. (GKJR)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.

Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V.

Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG)

Version: 1.1

Autorinnen

Mucke J, Anders H-J, Aringer M, Berlit P, Böltz S, Burchardi F-C, Dörner T, Fischer-Betz R, Hoyer BF, Lorenz H-M, Meder B, Miesbach W, Reuss-Borst M, Schanze S, Schwarting A, Seeliger B, Specker C, Tenbrock K, Voll R, Weinmann-Menke J, Witte T, Worm M, Bertsias G, Schneider M

Die Autorinnen und Autoren danken der Moderation von Frau Prof. Kopp und Frau Dr. Schwier der AWMF.

Herausgebende Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Geschäftsstelle
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C
10179 Berlin

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
S3 Leitlinie zum Management des systemischen Lupus erythematodes
Version 1.1
Link: *https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-008*
Zugriff am: *(Datum einfügen)*

Da der überwiegende Teil der SLE Patientinnen und -patienten weiblich ist, wird in dieser Leitlinie zur besseren Lesbarkeit das generische Femininum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, mit Ausnahme des vierten Abschnitts zu Schwangerschaft, Kinderwunsch und Kontrazeption, auf alle Geschlechter.

INHALTSVERZEICHNIS

DIE WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK 4

GELTUNGSBEREICH UND ZWECK 8

1.1 Zielsetzung und Fragestellung ... 8
1.2 Versorgungsbereich ... 8
1.3 Patientinnenzielgruppe ... 8
1.4 Adressatinnen ... 8
1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie ... 8

2. EINLEITUNG 8

3. ÜBERGEORDNETE PRINZIPIEN 9

4. ALLGEMEINES MANAGEMENT UND EXTRA-RENALE ORGANMANIFESTATIONEN 12

5. LUPUSNEPHRITIS 25

6. ANTIPHOSPHOLIPID-SYNDROM 37

7. SCHWANGERSCHAFT UND KONTRAZEPTION 44

3. WICHTIGE FORSCHUNGSFRAGEN 58

4. ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE 59

4.1 Leitlinienkoordination ... 59
4.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen ... 60
4.3 Patientinnenbeteiligung ... 61
4.4 Methodische Begleitung ... 61

5. INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE 61

5.1 Methodische Grundlagen ... 61
5.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz ... 62
5.3 Kritische Bewertung der Evidenz ... 62
5.4 Strukturierte Konsensfindung ... 62
5.5 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke ... 62

6. REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT 63

6.1 Finanzierung der Leitlinie ... 63
6.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten ... 63

7. EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG 64

8. GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN 64

9. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN 64

10. LITERATURVERZEICHNIS 66

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Allgemeines Management

1.1	Glukokortikoide sollen nach Art und Schwere der Organmanifestationen dosiert und sobald wie möglich auf eine Erhaltungsdosis von ≤5 mg/Tag Prednisolon-Äquivalent reduziert und besser ganz abgesetzt werden (2, A). Bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung können initial intravenöse (Methyl-)prednisolon-Stöße von 125 mg – 1000 mg über 1-3 Tage erwogen werden (3, 0).
1.2	Hydroxychloroquin soll bei allen Patientinnen ab der Diagnosestellung eingesetzt werden (1, A). Eine Dosis von 5mg/kg Körpergewicht sollte angestrebt werden (2, B).
1.3	Sind klinische Manifestationen unter Hydroxychloroquin und maximal 5 mg Prednisolon-Äquivalent nicht ausreichend kontrolliert, sollte eine immunsuppressive bzw. -modulierende Therapie mit Azathioprin (2), Methotrexat (1), Mycophenolat* (2), oder den Biologika Anifrolumab (1) oder Belimumab (1) eingeleitet werden (B).
1.4	Bei Patientinnen mit akut organ- oder lebensbedrohenden Manifestationen außerhalb der Niere sollte eine Therapie mit intravenösem Cyclophosphamid oder in refraktären Fällen mit einer B-Zell-depletierenden Therapie erfolgen (2, B).
1.9	Patientinnen mit anhaltender Remission des SLE sollten schrittweise die immunsuppressive Therapie ausschleichen, beginnend mit den Glukokortikoiden (2, B).

Evidenzgrad 1-5, Empfehlungsgrad A, B, 0 in Klammern
*oder Mycophenolsäure

Lupusnephritis

2.3	Bei einer Erstmanifestation einer Lupusnephritis soll ein komplettes renales Ansprechen (Proteinurie von < 0,5-0,7 g/Tag oder UPCR <0,5-0,7 g/g bei erhaltener Nierenfunktion) angestrebt werden (2, A).
2.4	Hydroxychloroquin soll bei allen Patientinnen mit Lupusnephritis in einer Zieldosis von 5mg/kg Körpergewicht eingesetzt werden (2, A). Bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min sollte die Dosis um 50% reduziert werden (2, B).
2.5	Bei aktiver proliferativer Lupusnephritis soll initial mit intravenös appliziertem Cyclophosphamid (nach dem EuroLupus-Schema) oder mit Mycophenolat* jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden behandelt werden (1, A).
2.6	Zur Reduktion der kumulativen Glukokortikoid-Dosis sollten Glukokortikoide als i.v. Pulstherapie (Dosis 250-500 mg an 1-3 aufeinanderfolgenden Tagen) mit anschließender reduzierter oraler Dosis (0,3-0,5 mg/kg/Tag) verabreicht werden (2, B).
2.7	Die Dosis der Glukokortikoide soll im Verlauf schrittweise reduziert werden, nach 3 Monaten sollte eine Dosis von <10 mg/Tag und nach 6 Monaten von maximal 5 mg/Tag erreicht sein (5, A).

2.8	Eine Abwägung über eine initiale Kombinationstherapie (Cyclophosphamid + Belimumab, Mycophenolat* + Belimumab, Mycophenolat* + Calcineurin-Inhibitor) sollte erfolgen (1, B).
2.9	Nach Erreichen eines renalen Ansprechens soll die Behandlung der Lupusnephritis für mindestens drei Jahre fortgesetzt werden (2, A). Die Behandlung mit Mycophenolat* allein oder in Kombination mit Belimumab oder Calcineurin-Inhibitoren soll fortgesetzt werden (1, A). Cyclophosphamid soll durch Azathioprin oder Mycophenolat* ersetzt werden (1, A). Die Dosierung der Medikamente soll unter Berücksichtigung der Toxizität erfolgen (5, A).
2.10	Bei Lupusnephritis mit unzureichendem Ansprechen oder refraktärer Erkrankung kann neben einer Umstellung oder Erweiterung der Therapie auf eine der o.g. Alternativen (*Empfehlung 2.5 & 2.8)* eine B-Zell depletierende Therapie erwogen werden (2, 0).

Evidenzgrad 1-5, Empfehlungsgrad A, B, 0 in Klammern
*oder Mycophenolsäure
UPCR Urin-Protein-Creatinin-Ratio

Antiphospholipid-Syndrom (APS)

3.1	Bei Patientinnen mit einem SLE - ohne stattgehabte Thrombose oder aPL-assoziierte Schwangerschaftskomplikationen und A) mit Hochrisiko-aPL-Profil soll eine prophylaktische Therapie mit LDA erfolgen (2, A). B) mit Niedrigrisiko-aPL-Profil kann eine prophylaktische Therapie mit LDA erwogen werden (2, 0).
3.3	Bei Patientinnen mit APS und erstmaliger Venenthrombose soll eine Therapie mit VKA mit Ziel-INR 2-3 erfolgen (1, A).
3.4	DOAKs sollten bei Patientinnen mit thrombembolischem APS, insbesondere Hochrisiko-APS nicht angewendet werden, da hierunter im Vergleich zu VKA das Risiko für arterielle Ereignisse und Blutungsrisiken erhöht sind (2, B). DOAKs sollen nicht als Therapie des manifesten arteriellen APS angewendet werden (2, A).
3.8	Bei SLE-Patientinnen mit erstmaligem aPL-assoziierten arteriellen Ereignis sollten VKA der alleinigen Therapie mit LDA vorgezogen werden (2, B). Abhängig vom individuellen Blutungs- und Thrombose- Risiko sollte eine Ziel-INR von 2-3 oder 3-4 angestrebt werden (1, B). Eine Kombinations-Therapie mit VKA mit Ziel INR 2-3 und LDA kann ebenfalls erwogen werden (4, 0).

Evidenzgrad 1-5, Empfehlungsgrad A, B, 0 in Klammern
aPL Antiphospholipid-Antikörper, DOAK direkte orale Antikoagulanzien, INR international normalized ratio, LDA niedrig dosiertes Aspirin, VKA Vitamin K Antagonisten

Kinderwunsch & Schwangerschaft

4.5	Hydroxychloroquin soll in der Schwangerschaft fortgesetzt oder vor Konzeption neu eingeleitet werden (2, A).
4.6	Hydroxychloroquin (1), orale & i.v. Glukokortikoide, Azathioprin, Ciclosporin A und Tacrolimus (alle 3) können zur Prophylaxe und Therapie von SLE-Schüben in der Schwangerschaft eingesetzt werden (A).
4.7	Der Einsatz von Belimumab und Rituximab vor einer geplanten Empfängnis und/oder in der Schwangerschaft kann in sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung für Mutter und Kind erwogen werden (4, 0).
4.8	Mittelschwere und schwere SLE-Schübe in der Schwangerschaft können mit weiteren Strategien behandelt werden, beispielsweise mit iv. Glukokortikoid-Bolustherapie, intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese (3, 0).
4.9	Mycophenolat, Cyclophosphamid und Methotrexat sollten in der Gravidität vermieden werden (1, B).
4.10	Alle Patientinnen mit SLE sollten in der Schwangerschaft niedrig dosiertes Aspirin erhalten (3, B).

Evidenzgrad 1-5, Empfehlungsgrad A, B, 0 in Klammern

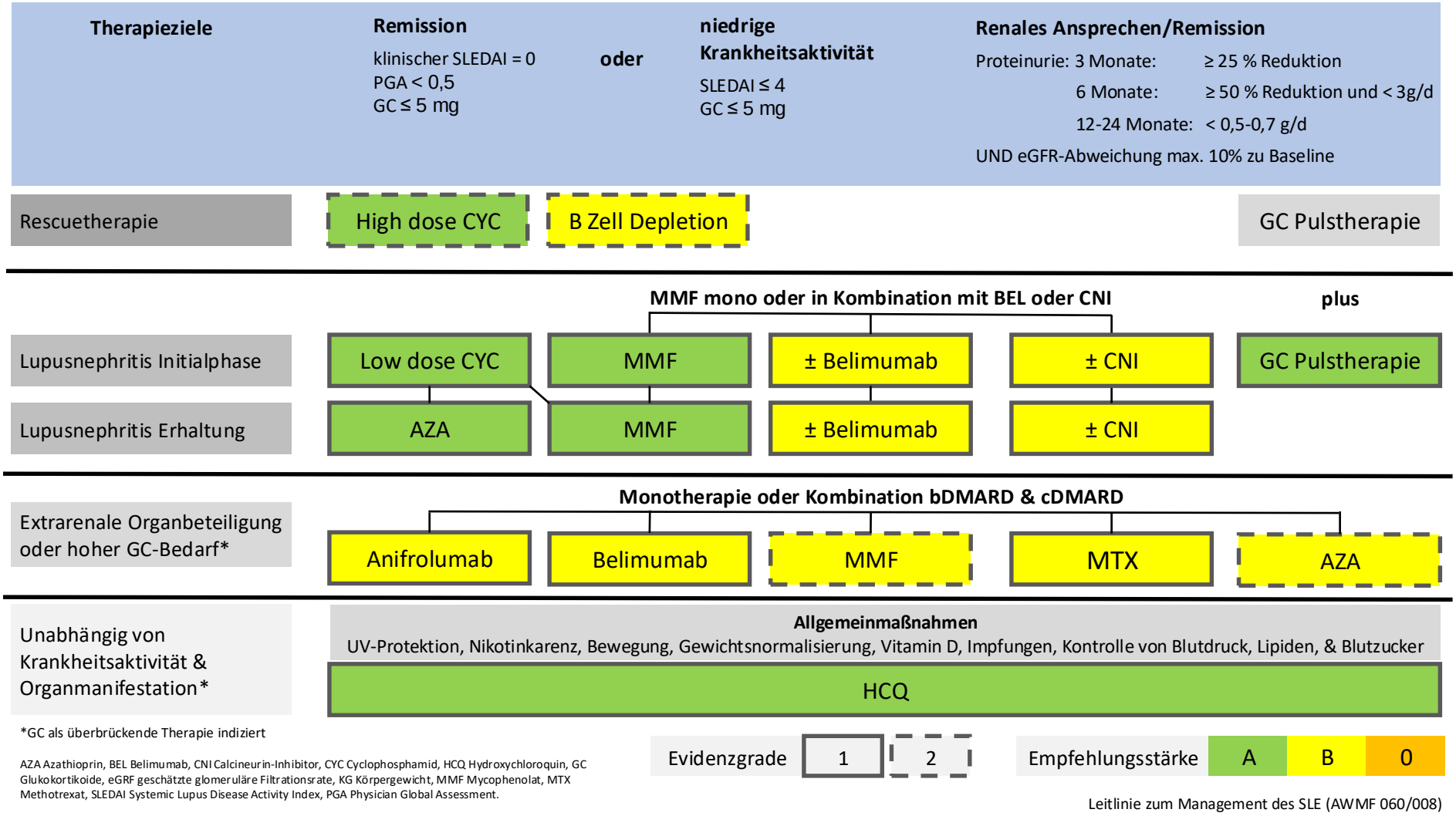

Abbildung 1. Management des renalen und extrarenalen systemischen Lupus erythematodes

Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie ist es, die aktuelle Evidenz zum Management des systemischen Lupus erythematodes (SLE), inkl. Lupusnephritis (LN), sekundärem Antiphospholipid-Syndrom (APS), Kinderwunsch und Schwangerschaft zusammenzufassen und daraus evidenzbasierte Handlungsempfehlungen abzuleiten. Diese beziehen sich auf die Diagnostik, Monitoring, medikamentöse Therapie, Komorbiditäten und Beratung der Patientinnen.

1.2 Versorgungsbereich

Die Leitlinie zum systemischen Lupus erythematodes spricht alle Ebenen der Versorgung von Patientinnen mit SLE an, die ambulant, stationär oder teilstationär behandelt werden.

1.3 Patientinnenzielgruppe

Die Leitlinie zur Behandlung und zum Management des systemischen Lupus erythematodes bezieht sich auf erwachsene Patientinnen (>17 Jahre) mit der Diagnose eines SLE jedweder Ausprägung (extrarenal und LN) und umfasst explizit schwangere Patientinnen und Patientinnen mit Kinderwunsch sowie Patientinnen mit einem sekundären APS. Mit der S2k-Leitlinie „Pädiatrischer/juveniler Systemischer Lupus Erythematodes (pSLE/jSLE)“ findet sich auf der Webseite der AWMF eine Leitlinie, die sich spezifisch mit dem Thema SLE bei Kindern und Transition befasst.

1.4 Adressatinnen

Die Leitlinie richtet sich insbesondere an Vertreterinnen der Rheumatologie und alle anderen an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Fachkreise. Hierzu gehören Vertreterinnen der allgemeinen Inneren Medizin, Dermatologie, Hämatologie und medizinische Onkologie, Hämostaseologie, Kardiologie, Neurologie, Nephrologie, Pneumologie und Pädiatrie. Die Leitlinie dient weiterhin zur Information für die hausärztliche Versorgung sowie alle weiteren Fachkreise, die in die Behandlung von SLE-Patientinnen eingebunden werden.

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport
- Anhang 1: Recherchestrategie und -ergebnisse
- Anhang 2: Evidenztabellen und Risk of Bias Bewertung
- Anhang 3: Angabe potenzieller Interessenkonflikte
- Anhang 4: Bewertung der Quell-Leitlinien nach AGREE II

2. Einleitung

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine heterogene und komplexe systemische Autoimmunerkrankung, die für die Betroffenen oft schwere Einschränkungen in ihrer Lebensqualität und Teilhabe bedeutet.

Diese Leitlinie richtet sich an alle Ärztinnen, die einen Beitrag zur Verbesserung der physischen und psychischen Situation der Betroffenen leisten können. Das ist zum einen das multidisziplinäre Behandlungsteam, bei dem eine profunde Expertise in der Diagnostik und Therapie der Erkrankung vorausgesetzt wird. Für diese Zielgruppe haben wir die aktuellen Therapiestandards, die bis dato nur im internationalen Raum existierten, unter

Berücksichtigung nationaler Besonderheiten im deutschsprachigen Raum neu bewertet und zusammengefasst.
Da im Langzeitverlauf der Erkrankung etwa die Hälfte aller ärztlichen Entscheidungen der guten ärztlichen Praxis entsprechen, spricht diese Leitlinie aber auch alle die Patientinnen und mitbetreuende Ärztinnen an, die entscheidend zur weiteren Reduktion von Morbidität und Mortalität beitragen können.
Ziel dieser Leitlinie ist die Bereitstellung von Handlungsempfehlungen für die umfassende Behandlung, das Monitoring und das Management von adulten Patientinnen mit SLE. Sie dient der Prävention von Krankheitsschüben und Organschäden, der optimalen Planung und Begleitung von Schwangerschaften und adäquaten Behandlung von Komorbiditäten zur Reduktion von Morbidität und Mortalität und Optimierung der Lebensqualität.

Die vorliegende Leitlinie basiert auf europäischen Leitlinien zum Management des SLE [1, 2], der Lupusnephritis [3], dem APS [4] und Schwangerschaft bei Patientinnen mit SLE [5]. Hierzu wurde die Literaturrecherche der zugrundeliegenden Leitlinien aktualisiert und die einzelnen Empfehlungen im Hinblick auf Aktualität und Gültigkeit für Deutschland geprüft. Die europäischen Empfehlungen wurden dann entweder unverändert (Adoption) oder mit Anpassungen (Adaptation) ins Deutsche übersetzt. Zudem wurden an einigen Stellen neue Empfehlungen formuliert, die bis dato in den internationalen Leitlinien nicht adressiert wurden.

Die Hintergrundtexte zu Leitlinienadoptionen und –adaptationen wurden von der jeweiligen zugrundeliegenden Leitlinie übernommen und in die deutsche Sprache übersetzt, relevante Änderungen sind *kursiv* markiert. Stammen die Hintergrundtexte aus anderen Leitlinien als die dazugehörigen Empfehlungen, wurde dies entsprechend kenntlich gemacht (Text adoptiert von []).

Die Leitlinie gliedert sich in 4 Abschnitte: (1) Allgemeines Management, (2) Lupusnephritis, (3) sekundäres APS, und (4) Schwangerschaft und Kontrazeption. Empfehlungen zum Einsatz von Medikamenten richten sich nach der aktuellen Evidenz und geben nicht grundsätzlich den aktuellen Zulassungsstatus der Medikamente in Deutschland wieder.

3. Übergeordnete Prinzipien

I.	Patientinnen, bei denen ein begründeter Verdacht auf einen SLE besteht, sollen zeitnah zur Diagnoseverifizierung einer Spezialistin vorgestellt werden. Patientinnen mit SLE profitieren von der Versorgung durch ein multidisziplinäres Expertentinnenteam.
II.	Der bestmöglichen Versorgung liegen eine vollständige Erfassung des klinischen Status und der Krankheitsaktivität bei jeder Visite und eine jährliche Dokumentation des Schadens zu Grunde.
III.	Sowohl die pharmakologische als auch die nicht-pharmakologische Therapie* werden in gemeinsamer Entscheidungsfindung individuell an die aktuelle klinische Situation, insbesondere Organmanifestationen, und bestehende Einschränkungen sowie Patientinnenpräferenz und -charakteristika ausgerichtet.
IV.	Ziel dieser Strategie ist die frühzeitige Erfassung und Kontrolle neuer Krankheitsmanifestationen und damit eine dauerhafte Remission, die für Prognose und Lebensqualität der Betroffenen entscheidend ist.

V.	Die häufig komplexe Therapie beim SLE kann eine Herausforderung an die Adhärenz darstellen, die daher regelmäßig, vor allem auch bei Nichterreichen des Therapieziels, thematisiert werden sollte.
* insbes. Sonnenschutz, Knochenschutz, körperliche Aktivität, Ernährung, Nikotinkarenz & Impfschutz Konsensusstärke 100%	

Für die Prognose von Patientinnen mit SLE sind eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung von großer Bedeutung. Das gilt sowohl für die Erkrankung selbst als auch für Schübe und Organmanifestationen, die insbesondere zu Beginn der Erkrankung häufiger sind. Diagnosekriterien sind vor allem durch die heterogene Ausprägung des SLE nicht zielführend, die Diagnose SLE ist immer eine ärztliche Entscheidung. Die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien listen aber typische, spezifische Symptome und Befunde auf, die an einen SLE denken lassen sollten (Tabelle 1).

Tabelle 1. EULAR/ACR Klassifikationskriterien des SLE [6]

Klinische Kriterien		Serologische Kriterien	
Konstitutionell		**Phospholipid**	
Fieber	2	Anti-Phospholipid-Antikörper	2
Haut		**Komplement**	
Nicht vernarbende Alopezie	2	C3 oder C4 erniedrigt	3
Orale Ulzerationen	2	C3 und C4 erniedrigt	4
Subakuter kutaner oder diskoider Lupus	4	**Spezifische Autoantikörper**	
Akut kutaner Lupus	6	Anti-dsDNA	6
Arthritis		Anti-Sm	6
Synovialitis oder Druckschmerz in mind. 2 Gelenken	6	Klassifikation des SLE • Eingangskriterium ANA ≥ 1:80 • Klassifikation als SLE bei ≥ 10 Punkten • Es zählt die höchste Punktzahl in einer Domäne • ≥ 1 klinisches Kriterium • Ausschluss wahrscheinlicherer Ursachen als den SLE	
Neurologie			
Delirium	2		
Psychose	3		
Epileptische Anfälle	5		
Serositis			
Pleura- oder Perikarderguss	5		
Akute Perikarditis	6		
Hämatologie			
Leukopenie	3		
Thrombopenie	4		
Autoimmunhämolyse	4		
Niere			
Proteinurie > 0,5g/24 h	4		
Klasse II/V Nephritis	8		
Klasse III/IV Nephritis	10		

ACR American College for Rheumatology, ANA antinukleäre Antikörper, EULAR European Alliance of Associations for Rheumatology, dsDNA doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure, SLE systemischer Lupus erythematodes

Ärztinnen, die sich mit Lupus auskennen, können die Diagnose meist relativ schnell sichern. Deshalb sollte vor allem bei Unsicherheiten, auch im Verlauf, ein Zentrum für Lupus hinzugezogen werden. Über alle Altersklassen hinweg sind 90% der Lupus-Erkrankten Frauen (das erschwert die Diagnose bei Männern). Allerdings zeigt sich in der europäischen Bevölkerung neben dem klassischen Erkrankungsgipfel nach der Pubertät eine weite Streuung beim Erstmanifestationsalter, was man bei der Einordnung eines Symptomenkomplexes bedenken sollte. Mit einem frühen Diagnosealter ist häufiger ein schwerer Verlauf assoziiert, bei späterem Krankheitsbeginn sollte der Fokus vermehrt auch auf bestehende Komorbiditäten und Schaden gerichtet sein.

Mit der Diagnose SLE ist es essenziell zu jedem Zeitpunkt den Gesamtstatus der Betroffenen zu erfassen und zu dokumentieren. Dieses Monitoring leitet die Therapie (siehe: Treat-to-target) und lässt deren Erfolg abschätzen. Zentrale Elemente dafür sind die aktuelle Krankheitsaktivität, die Therapie (die gesamte medikamentöse und nicht medikamentöse Therapie der Betroffenen), der Status bestehender Komorbiditäten, der Schaden, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und der Impfstatus. Die Krankheitsaktivität wird bei jeder Visite mit einem validierten Instrument (z.B. BILAG, SLEDAI, SLE-DAS oder ECLAM) erfasst. Das Therapie-Monitoring umfasst auch mögliche unerwünschte Wirkungen (z.B. über Therapieinformationsbögen der DGRh). Beide Elemente werden auch für die zielgerichtete Therapie (T2T) benötigt. Der Schaden wird einmal jährlich über den SLICC/SDI erfasst, er gibt Anhalt über die Langzeiteffektivität der Therapiemaßnahmen und damit für die Prognose. Komorbiditäten sollte ebenfalls mindestens einmal jährlich standardisiert dokumentiert werden, bei dieser Gelegenheit kann auch der Impfstatus überprüft werden. Für die HRQoL stehen globale Instrumente wie SF-36 zur Verfügung oder krankheitsspezifische wie z.B. LupusQoL oder eine visuelle Analogskala.
Über die Auswahl der verschiedenen Instrumente besteht international kein Konsens, auch in dieser Leitlinie wird keine eindeutige Empfehlung für bestimmte Instrumente gegeben. Wichtig ist es, für sich – am besten in Abstimmung mit seinen Mitbehandelnden– ein Dokumentationsprofil festzulegen. Die Nutzung sollte dann basierend auf den Instrument-spezifischen Definitionen und Vorgaben erfolgen.

In den übergeordneten Behandlungskonzepten spricht sich die Leitliniengruppe explizit für eine zielgerichtete Therapie aus, auch wenn dafür direkte Evidenz fehlt. Mit den DORIS-Remissionskriterien - oder zumindest einer niedrigen Krankheitsaktivität - wurde ein Therapieziel entwickelt, dessen Sinnhaftigkeit in zahlreichen Kohortenstudien bestätigt wurde (Tabelle 2). Die Grundidee ist dabei, dass eine langfristig optimale Kontrolle der Krankheitsaktivität, ohne den Einsatz von schädigenden Medikamenten mit negativem Einfluss auf die Prognose, das Outcome und die Lebensqualität der Betroffenen verbessert. Zudem erlaubt dieses Konzept eine objektive Überprüfbarkeit des eingeschlagenen Therapiekonzepts. Diese Strategie profitiert von informierten und aufgeklärten Patientinnen, wofür die Einbindung in die Selbsthilfe von großer Bedeutung ist.

Tabelle 2. DORIS Remissionskriterien [7]

cSLEDAI* = 0

Prednisolon ≤ 5 mg
PGA < 0,5 (VAS 0-3)
*SLEDAI ohne dsDNA-Antikörper und Komplementverbrauch cSLEDAI clinical SLE disease activity index, PGA physician global assessment, VAS visuelle Analogskala

4. Allgemeines Management und extra-renale Organmanifestationen

Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie werden in dieser Leitlinie durch zahlreiche Empfehlungen abgedeckt. Erfreulicherweise stehen immer mehr Substanzen zum Erreichen des Therapieziels zur Verfügung. Allerdings fehlen zumeist direkte Vergleiche einzelner Substanzen für bestimmte Indikationen, so dass diese dann häufig ohne Ordnung nach Wirksamkeit nebeneinanderstehen. Für die Differenzierung dieser Therapien sind häufig individuelle Faktoren entscheidend. Erfahrung ist dabei auf der ärztlichen Seite ein hoher Wert, den es gegen die Möglichkeiten neuer Substanzen immer wieder abzugleichen gilt. Die Evidenz ist für die neuen Substanzen unter den heutigen Zulassungsvoraussetzungen immer hoch. Besonders zu beachten ist auch, dass nicht jeder Empfehlung in dieser Leitlinie auch eine Zulassung in der Indikation zugrunde liegt. Neben der pharmakologischen Therapie ist das nicht-pharmakologische Management essentiell. Hierzu gehören der konsequente Sonnenschutz, mit mindesten Lichtschutzfaktor 50, eine ausgewogene Ernährung, körperliche Bewegung und Nikotinkarenz sowie Impfschutz. Die Therapie des extra-renalen SLE findet sich zusammengefasst in Abbildung 1.

1.1	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad A 0	Glukokortikoide sollen nach Art und Schwere der Organmanifestationen dosiert und sobald wie möglich auf eine Erhaltungsdosis von ≤5 mg/Tag Prednisolon-Äquivalent reduziert und besser ganz abgesetzt werden. Bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung können initial intravenöse (Methyl-)prednisolon-Stöße von 125 mg – 1000 mg über 1-3 Tage erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 2 für Organ-manifestationen & Erhaltungsdosis Level 3 für Stoßtherapie	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2023 zum SLE, Rec 2, [2]	
	Konsens: 92%	

Hintergrundtext

Zahlreiche Studien im systematischen Literatur-Review (SLR) fanden Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen täglichen Prednisolon-Dosen und unerwünschten Wirkungen. Die meisten Ergebnisse weisen auf einen Grenzwert von 5 mg/Tag hin.

Obwohl kontrollierte Studien zu verschiedenen Glukokortikoid (GC)-Reduktions-Schemata oder Erhaltungsdosen beim SLE weiterhin fehlen, wird deswegen ein Schwellenwert für die tägliche Prednisolon-(Äquivalent-)Dosis von maximal 5 mg/Tag empfohlen.

Zudem kann bei fehlender konkreter Indikation auch vollständig auf die Gabe von GC verzichtet werden. Diskutiert wurde und wird, den Einsatz von GC beim SLE als „Überbrückungstherapie“ bis zum vollständigen Wirkeintritt der immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapie (niedrigstmögliche Dosis für den kürzestmöglichen Zeitraum) zu begrenzen, ähnlich wie bei der rheumatoiden Arthritis. Das vollständige Ausschleichen von GC bleibt das ideale Ziel.

Die intravenöse Methylprednisolon (MP)-Bolustherapie in verschiedenen Dosen (abhängig von der Schwere der Erkrankung und dem Gewicht der Patientin) nutzt die unmittelbare nicht-genomische Wirkung der GC und kann ein schnelleres Absetzen der oralen GC ermöglichen. Die Dosis der MP-Gaben ist dabei abhängig vom individuellen Risikoprofil der Patientinnen und von der klinischen Situation, vor allem bei akuter Organbedrohung oder Lebensgefahr.

Wichtig ist dabei, dass kein Zusammenhang zwischen der MP-Bolustherapie und eindeutig GC-bedingten Schäden wie der avaskulären Knochennekrose gezeigt wurde. Die anfängliche orale Dosis hängt ebenfalls vom Schweregrad der Erkrankung ab; eine retrospektive, Propensity-Score-gematchte Studie mit 206 Patientinnen mit LN ergab ein häufigeres 1-Jahres-Komplettansprechen bei Patientinnen mit einer Initialdosis von ≥40 mg Prednisolon/Tag, im Vergleich zu denen, die mit ≤30 mg/Tag begannen, ohne dass ein erhöhtes Risiko für GC-bedingte Schäden in der höher dosierten Gruppe erkennbar war. Eine kleinere Studie bei nicht renalem Lupus zeigte hingegen eine vergleichbare Verringerung der Krankheitsaktivität nach einem Jahr, bei höherem Risiko für Schäden bei einer Anfangsdosis von >30 mg/Tag gegenüber ≤30 mg/Tag.

1.2	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad A B	Hydroxychloroquin (HCQ) soll bei allen Patientinnen ab der Diagnosestellung eingesetzt werden. Eine Dosis von 5mg/kg Körpergewicht/Tag sollte angestrebt werden.	
Evidenzgrad Level 1 für HCQ für alle Pat.	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2023 for SLE, Rec 1, [2]	

1.2	Empfehlung	Neu Stand 2024
Level 2 für Dosis		
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext:

Hydroxychloroquin (HCQ) ist die Basis jeder Behandlung beim SLE. Die aktuelle systematische Literaturrecherche hat die Evidenz im Hinblick auf die Vielzahl an positiven Effekten von HCQ in Bezug auf die Erkrankung erweitert.

Eine aktuelle Beobachtungsstudie hat das Risiko für Schübe in Relation zur HCQ-Dosis in den vorangegangenen sechs Monaten analysiert. Hier zeigte sich für Dosierungen ≤5mg/kg KG/Tag in Vergleich zu >5 mg/kg KG/Tag ein nahezu zweifacher Anstieg für Schübe jeder Art und ein Anstieg um mehr als das 6-fache für moderate bis schwere Schübe. Der Grenzwert für ein erhöhtes Schubrisiko lag nahe bei 5 mg/kg KG/Tag.

Nachdem bisher die HCQ-Dosis 5 mg/kg reales Körpergewicht/Tag nicht überschreiten sollte, andererseits niedrigere Dosen eine eingeschränkte Wirksamkeit haben können, wird bis zum Vorhandensein von mehr Daten zur Nutzen-Risiko-Evaluation unterschiedlicher Dosierungen nunmehr eine Zieldosis von 5 mg/kg KG/Tag festgelegt.

Allerdings sollte diese stets individuell basierend auf dem persönlichen Risiko für Schübe und retinale Toxizität festgelegt werden.

Bei bestimmten Patientinnen und besonderen Rahmenbedingungen (z.B. moderate oder schwere Erkrankung) kann die initiale HCQ-Dosis höher als 5 mg/kg KG/Tag (maximal 400mg/Tag) sein und sollte dann im Verlauf beim Erreichen einer Besserung auf die normale Dosis reduziert werden. *Augenärztliche Kontrolluntersuchungen (wenn möglich inklusive optische Kohärenztomographie OCT) sollten initial innerhalb der ersten sechs Monate und anschließend nach fünf Jahren jährlich durchgeführt werden und eine objektive Methode (meist OCT) umfassen. Bei* eingeschränkter Nierenfunktion*,* vorbestehender Makulopathie*,* sowie begleitender Tamoxifen-Einnahme *oder einer Tagesdosis von >5 mg sollten jährliche Kontrollen von Beginn an erfolgen.*

Grundsätzlich wäre es gut, den HCQ-Spiegel im Blut zu messen, um so die optimale Dosis für Patientinnen zu finden und eine ggf. bestehende Non-Adhärenz zu erkennen, wie Studien zur Adhärenz nahelegen. Auch wenn eine allgemeine Empfehlung zum Monitoring von HCQ-Spiegeln im Blut nicht praktikabel ist, könnte es, wo verfügbar, zur Dosisanpassung genutzt werden.

Andere Antimalariamittel z.B. Chloroquin, können beispielsweise bei~~.~~ Unverträglichkeit als Alternative genutzt werden. Hierbei sollte bedacht werden, dass bei Chloroquin eine höhere, insbesondere retinale Toxizität als bei HCQ zu bestehen scheint. Auch der Einsatz von Quinacrin kann, vor allem bei Patientinnen mit kutanen Manifestationen und HCQ-induzierter Retinopathie, diskutiert werden.

1.3	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad B	Sind klinische Manifestationen unter Hydroxychloroquin und maximal 5 mg Prednisolon-Äquivalent nicht ausreichend kontrolliert, sollte eine immunsuppressive bzw. -modulierende Therapie mit Azathioprin (AZA), Methotrexat (MTX), Mycophenolat* (MMF), oder den Biologika Anifrolumab (ANI) oder Belimumab (BEL) eingeleitet werden.	
Evidenzgrad Level 1 für MTX, ANI & BEL Level 2 für AZA & MMF	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2023 zum SLE, Rec 3, [2]	
	Konsens: 100%	
*oder Mycophenolsäure (MPA)		

Hintergrundtext:
Diese Empfehlung unterstreicht den Wert konventioneller und biologischer immunmodulatorischer/immunsuppressiver Medikamente für die Krankheitskontrolle und fördert das Ausschleichen und Absetzen von GCs. *Unter den klinischen Manifestationen, die in dieser Empfehlung angesprochen werden, sind sowohl solche mit als auch ohne Organbeteiligung zu verstehen. Für die LN und andere akut organgefährdende Organbeteiligungen empfehlen wir ein anderes Vorgehen (s. Empfehlungen 1.4, 2.5 & 2.8). In der Indikation LN beruht dies auf der breiten Evidenz aus kontrollierten Studien. Akut organbedrohende Situationen wie auch andere Formen der ZNS-Beteiligung sind dagegen ~~aus~~ in den meisten klinischen Studien ausgeschlossen.* Da in den letzten Jahren insgesamt keine neuen, hochwertigen Daten zu konventionellen Immunsuppressiva erschienen sind, konzentrierten sich die Überlegungen zu dieser Stellungnahme auf zwei Hauptpunkte:
(1) Die Einbeziehung von Anifrolumab (ANI) nach seiner Zulassung im Jahr 2021 sowie von Belimumab (BEL) als Biologika mit einer nachgewiesenen Wirksamkeit für die Kontrolle der Krankheitsaktivität, die Reduktion von Krankheitsschüben und das Ermöglichen einer schnelleren/besseren GC-Dosisreduktion. In der Empfehlung gibt es keine Wichtung bezüglich der Wahl zwischen ANI und BEL, unter anderem, weil ‚head-to-head'-Vergleiche fehlen. Die primäre Zulassung beider Substanzen war auch das Ergebnis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) in Populationen mit extra-renalem SLE. Für BEL liegen aufgrund der früheren Zulassung mehr klinische ‚real-world' Daten vor.
(2) Der Stellenwert von Biologika im Verhältnis zu konventionellen Immunsuppressiva für die Behandlung des SLE.
Sowohl die EULAR-Kommission und *die Kommission dieser Leitlinie* sind sich einig, dass die vorherige Einnahme eines konventionellen ‚disease-modifying anti-rheumatic drug' (DMARD)

(MTX, AZA, Mycophenolatmofetil (MMF) oder Mycophenolsäure (MPA) (im Folgenden zusammenfassend als „Mycophenolat (MMF)“ bezeichnet), oder andere) nicht zwingend erforderlich sein sollte, um mit ANI oder BEL zu beginnen. Grundlage für diese Aussage ist, dass die zugelassenen Biologika mit ihren wesentlich höheren Kosten ihre Wirksamkeit in qualitativ hochwertigen RCTs bewiesen haben. Für die konventionellen DMARDs hingegen fehlen vergleichbar hochwertige Daten.

1.4	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit akut organ- oder lebensbedrohenden Manifestationen außerhalb der Niere sollte eine Therapie mit intravenösem Cyclophosphamid oder in refraktären Fällen mit einer B-Zell-depletierenden Therapie erfolgen.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadaptation aus EULAR Recommendations 2023 zum SLE, Rec 4, [2] [8, 9]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext:
Aufgrund seiner gonadalen Toxizität ist hochdosiertes intravenöses Cyclophosphamid (CYC) Fällen von schwerem SLE vorbehalten, bei denen es aufgrund seiner hohen Wirksamkeit in Betracht kommt.
Eine B-Zell depletierende Therapie, bisher meist mit Rituximab (RTX), wird beim SLE off-label eingesetzt und dann empfohlen, wenn andere Medikamente versagt haben („refraktärer Lupus“). Ein früherer Einsatz kommt in relevanten Sondersituationen, z. B. bei Immunzytopenien (siehe unten) oder ZNS-Beteiligung, in Betracht.
Obwohl es für den SLE keine allgemeingültige Definition des Begriffs „refraktäre Erkrankung“ gibt, versteht man darunter eine Erkrankung, die auf verschiedene Klassen immunsuppressiver Medikamente nicht anspricht.
Die Kombination von B-Zell-Depletion und CYC wurde in frühen Studien mit RTX eingesetzt. Diese Kombinationstherapie, zumeist auch noch kombiniert mit hochdosierten GC, geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher; ein zusätzlicher Nutzen konnte nicht gesichert werden. Sequentielle Strategien einer B-Zell depletierenden-Therapie und einer anschließenden BEL-Therapie werden derzeit erforscht, es werden jedoch noch weitere Daten benötigt.
Bei Patientinnen, die auf keine der oben genannten Therapien ansprechen, können andere Optionen eingesetzt werden, wie z.B. Plasmaaustausch, hämatopoetische Stammzelltransplantation oder experimentelle Therapien. B-Zell-depletierende Ansätze umfassen auch den humanisierten anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (OBI) und die meist gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zellen. Für OBI gibt es vielversprechende Daten für die LN [8], und einzelne erfolgreiche Anwendungen im nicht-renalen SLE wurden bereits in kleinen

Fallserien veröffentlicht [9, 10]. Aufgrund dieser positiven Daten entschied sich die Leitlinienkommission für die allgemeine Empfehlung der Anwendung „B-Zell depletierender Therapien“ für den refraktären Fall anstatt der alleinigen Empfehlung von RTX (EULAR-Empfehlungen). Mittlerweile wurde der Einsatz von CAR-T-Zellen bei einigen Patientinnen mit schwerem, refraktärem SLE mit ermutigenden Ergebnissen veröffentlicht [11]. Zur eindeutigen Einordnung dieser Interventionen sind RCTs und Langzeitdaten erforderlich.

1.5	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	Bei aktivem neuropsychiatrischen SLE sollten Glukokortikoide und immunsuppressive Medikamente für entzündliche und eine leitliniengerechte Thrombozytenaggregationshemmung und/oder Antikoagulation für Antiphospholipid-Antikörper (aPL)-assoziierte Manifestationen eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 1 für entzündlichen Manifestationen Level 2 für APS-Manifestationen	Leitlinienadaptation aus EULAR Recommendations 2023 zum SLE, Rec 6, [2]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext:
Die Behandlung von Patientinnen mit möglichem neuropsychiatrischen SLE sollte den allgemeinen Grundsätzen wie bei Patientinnen ohne SLE folgen und eine symptomatische Behandlung entsprechend der individuellen Manifestation in Betracht gezogen werden. Die Zuordnung einer neuropsychiatrischen Manifestation zum SLE ist eine Herausforderung. Im Zweifelsfall können hierfür veröffentlichte Zuordnungsmodelle verwendet werden. Bei schweren entzündlichen Manifestationen (z.B. Myelopathie, akuter Verwirrtheitszustand) sollten starke Immunsuppressiva wie CYC oder B-Zell-depletierende Therapien eingesetzt werden. Für die zugelassenen biologischen Arzneimittel ANI und BEL gibt es nur wenige Belege für ihre Wirksamkeit bei neuropsychiatrischen Manifestationen, da Patientinnen mit aktiver, schwerer neuropsychiatrischer Beteiligung aus den randomisierten kontrollierten Studien beider Arzneimittel ausgeschlossen wurden und auch in der real-world Anwendung von BEL unterrepräsentiert sind. Eine gerinnungshemmende Behandlung ist vor allem bei ischämischen Schlaganfällen im Zusammenhang mit aPL oder in Folge einer Atherosklerose angezeigt; ihr Nutzen bei anderen neuropsychiatrischen Manifestationen ist nicht eindeutig.

1.6	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad B	Die schwere Autoimmunthrombozytopenie sollte initial mit hochdosierten Glukokortikoiden (GC) mit oder ohne intravenösen Immunglobulinen (IVIG) und/oder Rituximab (RTX) behandelt werden. Die Erhaltungstherapie sollte mit Rituximab, Azathioprin, Mycophenolat oder Ciclosporin A (CSA) durchgeführt werden.	
Evidenzgrad Level 2 für RTX, AZA & MMF Level 4 für GC, IVIGs, CSA	Leitlinienadaptation aus EULAR Recommendations 2023 zum SLE, Rec 7, [2]	
	Konsens: 85%	

Hintergrundtext:
Eine Thrombozytenzahl von 20-30 000/mm^3 wird üblicherweise als Grenzwert verwendet, unterhalb dessen eine Therapie angezeigt ist. Die Therapie umfasst zum einen die Behandlung in der akuten Phase mit GC (einschließlich intravenöser MP-Pulse, gefolgt von 0,5-0,7 mg/kg/Tag Prednisolon-Äquivalent mit Ausschleichschema) mit oder ohne intravenöse Immunglobuline (IVIG). RTX kann in dieser Situation frühzeitig eingesetzt werden, auch aufgrund der dokumentierten Wirksamkeit des Medikaments bei idiopathischer Immunthrombozytopenie (ITP). Zum anderen umfasst die Therapie den frühzeitigen Einsatz von Immunsuppressiva als GC-sparende Mittel; eine kleine retrospektive Studie zeigte, dass Patientinnen mit SLE und Immunzytopenien, die ein Rezidiv erlitten, nach der Behandlung der ersten Episode seltener begleitend Immunsuppressiva erhalten hatten. Darüber hinaus konnte in einer randomisiert-kontrollierten Studie gezeigt werden, dass MMF als Erstlinientherapie bei Patientinnen mit primärer ITP zu einer Reduktion der Rezidivrate führt. Bislang existiert keine vergleichbare randomisierte kontrollierte Studie beim SLE. Jedoch lieferte diese Studie einen Nachweis für die Erstbehandlung der ITP mit immunsuppressiven Medikamenten, eine Praxis, die bereits von den meisten Rheumatologinnen umgesetzt wird. Hinsichtlich der Wahl des Medikaments für die Erhaltungstherapie gibt es keine hierarchische Reihenfolge der empfohlenen Medikamente; dies liegt im Ermessen der behandelnden Ärztinnen. *CYC wird zwar von der EULAR ebenfalls zur Therapie der ITP beim SLE empfohlen, in der Praxis jedoch aufgrund des schlechteren Nutzen/Risiko-Profils und der Auswahl wirksamer Alternativen nur als Reservemedikation angewendet. Daher wurde CYC nicht als primäre Therapiealternative in diese Leitlinie aufgenommen.*
In refraktären Fällen, die auf diese Medikamente nicht ansprechen, sind Thrombopoetin-Rezeptor (TPO)-Agonisten und die Splenektomie weitere Optionen. Obwohl die beiden Optionen beim SLE nicht formell verglichen wurden und die Daten überwiegend aus Beobachtungsstudien stammen, scheint es vernünftig, TPO-Agonisten vor der Splenektomie

einzusetzen, wenn man die möglichen Komplikationen und Langzeitfolgen der letzteren bedenkt. Da TPO-Agonisten jedoch mit einem höheren Risiko für thromboembolische Ereignisse in Verbindung gebracht werden, sollte ihr Einsatz bei aPL-positiven Patientinnen vermieden werden. Der Syk-Inhibitor Fostamatinib ist für die Behandlung der chronischen ITP zugelassen, wurde jedoch nicht bei SLE getestet. *Nähere Informationen zur Therapie der primären und sekundären ITP finden sich in aktuellen Leitlinien [12]*.
Ähnliche Behandlungsmöglichkeiten (mit Ausnahme von TPO-Agonisten und Splenektomie in Einzelfällen) gelten für die autoimmune hämolytische Anämie des SLE, die ebenfalls nicht gezielt in kontrollierten Studien untersucht wurde.

1.7	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad A	Die Behandlung SLE-spezifischer Hautmanifestationen soll neben HCQ als Standardtherapie mit lokal antientzündlich wirksamen Substanzen (topische Glukokortikoide der Klasse 2-4 oder, bevorzugt bei Gesichtsläsionen, topischen Calcineurin-Inhibitoren (CNI)) erfolgen.	
A	Bei unzureichendem Ansprechen sollen zusätzlich systemische Glukokortikoide und/oder Anifrolumab, Belimumab, Methotrexat oder Mycophenolat eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 1 für HCQ, ANI, BEL & MTX Level 3 für GC & CNI Level 4 für MMF	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2023 zum SLE, Rec 5, [2]	
	Konsens: 75%	

Hintergrundtext:
Für die Behandlung aktiver Hauterkrankungen des SLE stammt ein signifikanter Anteil der Evidenz von Studien mit Patientinnen mit kutanem Lupus erythematodes (CLE). Die empfohlene Erstlinientherapie besteht in topischen Substanzen, *HCQ* und / oder systemischen GC (Chloroquin oder Mepacrine können in besonderen Fällen eine Alternative zu HCQ sein, siehe oben, 1.1.). Für die ~40% an Patientinnen, welche nicht auf eine Erstlinientherapie ansprechen, fehlen vergleichende Studien zwischen vorhandenen immunsuppressiven Therapien. Eine retrospektive Studie mit 73 Patientinnen mit refraktärem CLE, welche auf eine Erstlinientherapie refraktär waren, ergab vergleichbare Ansprechraten (~65%) für MTX und MMF. ANI und BEL erwiesen sich beide als effektiv in der Behandlung mukokutaner Manifestationen des SLE, wobei ANI in seinem klinischen Programm den spezifischen

Cutaneous Lupus Area and Severity Index (CLASI) verwendet hat, während in den BEL-Zulassungsstudien das Therapieansprechen ausschließlich anhand der allgemeinen Instrumente SLEDAI und BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Scale) bewertet wurde. Die aufgeführte Liste empfohlener Medikamente schließt andere Behandlungsoptionen als Zweit- oder Drittlinientherapie nicht aus. Idealerweise in Abstimmung mit Dermatologinnen, die Erfahrung mit der Behandlung des kutanen Lupus erythematodes haben. Es können neben Dapson und den Retinoiden auch Calcineurin-Inhibitoren (CNI), AZA, CYC und *B-Zell-depletierende Therapien* erwogen werden. Lenalidomid hat sich zwar als wirksam bei verschiedenen Subtypen des kutanen LE erwiesen, sollte aber als Reservemedikament nur in Einzelfällen zum Einsatz kommen, wenn zuvor *sämtliche Behandlungen* unwirksam waren. Bei der Anwendung von Lenalidomid ist größte Vorsicht bei Patientinnen im gebärfähigen Alter geboten.

1.8	**Empfehlung**	**Neu Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	Zur Behandlung von Fatigue sollten Patientinnen-Schulungen und körperliches Training durchgeführt werden.	
Evidenzgrad Level 4	[13–17]	
	Konsens: 92%	

Hintergrundtext:
Fatigue ist für viele Patientinnen ein führendes Symptom ihrer Erkrankung. Die medikamentöse Behandlung des SLE kann darauf einen gewissen Effekt haben. Für eine spezifische pharmakologische Behandlung der Fatigue fehlt jegliche Evidenz, sie kann nicht empfohlen werden. Eine Vielzahl Studien zeigen hingegen, dass konsequente körperliche Aktivität die aerobe und die funktionelle Kapazität verbessert und Fatigue und depressive Symptome vermindert [14–17]. Patientinnen-Schulungen unterstützen das körperliche Trainings-programm [13].

1.9	**Empfehlung**	**Neu Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	Patientinnen mit anhaltender Remission des SLE sollten schrittweise die immunsuppressive Therapie ausschleichen, beginnend mit den GC.	
Evidenzgrad	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2023 zum SLE, Rec 11, [2]	

1.9	Empfehlung	Neu Stand 2024
Level 2		
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext:

Da es selbst in Remission bisher keine gesicherten Daten zum zeitlichen Ablauf des Absetzens der Immunsuppression/-modulation gibt, wird dieser Prozess eher über Monate bis Jahre vollzogen. Bei jeder Reduktion der Immunsuppression sollten vor allem vorbestehende und prognoserelevante Organmanifestationen sorgfältig überwacht werden. Das Ausschleichen beginnt mit einer schrittweisen Reduktion bis zum Absetzen von GC (siehe Empfehlung 1.1.).

Eine Metaanalyse zeigte eine gepoolte Inzidenz von 24% an SLE-Schüben nach Beendigung von GC. Das relative Risiko für schwere Schübe war im Vergleich zu Patientinnen unter fortgesetzter GC-Therapie nicht erhöht. In einer Prüfer-initiierten Studie (investigator-initiated study, IIT) aus Frankreich mit Patientinnen, bei denen die Erkrankung für mehr als ein Jahr klinisch inaktiv war und welche mit Prednisolon 5 mg / Tag in stabiler Dosierung behandelt wurden, erwies sich hinsichtlich des Risikos für Erkrankungsschübe die Beendigung von Prednisolon im Vergleich zur Fortsetzung in gleicher Dosierung als signifikant unterlegen [18]. Die abrupte Beendigung von Prednisolon und die Tatsache, dass keine der Patientinnen Biologika erhielten, schränkt den Wert dieser Studie allerdings ein. Die Empfehlung zur schrittweisen Reduktion mit anschließendem Absetzversuch beruht weiterhin auf den schädlichen Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit GC.

Im Gegensatz zu GC und Immunsuppressiva sollte HCQ bei Patientinnen mit SLE nicht beendet werden, wenn keine inakzeptablen Nebenwirkungen vorliegen; in Ergänzung zu seinen zahlreichen Vorteilen, inklusive des Überlebens, zeigte die systematische Literatursuche, dass eine Beendigung von HCQ mit einem erhöhten Risiko für Schübe assoziiert ist (Daten von Observationsstudien). Zusätzlich schützt HCQ vor Krankheitsrezidiven, auch wenn GC oder Immunsuppressiva beendet wurden. Obwohl von einer kompletten Beendigung von HCQ abgeraten wird (mit der Ausnahme bei Nebenwirkungen), sind Daten zur schrittweisen Reduktion mehrdeutig, sodass die Entscheidung zur Dosisreduktion von HCQ bei Patientinnen in Remission individuell getroffen werden sollte.

1.10	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad B	Patientinnen mit SLE sollen regelmäßig auf traditionelle und krankheitsbezogene Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie persistierende Krankheitsaktivität, längere Krankheitsdauer, aPL-Status, Nierenbeteiligung und GC-Therapie überprüft werden.	

1.10	Empfehlung	Neu Stand 2024
Evidenzgrad Level 1	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2019 zum SLE, Rec 4.3.1, [1]	
	Konsens: 69%	

Hintergrundtext:
Der SLE ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD), und zwar sowohl aufgrund traditioneller (z.B. Diabetes, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Adipositas, Rauchen, Bewegungsmangel) als auch krankheitsbezogener Risikofaktoren. Letztere inkludieren anhaltende Krankheitsaktivität, LN, Vorhandensein von aPL und Verwendung von GC. Surrogatmarker der Atherosklerose wie Karotisplaques, die Dicke der Karotis-Intima-Media (cIMT) und Koronararterienkalk werden häufig zur Identifizierung subklinischer CVD bei SLE verwendet. Zur Berechnung des 10-Jahres-KHK-Risikos kann der Systematic Coronary Risk Evaluation Score (HeartScore®, *https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/HeartScore*) angewendet werden, auch wenn das tatsächliche Risiko bei Patientinnen mit SLE unterschätzt wird. Der SLE ist als nicht klassischer CV-Risikoparameter in Modellen wie SCORE2/SCORE2-OP bisher nicht integriert. *Insgesamt werden mehr Informationen aus klinischen Studien zur optimalen CVD-Prävention benötigt. Mindestens einmal jährlich ist eine zusammenhängende Bewertung aller benannten wesentlichen Risikofaktoren im Kontext des CVD-Risikos angeraten, um prognoserelevante Faktoren nicht zu übersehen.*

1.11	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad B	Basierend darauf, dass SLE-Patientinnen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, sollten sie allgemeine Präventionsmaßnahmen wahrnehmen und leitliniengerecht (Lebensstilmodifikationen, niedrig dosiertes Aspirin (LDA), Blutdruckeinstellung, Kontrolle des Fettstoffwechsels) behandelt werden	
Evidenzgrad Level 1 für Lebensstilmodifikationen & Blutdrucksenker	Leitlinienadaptation aus EULAR Recommendations 2019 zum SLE, Rec 4.3.2, [3]	

1.11	Empfehlung	Neu Stand 2024
Level 2 für LDA & Lipidsenker		
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext:
Die Bestimmung des 10-Jahres-Risikos für eine CVD lässt das individuelle kardiovaskuläre Risiko erkennen und die Notwendigkeit entsprechende Präventionsmaßnahmen einzuleiten. Insbesondere Patientinnen mit grenzwertigem Risiko in diesen Scores (5%-10%) müssen vor diesem Hintergrund heraufgestuft werden [19, 20] und haben vermutlich einen Gewinn davon, in ein Präventionsprogramm eingeschlossen zu werden.
Zu den allgemeinen Präventionsmaßnahmen zählen auch für Lupus-Patientinnen eine Anpassung des Lebensstils. Dies umfasst leichtes (150-300 Minuten pro Woche) bis moderates (75-150 Minuten pro Woche) körperliches Training und eine „mediterrane", salzarme Kost (oder ähnliche Kost) [19]. Weitere Lebensstilmodifikationen sind in der zitierten Leitlinie benannt.
Medikamentös ist für niedrig dosiertes Aspirin gezeigt worden, dass es das Risiko für das Auftreten von CVD bzw. CVD-assoziierte Komplikationen bei SLE verringern kann (HR 0,24 in einer retrospektiven Studie). Dieser Nutzen muss individuell gegen das höhere Blutungsrisiko unter niedrig dosiertem Aspirin abgewogen werden, das z.B. in großen Studien bei Diabetikern und älteren Menschen gesehen wurde. Der Wert von Statinen bei SLE wurde in RCTs getestet, die keinen klaren Vorteil gegenüber Placebo zeigten, wenn die cIMT als Surrogatmarker für CVD verwendet wurde. Der routinemäßige Einsatz von Statinen wird daher nicht für alle Patientinnen empfohlen, sondern die Indikation sollte auf der Grundlage der Lipidwerte und des CV-Risikoscores gestellt werden. Zielwerte gelten je nach Risiko. *Für den Blutdruck gilt für alle Patientinnen ein Zielbereich von 120–129/70–79 mmHg, außer es bestehen besondere Umstände [21].*

1.12	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad B	Das erhöhte krankheits- und therapiebedingte Risiko für Infektionen, maligne Erkrankungen und Osteoporose sollte bei der Betreuung der Patientinnen berücksichtigt werden.	
Evidenzgrad Level 5	Leitlinienadaptation aus EULAR Recommendations 2023 zum SLE, Rec 13, [2]	
	Konsens: 100%	

1.13	Empfehlung	Neu Stand 2024
Expertenkonsens	Da Patientinnen mit SLE krankheits- und therapiebedingt ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Infektionen haben, sollten Infektionen bei Fieber und ähnlichen Symptomen immer in Betracht gezogen werden.	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext:
Infektionen sind eine sehr häufige Todesursache insbesondere zu Beginn der Erkrankung. Daher ist die rechtzeitige Erkennung und Behandlung von schweren bakteriellen Infektionen/Sepsis beim SLE von so entscheidender Bedeutung*, dass wir dies hiermit einer zusätzlichen Empfehlung nach Expertenkonsens hervorgehoben haben.*
Unter intensiver Immunsuppression (z. B. hochdosierte GC, CYC, B-Zell-Depletion) ist eine sorgfältige Überwachung auf opportunistische Infektionen notwendig.

1.14	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad A B	Alle Patientinnen mit SLE sollen gemäß den STIKO-Empfehlungen geimpft werden, dabei sollte die Immunsuppression berücksichtigt werden.	
Evidenzgrad Level 5	[22–30]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext:
Die Anwendung von Impfungen beim SLE wird durch mehrere Metaanalysen unterstützt [22–30]. Damit sollten die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) [31] auch auf alle SLE-Patientinnen uneingeschränkt angewandt werden. Für die zu erwartende Impfantwort ist das Ausmaß der Immunsuppression zu beachten.
Die EULAR-Empfehlungen sprechen insbesondere Herpes Zoster und SARS-CoV-2 Impfungen an: Der rekombinante Zoster-Impfstoff wurde bei SLE-Patientinnen eingesetzt und gilt als sicher, auch wenn nur wenige Studien vorliegen. In ähnlicher Weise haben mehrere Beobachtungsstudien die Immunogenität und Sicherheit von SARS-CoV-2-Impfstoffen nachgewiesen. Beide Impfungen sind für alle Patientinnen mit SLE empfohlen.
Im Jahr 2023 wurden zwei Impfstoffe (Arexvy und Abrysvo) gegen das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) durch die Europäische Zulassungsbehörde zugelassen. Die STIKO empfiehlt die einmalige RSV-Impfung für Menschen ab 60 Jahre mit schwerer

Grunderkrankung und/oder schwerer Immundefizienz. Da eine erhöhtes Infektionsrisiko für RSV bei Immunsupprimierten besteht, ist auch diese Impfung bei SLE-Patientinnen sinnvoll.
Wie zum APS hat die EULAR spezifische Empfehlungen zu Impfungen bei Patientinnen mit autoimmunen rheumatischen Erkrankungen, einschließlich SLE, herausgegeben, auf die hier verwiesen wird [32].

5. Lupusnephritis

Für viele Organbeteiligungen des SLE fehlen uns so klare Vorgaben, wie wir sie für die LN machen können. Dies beruht auf der Bedeutung dieser häufigen und schwerwiegenden Organmanifestation, einer guten Befundsicherung über die Biopsie, auf organ-spezifischen Biomarkern wie einer Proteinurie und dadurch begünstigte LN-bezogene RCTs. Auch wenn die LN nicht mehr unmittelbar eine der führenden Todesursachen des SLE ist – das sind Infektionen und die Folgen einer beschleunigten Arteriosklerose -, so ist eine LN doch weiter mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert und als chronische Nierenkrankheit ein zusätzlicher Risikofaktor für das Auftreten von Arteriosklerose und kardiovaskulären Ereignissen.
Die Grundprinzipien der Behandlung der LN sind die gleichen wie bei allen anderen Formen der Organbeteiligung: ein frühzeitiges Erkennen und gezieltes Behandeln mit Immunsuppression plus eine ergänzende Therapie zum Schutz der Organfunktion. Auswahl und Zusammensetzung der Therapeutika erfolgen dabei, wie auch sonst, in Abhängigkeit von individuellen Faktoren der Betroffenen. Die immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie der LN findet sich in den untenstehenden Empfehlungen (2.4-2.10) und ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

Ziel der Therapie ist es, den beschleunigten Verlust von Nephronen zu verhindern – wie bei jeder chronischen Nierenkrankheit (CKD), welche die LN per definitionem ist.
Neben einer früh eingeleiteten Immunsuppression gehört auch die renoprotektive Therapie der CKD zur Behandlung der LN. Diese umfasst zuallererst die Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACE-I) oder Angiotensin-II- Rezeptor-Blockern (RAAS-Inhibition). Sie erzielen ihren protektiven Effekt vornehmlich über die Optimierung des Blutdrucks und die Reduktion der Proteinurie und sind damit auch die Basis der Behandlung der membranösen LN (Klasse V LN), bei der diese supportiven Maßnahmen von besonderer Bedeutung sind. In den letzten Jahren ist der zusätzliche Einsatz von Sodium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT2i) als neuer Standard in Kombination mit der RAAS-Inhibition hinzugekommen und entsprechend bei CKD auch bei Vorliegen einer LN einzusetzen. Ob die SGLT-2 Inhibition auch spezifische Effekt auf die LN haben wird aktuell in Studien untersucht [33]. Diese Substanzen haben bei anderen chronischen Nierenkrankheiten einen deutlichen Gewinn für die Kardio- und Reno-Protektion gezeigt. Beide Konzepte reduzieren den kompensatorischen Nephron-Overload und verhindern damit den zunehmenden Funktionsverlust der Niere.

2.1	Empfehlung	Neu Stand 2024
Expertenkonsens	Patientinnen ohne bekannte Lupusnephritis sollten alle 3 Monate auf eine Proteinurie getestet werden.	
	Leitlinienadoption aus KDIGO 2024 Guideline zur Lupusnephritis, Practice Point 10.1.1, [34]	
	Konsens: 86%	

Hintergrundtext
Patientinnen mit SLE sollten aktiv und regelmäßig auf eine mögliche Nierenbeteiligung überwacht werden, weil das klinische Bild einer LN über einen langen Zeitraum stumm oder asymptomatisch bleiben kann. Da die Inzidenz der LN je nach ethnischer Zugehörigkeit und Alter variiert, ist bei Patientinnen asiatischer, afrikanischer & karibischer Herkunft eine erhöhte Wachsamkeit notwendig. Auch der juvenile SLE ist mit einer höheren Inzidenz von LN und einer schwereren Erkrankung als bei Erwachsenen verbunden.

2.2	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Verdacht auf Erstmanifestation einer Lupusnephritis (z.B. persistierende Proteinurie >0,5 g/Tag oder UPCR >0,5 g/g Kreatinin) soll zur Unterstützung komplexer klinischer Entscheidungen eine Nierenbiopsie durchgeführt werden.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadaptation aus EULAR/ERA-EDTA Recommendations 2019 zur Lupusnephritis, Rec 1.1 [3, 35]	
	Konsens: 88%	

UPCR Urin-Protein-Creatinin Ratio

Hintergrundtext
Bei allen Patientinnen mit SLE, bei denen neue Hinweise für eine Nierenbeteiligung (z.B. glomeruläre Hämaturie und/oder Zylinder im Urin, Proteinurie >0,5 g/24 Stunden oder Urin-Protein/Kreatinin-Ratio >0,5 g/g, Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR)) vorliegen, besteht prinzipiell die Indikation zu einer Nierenbiopsie. Auch bei einer eher leichten klinischen Präsentation (z. B. einer subnephrotischen Proteinurie) können histologisch aktive Läsionen vorliegen. In einer multizentrischen Kohorte wurden die Daten von SLE-Patientinnen ausgewertet, bei denen zwischen 1970 und 2016 Nierenbiopsien durchgeführt wurden. Die Analyse ergab, dass bei pathologischen Befunden nur im Urin ohne Anstieg der Nierenretentionsparameter oder Vorliegen einer ausgeprägten Proteinurie eine frühere Gewinnung von Biopsien, wie sie von 2001 bis 2016 durchgeführt wurde, mit besseren

Ergebnissen hinsichtlich der Vermeidung einer terminalen Nierenkrankheit assoziiert war, obwohl schwere histologische Befunde eine ähnliche Häufigkeit hatten.
Eine Nierenbiopsie ist bei jedem Verdachtsfall indiziert und soll durchgeführt (und nicht nur erwogen) werden. Mit der Erhöhung des Empfehlungsgrades betonen die Mitglieder der Leitlinienkommission damit die Bedeutung der Nierenbiopsie.
Nur über die histologische Beurteilung können mögliche andere Nierenkrankheiten, Nierenschaden, interstitielle Veränderungen und eine Mikroangiopathie sicher diagnostiziert werden. Zudem hat die Einteilung in proliferative, membranöse und mesangiale Glomerulonephritis (ISN/RPS-Klasse) mit Beurteilung des Aktivitäts- und Chronizitäts-Index hohe prognostische und therapeutische Relevanz.

Dieser Nutzen der histologischen Beurteilung ist im Einzelfall, z.B. bei Patientinnen unter Antikoagulation gegen ein erhöhtes Blutungsrisiko abzuwägen.
Bei allen SLE-Patientinnen mit Verdacht auf Nierenbeteiligung sollten die aPL-Antikörper bestimmt werden, weil Nierenmanifestationen des APS, wie die thrombotische Mikroangiopathie (TMA), prognostische Implikationen haben können. Die Bestimmung von Autoantikörpern gegen dsDNA und, sofern verfügbar, gegen C1q ist bei Patientinnen mit Verdacht auf LN sinnvoll, ebenso wie die Quantifizierung der Komplementkomponenten C3 und C4.

2.3	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad A	Bei einer Erstmanifestation einer Lupus-Nephritis soll ein komplettes renales Ansprechen (Proteinurie von < 0,5-0,7 g/Tag oder UPCR <0,5-0,7 g/g bei erhaltener Nierenfunktion) angestrebt werden.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadaptation aus EULAR/ERA-EDTA Recommendations 2019 zur Lupusnephritis, Rec 4.1 [3, 35]	
	Konsens: 93%	

UPCR Urin-Protein-Creatinin Ratio

Hintergrundtext
In Nachauswertungen verschiedener Studien war eine Proteinurie von <0,5g – <0,7 g/24h nach 12 Monaten der beste Einzelprädiktor für den Langzeiterhalt der Nierenfunktion (keine Dialysepflicht; keine Verdoppelung des Kreatinins über 10 Jahre). Entsprechend soll die Therapie darauf abgerichtet sein, die Proteinurie auf < 0,5-0,7 g/24h zu senken, obwohl bis zu 50% der Patientinnen, die diesen Endpunkt nicht erreichen, dennoch eine stabile Nierenfunktion aufweisen.
Da der SLE eine systemische Erkrankung ist, sollte das Ziel der immunsuppressiven Therapie sowohl für die LN als auch für extrarenale Manifestationen eine Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität sein.

2.4	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad A B	Hydroxychloroquin soll bei allen Patientinnen mit Lupusnephritis in einer Zieldosis von 5mg/kg Körpergewicht eingesetzt werden. Bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min/1,73m^2 sollte die Dosis um 50% reduziert werden.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadoption aus EULAR /ERA-EDTA Recommendations 2019 zur Lupusnephritis, Rec 4.9 [3, 35] Teil 2: Neu	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
HCQ wird für alle Patientinnen mit LN empfohlen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Die Einnahme von HCQ ist mit einem geringeren Risiko für Nierenschübe, terminale Nierenkrankheit und Tod verbunden. Angesichts neuer Daten zur Augentoxizität mit empfindlicheren Screening-Verfahren und in Übereinstimmung mit einer überarbeiteten Stellungnahme der American Academy of Ophthalmology sollte die tägliche HCQ-Dosis 5 mg/kg Körpergewicht des aktuellen Köpergewichts in der Regel nicht überschreiten, aber die Gabe bei regelmäßigem ophthalmologischem Screening auf unbestimmte Zeit fortgesetzt werden (s. Empfehlung 1.2). Da HCQ renal ausgeschieden wird, wird für Patientinnen mit einer eGFR <30 mL/min/1,73m^2 eine Dosisanpassung des HCQ (50%ige Reduktion) empfohlen.

2.5	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad A	Bei aktiver proliferativer Lupusnephritis soll initial mit intravenös appliziertem Cyclophosphamid (nach dem EuroLupus-Schema) oder mit Mycophenolat jeweils in Kombination mit Glukokortikoiden behandelt werden.	
Evidenzgrad Level 1	Leitlinienadaptation aus EULAR Recommendations 2023 zum SLE, Rec 8 [2]	
	Konsens: 79%	

Hintergrundtext
Die Art der Behandlung einer aktiven LN hängt von der renalen Situation (histologische Klasse, Ausgangs-eGFR, Proteinurie), dem Vorhandensein extrarenaler Manifestationen, Komorbiditäten, dem Toxizitätsrisiko sowie den Präferenzen der Patientinnen ab. Bei

proliferativer LN (Klasse III-IV) ergab eine aktualisierte systematische Cochrane-Überprüfung eine ähnliche Wirksamkeit von MMF und CYC mit möglichen ethnischen Unterschieden, d.h. derart, dass MMF bei Afroamerikanern möglicherweise wirksamer ist. Die 10-Jahres-Daten der Euro-Lupus-Nephritis-Studie, in welcher unabhängig vom Körpergewicht nur 0,5 g CYC sechs Mal in 2-wöchigem Abstand gegeben wurde, zeigten die gleiche Wirksamkeit gegenüber hoch dosiertem CYC, und das niedrig dosierte Schema wurde auch in außereuropäischen Populationen eingesetzt. Folglich werden entweder MMF oder niedrig dosiertes CYC als Erstlinienoptionen für die Initialbehandlung (früher: Induktion) empfohlen. Die empfohlene Zieldosis von MMF beträgt 2-3 g/Tag (MPA 1,44-2,16 g/Tag), weil es Hinweise dafür gibt, dass eine wirksame therapeutische Dosis zwischen 1 und 3 g/Tag liegen kann. Die Dosis wird nach der Verträglichkeit, der Wirksamkeit und dem Medikamenten-Blutspiegel angepasst.
Entscheidet man sich zu Beginn gegen eine Multitarget-Therapie (siehe Empfehlung 2.8), sollte nach 3 bis 6 Monaten in Abhängigkeit vom Ansprechen eine zusätzliche Behandlung in Form einer Kombinationstherapie mit BEL oder Voclosporin (VOC) oder TAC erwogen werden. (Text adoptiert von [3])

Eine Untergruppe von LN-Patientinnen weist klinische und histologische Grundmerkmale auf, die mit einer ungünstigen Langzeitprognose verbunden sind. Hierzu zählen: nephritisches Urinsediment, eingeschränkte Nierenfunktion mit eGFR zwischen 25 und 80 ml/min/1,73m^2, histologisch Halbmonde oder Nekrosen in >25% der Glomeruli. Patientinnen mit diesen Merkmalen können nach wie vor wie in dieser Empfehlung und Empfehlung 2.8 behandelt werden, doch ist zu beachten, dass Patientinnen mit diesen negativen Prädiktoren in allen neueren Studien zur LN unterrepräsentiert oder ausgeschlossen waren (z. B. wurden in BLISS-LN und AURORA-1 Patientinnen mit einer eGFR < 30 bzw. ≤ 45 ml/min/1,73m^2 ausgeschlossen). Daher ist die relative Wirksamkeit dieser Therapieschemata bei Patientinnen mit hohem Risiko für Nierenversagen derzeit unklar. Eine kleine Post-hoc-Analyse (32 Patientinnen) der Aspreva Lupus Management Study (ALMS) ergab ähnliche Ansprechraten (Proteinurie und Serumkreatinin) für MMF und hochdosiertes intravenöses CYC. Daher kann bei Patientinnen mit ungünstigen klinischen und/oder prognostischen Faktoren auch das traditionelle hochdosierte intravenöse CYC-Schema (0,5-0,75 g/m^2 monatlich über 6 Monate) in Betracht gezogen werden Es ist das in den frühen Studien des National Institutes of Health (NIH) am umfassendsten untersuchte Therapieschema bei schwerer LN. (Text adoptiert von [2])

2.6	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	Zur Reduktion der kumulativen Glukokortikoid-Dosis sollten Glukokortikoide als i.v. Pulstherapie (Dosis 250-500 mg an 1-3 aufeinanderfolgenden Tagen) mit anschließender reduzierter oraler Dosis (0,3-0,5 mg/kg/Tag) verabreicht werden.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadoption aus EULAR /ERA-EDTA Recommendations 2019 zur Lupusnephritis, Rec 4.6 [3, 35]	
	Konsens: 80%	

2.7	Empfehlung	Neu Stand 2024
Expertenkonsens	Die Dosis der Glukokortikoide soll im Verlauf schrittweise reduziert werden. Nach 3 Monaten sollte eine Prednisolon-Dosis von <10 mg/Tag und nach 6 Monaten von maximal 5 mg/Tag erreicht sein.	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext

Insgesamt wurde aus den Erkenntnissen von Langzeitbeobachtungen aus den letzten Jahrzehnten die Strategie entwickelt, die GC-Therapie sowohl in der Dauer als auch in der Dosierung weitestmöglich zu minimieren, um das Risiko für GC-induzierten Schaden zu reduzieren. Es gibt zunehmend Evidenz dafür, dass nach anfänglicher intravenöser Methylprednisolon-Bolustherapie eine niedrigere Anfangsdosis von oralen GC (≤ 0,5 mg/kg/Tag) genauso wirksam sein kann wie eine höhere Dosis. Die intravenöse Methylprednisolon- Dosierung kann je nach Schwere der Erkrankung im Bereich von kumulativ 250-1.500 mg liegen, gefolgt von einer initialen oralen Prednisolondosis von 0,3–0,5 mg/kg/Tag, *die nach 3 Monaten auf ≤ 10 mg/Tag und nach 6 Monaten auf ≤ 5 mg/Tag reduziert sein sollte.*

2.8	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad B	Eine Abwägung über eine initiale Kombinationstherapie (Cyclophosphamid + Belimumab, Mycophenolat + Belimumab, Mycophenolat + Calcineurin-Inhibitor) sollte erfolgen.	
Evidenzgrad Level 1	Leitlinienadoption aus EULAR /ERA-EDTA Recommendations 2019 zur Lupusnephritis, Rec 4.6 [3, 35]	
	Konsens: 80%	

Hintergrundtext

Mit den jüngsten Zulassungen von BEL und VOC ergeben sich erweiterte Therapieoptionen für die LN, wobei die folgenden Aspekte erwogen werden sollten: (1) Das Vorliegen einer LN gilt immer als eine schwere Manifestation des SLE, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht und mit dem Risiko eines allmählichen Nephronverlusts und einer chronischen Nierenkrankheit (CKD) verbunden ist. (2) Die Raten für eine komplette Remission nach 1 bis 2 Jahren sind unter einer Standardtherapie (standard of care, SoC) (d. h. in den Kontrollarmen) in den jüngsten klinischen Studien (einschließlich der Phase-3-Studien zu BEL

und VOC) durchweg niedrig und liegen zwischen 20 % und 30 %. (3) Sowohl BEL als auch VOC sind auf der Grundlage ihrer RCTs als Add-on Therapie für alle Patientinnen mit aktiver LN zugelassen, was bedeutet, dass alle Patientinnen diese potenziell erhalten können, auch als Teil einer Multitarget-Erstlinientherapie. In einer Post-hoc-Analyse der BLISS-LN-Studie wurde festgestellt, dass BEL in Kombination mit SoC das Risiko eines Krankheitsschubs im Vergleich zu SoC allein um 55 % verringert und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) besser erhält als SoC. (4) Die hohen Kosten dieser Therapien und die Möglichkeit der Überbehandlung einiger Patientinnen, die auf eine Behandlung mit MMF oder niedrig dosiertem intravenösem CYC allein ansprechen würden, sind ebenso zu berücksichtigen, wie entsprechende Kosten- oder Risikoerwägungen, die insbesondere für die langfristige Anwendung eines CNI relevant sind.
Derzeit ist unklar, welche Patientinnen relevant von frühen Kombinationstherapien profitieren, was eine generelle Empfehlung zum primären Einsatz erschwert. Bemerkenswert ist, dass neuere Studien aus der Praxis höhere Ansprechraten mit SoC im Vergleich zu den in RCTs berichteten Raten zeigen. Auf der Grundlage der obigen Ausführungen wird vorgeschlagen, dass eine frühzeitige Kombinationstherapie bei allen erwachsenen Patientinnen mit aktiver LN in Betracht gezogen werden sollte; die behandelnden Ärztinnen haben die Möglichkeit zu entscheiden, ob und wann eine Kombinationstherapie eingesetzt werden sollte. Im Falle von CNI bezieht sich die Kombination sowohl auf VOC (welches in Deutschland aktuell nicht mehr verfügbar ist) als auch auf Tacrolimus (TAC), da der aktuelle SLR die Überlegenheit von TAC + MMF gegenüber SoC (hauptsächlich hochdosiertes CYC) bestätigte. Diese Evidenz beruht allerdings ausschließlich auf Studien mit asiatischen Populationen.
In dieser Empfehlung wird nicht zwischen den histologischen Klassen der LN unterschieden, weil für ein eindeutiges Statement zu einer reinen membranösen LN (Klasse V) mehr Daten benötigt werden. Patientinnen mit reiner Klasse V waren in den Studien unterrepräsentiert (weniger als 20 %). Weder BEL noch VOC konnten in einer post-hoc RCT-Analyse in der kleinen Untergruppe von Patientinnen mit isolierter LN der Klasse V (also ohne gleichzeitiges Vorliegen von Anteilen einer LN der Klassen III oder IV) höhere Nierenansprechraten im Vergleich zu Placebo zeigen. Unter BEL traten in der reinen Klasse V-Untergruppe weniger Schübe auf.
Der empfohlene Proteinurie-Grenzwert für die immunsuppressive Behandlung von LN der Klasse V liegt gemäß den EULAR/ERA-EDTA-Empfehlungen von 2019 weiterhin bei 1 g/Tag.
Für die Differenzierung einer Wirkung von BEL und CNI können die Ergebnisse einer Sekundäranalyse der BLISS-LN-Studie hilfreich sein: Diese zeigte, dass BEL bei Patientinnen mit einer Proteinurie von weniger als 3 g/Tag wirksamer war. VOC führte hingegen zu einer raschen Verringerung einer deutlichen Proteinurie. Diese beiden Fakten können bei Patientinnen mit einer initialen Eiweißausscheidung im nephrotischen Bereich von Bedeutung sein.
In der AURORA-1-Studie wurden Patientinnen mit einem Ausgangswert der GFR von weniger als 45 mL/min/1,73m^2 ausgeschlossen, so dass die Sicherheit von VOC bei Patientinnen mit einem niedrigen Ausgangswert der GFR (30-45 mL/min/1,73 m^2 und darunter) unklar ist.

2.9	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad A **Expertenkonsens**	Nach Erreichen eines renalen Ansprechens soll die Behandlung der Lupusnephritis für mindestens drei Jahre fortgesetzt werden. Die Behandlung mit Mycophenolat allein oder in Kombination mit Belimumab oder Calcineurin-Inhibitoren soll fortgesetzt werden. Cyclophosphamid soll durch Azathioprin oder Mycophenolat ersetzt werden. Die Dosierung der Medikamente soll unter Berücksichtigung der Toxizität erfolgen.	
Evidenzgrad Level 2 für Dauer der Therapie Level 1 für Therapeutika	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2023 zum SLE, Rec 9 [2] Teil 2 (Dosierung der Medikamente): Expertenkonsens	
	Konsens: 88%	

Hintergrundtext

Unter der gewählten Erstbehandlung der LN sollte das Ansprechen evaluiert werden, z.B. gemäß den EULAR/ERA-EDTA-Zielen von 2019: Verringerung der Proteinurie um ≥25 % bzw. 50 % nach 3 bzw. 6 Monaten und unter 500-700 mg/Tag nach 12 Monaten, bei einer GFR innerhalb von 10 % des Ausgangswertes. Bei Patientinnen mit einer nephrotischen Proteinurie zu Beginn der Nephritis sollten die Ziele spätestens innerhalb von 6-12 Monaten erreicht werden. Sofern ein Ansprechen erreicht wird, hängt die anschließende (oder "Erhaltungs"-)Therapie von der anfänglichen Behandlung ab. Wenn das anfängliche Regime MMF (entweder als Monotherapie oder in Kombination mit BEL oder VOC) umfasste, sollte dasselbe Regime mindestens drei Jahre lang nach renalem Ansprechen fortgesetzt werden. Wurde dagegen anfangs niedrig dosiertes CYC allein oder in Kombination mit BEL verwendet, sollte CYC durch MMF oder AZA ersetzt werden, während BEL fortgesetzt werden sollte.

Die immunsuppressive Behandlung der LN, insbesondere bei proliferativen Klassen (III & IV), sollte mindestens 3 Jahre lang nach renalem Ansprechen fortgesetzt werden; Evidenz, dass das für alle LN-Klassen gilt, fehlt allerdings. Im Falle einer Initialtherapie mit einer MMF/CNI-Kombination bestehen Bedenken hinsichtlich der Therapiedauer, da die Langzeitanwendung "alter" CNIs (TAC, CSA) mit Nephrotoxizität und einer Abnahme der GFR in Verbindung gebracht wurde. In mehreren asiatischen RCTs wurde die CNI-Kombinationstherapie zur Remissionsinduktion, nicht aber als langfristige Erhaltungstherapie untersucht. In dieser Hinsicht ist es beruhigend, dass die AURORA-2-Langzeitstudie, in der die VOC/MMF-Kombination drei Jahre lang eingesetzt wurde, über eine stabile GFR während des gesamten Dreijahreszeitraums berichtet.

Bezüglich Reduktion der Immunsuppression bei der LN gelten die in Empfehlung 1.9 formulierten Prinzipien. Speziell für die LN wurde in einem randomisierten kontrollierten IIT (Weaning of Immunosuppression in Lupus, WINLUPUS) keine Nichtunterlegenheit für das Absetzen von MMF oder AZA nach 2-3 Jahren Therapie bei LN im Hinblick auf das Auftreten von Nierenschüben gegenüber einer Fortsetzung der Therapie gezeigt: die Patientinnen in der Absetzgruppe hatten mehr LN-Rezidive und mehr extrarenale Schübe. Allerdings wurde ähnlich wie bei den GC in unkontrollierten Beobachtungsstudien über ein erfolgreiches Absetzen der immunsuppressiven Therapie bei LN berichtet. Besonders wichtig bei LN ist die Gesamtdauer der Therapie und der Remission vor dem Absetzen der immunsuppressiven Medikamente; die Patientinnen sollten mindestens 3 bis 5 Jahre Therapie erhalten haben und seit mindestens 2 Jahren in Remission sein, bevor ein Absetzversuch unternommen wird. Die Dosis sollte schrittweise bis zum Absetzen reduziert werden. Eine Nierenbiopsie ‚per protocol' kann die Entscheidung über ein Therapieende bei Patientinnen in klinischer Remission unterstützen (siehe Empfehlung 2.12).

2.10	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad 0	Bei Lupusnephritis mit unzureichendem Ansprechen oder bei refraktärer Erkrankung kann neben einer Umstellung oder Erweiterung der Therapie auf eine der o.g. Alternativen (Empfehlung 2.5/2.8) eine B-Zell depletierende Therapie erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadaptation aus EULAR /ERA-EDTA Recommendations 2019 zur Lupusnephritis, Rec 4.13 & 4.14 [3, 35]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext

Alle Erstlinientherapien, also MMF (2-3 g/Tag), CYC als Monotherapie oder "Multitarget"-Therapie *(CYC + BEL, MMF + BEL, MMF + CNI (insbes. TAC oder VOC))* sind bei nicht ansprechender Erkrankung als Alternative empfohlen (siehe Empfehlung 2.5 und 2.8). B-Zell-depletierende Therapien können, auch wenn sie nicht für den SLE zugelassen sind, entweder als Monotherapie oder als Zusatztherapie (zu MMF oder CYC) ebenfalls eingesetzt werden. Eine vollständige Depletion der zirkulierenden B-Zellen ist ein Prädiktor für eine klinische Remission nach 76 Wochen. Dies wurde kürzlich durch eine erfolgreiche Studie mit OBI untermauert. *Aufgrund der effektiveren B-Zell-Depletion [36] ist eine Therapie mit OBI in Kombination mit MMF eine Alternative zu RTX. Auch für die LN wurden erste vielversprechende Ergebnisse zum Einsatz von gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zellen veröffentlicht [11]. Zur weiteren Empfehlung fehlen jedoch Langzeitdaten und Daten aus RCTs.*

2.11	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad B	Bei jedem Kontrollbesuch sollten zur Überwachung der Lupusnephritis Körpergewicht, Blutdruck (einschließlich häuslicher Messungen), eGFR, Serumalbumin, Proteinurie (UPCR oder 24-Stunden-Sammelurin), Erythrozyturie oder Urinsediment und vollständiges Blutbild sowie C3/C4-Spiegel erhoben werden.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadaptation aus EULAR /ERA-EDTA Recommendations 2019 zur Lupusnephritis, Rec 6.2 [3, 35]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext

Patientinnen sollten regelmäßig in Zentren mit in der Lupus Behandlung erfahrenen Ärztinnen betreut werden, die Urinmikroskopie, Serologie und Histologie sicher einschätzen können. Die Kinetik von Proteinurie und Serumkreatinin innerhalb der ersten 6–12 Monate ist sensitiver als die der Hämaturie für die Einschätzung der langfristigen Prognose. Die Quantifizierung der Proteinurie kann mittels einer Spot- Urin-Protein-Creatinin Ratio (UPCR) erfolgen, da die Korrelation mit einer 24-Stunden-Urinproteinsammlung in den meisten Studien hoch ist (sie ist niedriger, wenn der Urinproteingehalt <1000 mg/24 Stunden beträgt). Die 24-Stunden-Urinproteinbestimmung kann vor therapeutischen Entscheidungen sinnvoll sein. Bei jedem Besuch sollte eine Urinanalyse durchgeführt werden; das Wiederauftreten von glomerulärer Hämaturie oder Zellzylindern kann ein Indikator für eine wieder aufflammende Nierenentzündung sein. Serum C3/C4 und Anti-dsDNA-AK sollten ebenso überwacht werden. Obwohl ein Anstieg der Anti-dsDNA-AK-Titer mit einem bevorstehenden Schub in Verbindung gebracht wurde, ist deren Spezifität mäßig. Anti-C1q-Antikörper weisen die höchste Korrelation mit aktiver LN auf und können auch einen Rückfall vorhersagen.

2.12	Empfehlung	Neu Stand 2024
Expertenkonsens	Eine erneute Nierenbiopsie sollte erfolgen, sofern die Histologie einen Zugewinn für die Beurteilung der immunologischen Aktivität mit therapeutischer Konsequenz erwarten lässt.	
	Leitlinienadaptation aus EULAR /ERA-EDTA Recommendations 2019 zur Lupusnephritis, Rec 6.3 [3, 35]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext

In Abwägung des individuellen Risikos einer erneuten Nierenbiopsie sollte diese nur erfolgen, wenn sich aus dem Ergebnis der Histologie annehmbar eine therapeutische Konsequenz ergibt. Wiederholte Nierenbiopsien sollten bei Rückfällen oder in Fällen, die nicht auf immunsuppressive Behandlung ansprechen, erwogen werden. Dies dient der Unterscheidung zwischen anhaltender Aktivität und irreversiblen Schäden, was prognostisch relevant ist. Nach einem klinisch fassbaren LN-Schub findet sich histologisch in 40–76% typischerweise ein Übergang von den Klassen V bis III–IV. Wiederholungsbiopsien ‚per protocol' (Biopsie ohne spezifischen klinischen Anlass) nach einer immunsuppressiven Behandlung zeigen häufig eine Diskrepanz zwischen klinischem und histologischem Ansprechen: Etwa 30 % der Patientinnen, die klinisch vollständig angesprochen haben, weisen eine anhaltende histologische Aktivität auf. *Der Wert einer ‚per-protocol'-Biopsie ist derzeit unklar.* In einer prospektiven Studie mit 36 Patientinnen mit LN, die sich nach 3 Jahren immunsuppressiver Therapie 12 Monate lang in vollständiger Remission befanden, wurde der Wert einer ‚per-protocol'-Biopsie zur Beurteilung der Notwendigkeit einer weitergehenden Behandlung untersucht. Eine anhaltende histologische Aktivität war dabei ein starker Prädiktor für einen nachfolgenden Nephritisschub, wenn die Immunsuppression reduziert wurde.

2.13	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Expertenkonsens	Bei SLE-Patientinnen mit aPL-assoziierter TMA soll zusätzlich eine Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten (oder niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung) erfolgen.	
	Leitlinienadaptation aus EULAR /ERA-EDTA Recommendations 2019 zur Lupusnephritis, Rec 8.1 [3, 35]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext

Die APS-assoziierte Nephropathie stellt eine seltene, aber ausgeprägte Form der aPL-induzierten vaskulären Nephropathie dar. Obwohl die TMA als Kennzeichen der APS-assoziierten Nephropathie gilt, ist sie nicht pathognomonisch, da ähnliche Läsionen auch bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, hämolytisch-urämischem Syndrom, maligner Hypertonie oder komplementvermittelter TMA auftreten.

Es gibt keine kontrollierten Studien zur Behandlung der APS-assoziierten Nephropathie. *Es besteht jedoch dahingehend Expertenkonsens, dass zusätzlich zu HCQ bevorzugt Vitamin K Antagonisten (VKA) (oder niedermolekulares Heparin (NMH) in therapeutischer Dosierung) bei aPL-induzierter TMA eingesetzt werden sollen. Hierbei handelt es sich um eine Langzeittherapie. Aufgrund fehlender Daten kann keine Aussage zum Absetzen der Therapie gemacht werden.*

Die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann das Fortschreiten der Krankheit verzögern. *Grundsätzlich richtet sich das Behandlungskonzept von Patientinnen mit TMA nach der zugrundeliegenden Ätiologie.*

2.14	Empfehlung	Neu Stand 2024
Expertenkonsens	Bei Patientinnen mit SLE und terminaler Nierenkrankheit sollte die Auswahl des Nierenersatzverfahrens nach individueller Nutzen-Risiko Abschätzung erfolgen.	
	Leitlinienadaptation aus EULAR /ERA-EDTA Recommendations 2019 zur Lupusnephritis, Rec 7.1 & 7.2 [3, 35]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Studien deuten darauf hin, dass das Risiko für eine terminaler Nierenkrankheit bei LN innerhalb von 15 Jahren auf <10 % gesunken ist. Dennoch kommt es bei einigen Patientinnen zu einer irreversiblen Nierenschädigung, die mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden ist.
Nach Einleitung einer Nierenersatztherapie verläuft die Krankheit in der Regel ruhig, und Schübe (renal und extra-renal) sind seltener, können aber auftreten. Unter den Nierenersatzverfahren weisen die Hämodialyse und die kontinuierliche Peritonealdialyse in vergleichenden retrospektiven Studien ähnliche Überlebensraten auf.
Die Auswahl des Nierenersatzverfahrens sollte deshalb nach individueller Nutzen-Risiko-Abschätzung und in Abstimmung mit der Patientin erfolgen.

2.15	Empfehlung	Neu Stand 2024
Expertenkonsens	Bei dialysepflichtiger Nierenkrankheit sollte bei inaktivem Lupus eine Nierentransplantation angestrebt werden.	
	Leitlinienadaptation aus EULAR /ERA-EDTA Recommendations 2019 zur Lupusnephritis, Rec 7.3 [3, 35]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Im Vergleich zu den Nierenersatzverfahren führt die Nierentransplantation zu höheren 10-Jahres-Überlebensraten; Daten aus dem United States Renal Data System zeigten eine um 70 % verringerte Sterblichkeit bei Patientinnen mit terminalem Nierenversagen, die sich einer Transplantation unterzogen im Vergleich zu nicht transplantierten Patienten. *Der Nachweis von aPL-Antikörpern geht dabei mit einem höheren Risiko vaskulärer Komplikationen nach Transplantation einher und erfordert eine engmaschige Überwachung*
Da die klinischen Ergebnisse bei Patientinnen mit kürzerer Zeit an der Dialyse besser sind, sollte die Transplantation durchgeführt werden, sobald keine SLE-Aktivität mehr besteht. Eine LN

kann in Nierentransplantaten erneut auftreten. Das Risiko ist aber gering und die erneute LN-Aktivität führt im Allgemeinen nicht zum Verlust des Transplantats [34].

6. Antiphospholipid-Syndrom

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist eine systemische Autoimmunerkrankung mit einer Vielzahl von vaskulären und geburtshilflichen Manifestationen, die gehäuft sekundär im Rahmen eines SLE auftreten. Die neuen Klassifikationskriterien (ACR/EULAR 2023) definieren sechs verschiedene klinischen Domänen und verändern damit das Bild des Syndroms leicht [37]. Dies mag Auswirkungen im Hinblick auf die Anwendbarkeit der vorhandenen Evidenz haben, was allerdings für den Einzelfall geprüft werden muss. Die aktuellen Empfehlungen dieser LL, die sich nur mit dem APS im Kontext des SLE beschäftigen, machen keinen Unterschied zwischen den nach den beiden Klassifikationskriterien definierten Gruppen von Patientinnen.

Die klinische Ausprägung beim APS ist sehr variabel. Es besteht damit eine große Heterogenität zwischen den Studien - RCTs liegen nur begrenzt vor - und Behandlungsansätzen. Diese Faktoren können es schwierig machen, den besten Ansatz für die tägliche Praxis zu finden. Um dies zu erleichtern, sind die Empfehlungen in dieser Leitlinie logisch sortiert und z.T. tabellarisch zusammengefasst.

3.1	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad A 0	Bei Patientinnen mit einem SLE ohne stattgehabte Thrombose oder aPL- assoziierte Schwangerschaftskomplikationen und A) mit Hochrisiko-aPL-Profil, soll eine prophylaktische Therapie mit LDA erfolgen. B) mit Niedrigrisiko-aPL-Profil kann eine prophylaktische Therapie mit LDA erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadaptation aus EULAR Recommendations 2019 zum APS, Rec 2 [4, 38]	
	Konsens: 100%	

LDA = 75-100 mg Aspirin

Hintergrundtext

Bei Patientinnen mit SLE und aPL wird unterschieden zwischen einem Hoch- und Niedrigrisiko aPL-Profil (Tabelle 3).

Ausschlaggebend für die Notwendigkeit und Art der Therapie ist die Frage, ob bereits ein thrombotisches Ereignis und/oder eine Schwangerschaftskomplikation aufgetreten sind. Die Indikation zur Behandlung mit niedrig dosiertem Aspirin (LDA) bei Patientinnen mit SLE und hohem aPL-Risiko Profil wird durch eine Metaanalyse aus acht Studien unterstützt.

LDA meint dabei eine Dosierung von 75-100 mg Aspirin. In dieser Analyse wurde das Risiko einer ersten Thrombose bei den mit LDA behandelten Patientinnen um fast die Hälfte gegenüber unbehandelten Patientinnen reduziert, ohne dass schwere Blutungsereignisse auftraten.
In einer kleineren Analyse war dieser Zusammenhang unabhängig von der Verwendung von HCQ, was darauf hindeutet, dass LDA in dieser Patientinnengruppe einen zusätzlichen Nutzen bietet. Patientinnen mit einem aPL-Hochrisikoprofil bildeten in diesen Studien die Mehrheit. Trotz Heterogenität zwischen den Studien waren die Wirksamkeitshinweise deutlich. Es gibt weniger Evidenz zur Anwendung von LDA bei Patientinnen mit SLE und aPL-Profil mit geringem Risiko. Gepoolte Daten aus zwei Kohortenstudien zeigen, dass die Anwendung von LDA auch in dieser Gruppe mit einem geringeren Thromboserisiko verbunden war.

Tabelle 3. aPL Risikoprofile [4]

Niedrigrisiko	**Hochrisiko***
Isolierte aCL- oder aβ2GP-Antikörper mit niedrigen bis mittleren Titern, insbesondere bei passagerem Nachweis	LA-Nachweis
	aPL-Doppelpositivität (jede Kombination von LA, aCL oder aβ2GP)
	aPL-Tripelpositivität
	Persistierend hohe aPL-Titer
*Nachweis von aPL-Antikörpern in zweimaliger Messung im Abstand von ≥ 12 Wochen aCL anti-Cardiolipin, aβ2GP anti-β2-Glykoprotein, LA Lupusantikoagulans	

3.2	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	Bei nicht-schwangeren SLE- Patientinnen mit isoliertem obstetrischen APS in der Vorgeschichte sollte eine prophylaktische Therapie mit niedrig dosiertem Aspirin nach Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadaptation aus EULAR Recommendations 2019 zum APS, Rec 3 [4, 38]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Die Primärprävention von Thrombosen mit LDA bei Frauen ohne SLE mit geburtshilflichem APS in der Vorgeschichte wurde in einer Meta-Analyse mit fünf Beobachtungsstudien untersucht. Das gepoolte Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) für die erste Thrombose in Verbindung mit der Anwendung von LDA war 0,25 (95% CI 0,10 bis 0,62). Studien über Frauen mit SLE und früherem geburtshilflichem APS sind rar. Die präventive Wirkung von niedrigdosiertem Aspirin (low dose aspirin, LDA) wird von drei retrospektiven Studien unterstützt, die SLE-Patientinnen einschlossen.

Unter Berücksichtigung dieser Evidenz, hängt die Anwendung von LDA bei SLE-Patientinnen mit einem geburtshilflichen APS in der Vorgeschichte vor allem von dem individuellen Thrombose-/Blutungsrisiko (aPL-Profil, koexistierende traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, Intoleranz/Kontraindikation gegen Aspirin) ab.

3.3	**Empfehlung**	**Neu Stand 2024**
Empfehlungsgrad A	Bei Patientinnen mit APS und erstmaliger Venenthrombose soll eine Therapie mit VKA mit Ziel-INR 2-3 erfolgen.	
Evidenzgrad Level 1 für VKA	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2019 zum APS, Rec 4A & 4B [4, 38]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext

Bei Patientinnen mit APS und erster Venenthrombose wird eine Behandlung mit einem Vitamin K-Antagonisten (VKA) mit einem INR-Zielwert von 2–3 empfohlen (nach einer initialen Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) oder NMH und Überbrückungstherapie von Heparin plus VKA). Daten aus einer randomisierten Studie mit unterschiedlicher VKA-Einstellung und gepoolte Daten aus fünf Studien ausschließlich mit Patientinnen mit venösen Thrombosen zeigten keinen zusätzlichen Nutzen einer Ziel-INR von 3–4 gegenüber einer INR von 2–3. Allerdings wurde in dem RCT der höhere Ziel-INR häufig nicht erreicht, was dessen Aussagewert schmälert. Daten zu Blutungen speziell für Patientinnen mit Venenthrombose wurden nicht berichtet, allerdings ist davon auszugehen, dass eine stärkere Antikoagulation auch mit einem höheren Blutungsrisiko einhergeht. Selbst bei den hier beschriebenen Patientinnen können direkte orale Antikoagulanzien (DOAK) nur dann unter strenger Abwägung von individuellem Nutzen und Risiko in Betracht gezogen werden, wenn sie keine VKA tolerieren (z. B. Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber VKA), Kontraindikationen bestehen oder den Ziel-INR nicht erreichen (siehe Empfehlung 3.4). Eine niedrige Adhärenz an die VKA-Therapie oder das INR-Monitoring können kein Grund für einen Wechsel der Antikoagulation von VKA zu DOAKs sein.

3.4	**Empfehlung**	**Neu Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	DOAKs sollten nicht bei Patientinnen mit thrombembolischem APS angewendet werden, da hierunter im Vergleich zu VKA das Risiko für arterielle Ereignisse erhöht ist.	

3.4	Empfehlung	Neu Stand 2024
A	DOAKs sollen nicht als Therapie des manifesten arteriellen APS angewendet werden.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadaptation aus EULAR Recommendations 2019 zum APS, Rec 4B [4, 38] [39, 40]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext

Die Empfehlung, dass DOAKs bei Patientinnen mit thrombembolischem APS nicht angewendet werden sollten, gilt insbesondere bei sog. Tripelpositivität. Für andere APS-Konstellationen besteht immer noch eine begrenzte Datenlage. Metaanalysen berichten allerdings auch für APS-Patientinnen ohne Tripelpositivität eine erhöhte Rate arterieller Ereignisse unter DOAKs [39, 40]. Insgesamt besteht ein erhöhtes Risiko arterieller Ereignisse gegenüber der Behandlung mit VKA, während das Blutungsrisiko gegenüber der VKA-Therapie nicht verringert ist.

3.5	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit SLE und Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern und spontaner erster Venenthrombose sollte die empfohlene Antikoagulation dauerhaft erfolgen.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2019 zum APS, Rec 4C [4, 38]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext

Der Einsatz einer langfristigen Antikoagulation (3.3 A) bei Patientinnen mit APS wird durch zwei kleine direkte Vergleichsstudien unterstützt (ein RCT, eine retrospektive Kohortenstudie), die ein geringeres Risiko für rezidivierende venöse Thrombosen bei Patientinnen mit APS unter Langzeitantikoagulation im Vergleich zu einer 3-6-monatigen oralen Antikoagulation aufzeigten. Die Studien enthielten jedoch keine Angaben zu dem Anteil der Patientinnen mit spontaner bzw. provozierter Thrombose, damit ist die Evidenz indirekt.

3.6	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit SLE und Nachweis von aPL-Antikörpern und provozierter erster Venenthrombose sollte die empfohlene Therapie für den Zeitraum durchgeführt werden, der für Patientinnen ohne APS gemäß internationalen Leitlinien empfohlen wird. Eine längere Antikoagulation sollte jedoch bei Patientinnen mit einem Hochrisiko-aPL-Profil bei wiederholten Messungen oder anderen Risikofaktoren für ein erneutes Auftreten erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 5	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2019 zum APS, Rec 4D [4, 38]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext

Bei spontaner, unprovozierter erster Venenthrombose und dem Nachweis von aPL wird deren ursächliche Rolle und damit das Risiko weiterer Thrombosen höher eingeschätzt als bei Patientinnen mit provozierter erster Venenthrombose. Im ersten Fall soll die Therapie daher als Dauertherapie erfolgen, im zweiten in der Dauer, die auch bei Patientinnen ohne APS nach nationalen und internationalen Empfehlungen indiziert ist (z.B. AWMF S2 Leitlinie der Therapie von Venenthrombose und Lungenembolie [41]). Bei Patientinnen mit Hochrisiko-aPL-Profil bei wiederholten Messungen oder anderen Risikofaktoren für ein Wiederauftreten sollte eine prolongierte Antikoagulation erwogen werden. Diese Empfehlung basiert auf der Meinung von Expertinnen bei unzureichender Studienlage zur Behandlungsdauer nach initial provozierter Venenthrombose.

Bei Patientinnen mit SLE und Nachweis von aPL-Antikörpern ist nach einer provozierten ersten Venenthrombose nach Absetzen der Antikoagulation eine konsequente risikoadaptierte venöse Thromboembolieprophylaxe sinnvoll [42].

3.7	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei SLE-Patientinnen mit APS und wiederkehrenden Venenthrombosen trotz Therapie mit einem VKA mit einer sicher und dauerhaft erreichten INR im Zielbereich von 2-3 kann eine zusätzliche Therapie mit LDA oder eine Steigerung der Ziel-INR auf 3-4 oder die Gabe von NMH in therapeutischer Dosierung erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 4-5	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2019 zum APS, Rec 5B [4, 38]	

3.7	Empfehlung	Neu Stand 2024
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Es gibt nur begrenzte Belege, hauptsächlich aus Fallserien, für Therapiestrategien bei Patientinnen mit rezidivierenden Venenthrombosen trotz eines Ziel-INR von 2–3. Eine Überprüfung der Intensität der Antikoagulation und der Adhärenz, eine Beratung von Patientinnen, häufige INR-Überwachung oder ein Selbstüberwachungsprogramm können zur Optimierung der Antikoagulation beitragen. Für adhärente Patientinnen, die ein wiederkehrendes thrombotisches Ereignis haben, sind weitere Optionen: die Zugabe von niedrigdosiertem ASS (75-100mg), die Erhöhung des INR-Zielwerts auf 3–4 oder die Umstellung auf NMH, die nach individuellen Patientencharakteristika und -präferenzen (Aspirin-Intoleranz/Kontraindikation, Kosten, Nebenwirkungen einer kontinuierlichen Anwendung von NMH) in Betracht gezogen werden. Es liegen keine ausreichenden Belege für das Nutzen/Risiko Verhältnis dieser medikamentösen Strategien in dieser Patientengruppe vor.

3.8	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad B 0	Bei SLE-Patientinnen mit erstmaligem aPL-assoziierten arteriellen Ereignis sollten VKA der alleinigen Therapie mit LDA vorgezogen werden. Abhängig vom individuellem Blutungs- und Thrombose-Risiko sollte eine Ziel-INR von 2-3 oder 3-4 angestrebt werden. Eine Kombinations-Therapie mit VKA mit Ziel INR 2-3 und LDA kann ebenfalls erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 2 für VKA Mono Level 1 für INR Level 4 für Kombination	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2019 zum APS, Rec 5B [4, 38]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Patientinnen mit APS und arterieller Thrombose haben ein höheres Risiko für ein Rezidiv im Vergleich zu Patientinnen mit venöser Thrombose und eine Tendenz zu Rezidiven im gleichen

(arteriellen) Gefäßbett. Die Verwendung von VKA gegenüber LDA wird durch Daten aus Beobachtungsstudien unterstützt, die eine geringere Wahrscheinlichkeit einer erneuten Thrombose bei Patientinnen mit APS und vorheriger arterieller Thrombose (hauptsächlich Schlaganfall) zeigten, die mit VKA im Vergleich zu LDA allein behandelt wurden. Eine frühe Studie bei älteren Patientinnen mit Schlaganfall hatte keinen Unterschied für das Wiederauftreten von Ereignissen zwischen LDA und Warfarin ergeben. Allerdings waren aPL nur einmal getestet worden und hauptsächlich niedrigtitrig, was auch mit einem Auftreten im Rahmen des Ereignisses vereinbar wäre. Daher ist der Wert dieser Daten limitiert.
Angaben zur Intensität der Antikoagulation (Ziel-INR 2-3 oder 3-4) für die Patientenpopulation APS mit erstem arteriellem Ereignis werden dadurch erschwert, dass die meisten Studien und Auswertungen diese Population nicht isoliert betrachten. Eine frühere SLR, die hauptsächlich Beobachtungsstudien umfasste, zeigte, dass rezidivierende Ereignisse häufiger bei Patientinnen mit APS auftraten, die mit VKA mit einem Ziel-INR von 2-3 versus INR 3-4 behandelt wurden. In dieser Arbeit wurden allerdings nicht die Ziel-INR 2-3 und INR 3-4-Arme innerhalb derselben Studie verglichen, sondern die Arme wurden getrennt untersucht. Gepoolte Daten aus zwei retrospektiven Studien und zwei RCTs zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied für Thromboserezidive zwischen der Behandlung mit VKA mit einem Ziel-INR von 3-4 und der Behandlung mit einem INR-Wert von 2-3 (relatives Risiko (RR) 0,46 (0,06-3,52)). Eine Minderheit in diesen Studien hatte arterielle Ereignisse. In einer Studie, die Daten speziell zu Patientinnen mit arterieller Thrombose untersuchte, gab es einen Unterschied bei dem Auftreten von Rezidiven zwischen denjenigen, die mit einem INR-Zielwert von 2-3 oder einem INR-Wert von 3-4 behandelt wurden, jedoch ohne statistische Signifikanz (HR 3,1 (0,3-30,0)); die Stichprobe war klein und ein INR-Zielwert von 3-4 wurde selten erreicht.
Bei der Entscheidungsfindung über die Intensität der Antikoagulation sollten Ärztinnen das individuelle Risiko für rezidivierende Thrombosen und schwere Blutungen sowie die Präferenzen der Patientinnen berücksichtigen. Alternativ zu einer höheren Ziel-INR wird auch eine Behandlung mit VKA und einem INR-Zielwert von 2 bis 3 plus LDA empfohlen; allerdings wird diese Therapie nur durch begrenzte Daten aus einer retrospektiven Kohortenstudie und einem kleinen RCT unterstützt.
Bei einer Normalisierung der aPL sollte der Antikörper-Befund zunächst nach 3 Monaten kontrolliert werden, bevor man ein Absetzen der Antikoagulation erwägt. Bei dieser Entscheidung sollte eine Nutzen-Risiko Abschätzung erfolgen und die Präferenz der Patientinnen miteinbezogen werden.

3.9	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	Bei Patientinnen mit wiederholten arteriellen Thrombosen trotz adäquater Therapie mit VKA sollte nach Ausschluss anderweitiger Ursachen eine Steigerung des Ziel-INRs auf 3-4, die Hinzunahme von LDA oder ein Wechsel auf NMH erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 4-5	Leitlinienadoption aus EULAR Recommendations 2019 zum APS, Rec 7 [4, 38]	

3.9	Empfehlung	Neu Stand 2024
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Die Evidenz zur Behandlung von rezidivierenden arteriellen Thrombosen trotz VKA-Behandlung ist begrenzt. Nach der Evaluation anderer Risikofaktoren für Thrombosen (z. B. traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren, Malignome, andere thrombophile Zustände) und Überprüfung der Adhärenz der VKA-Behandlung, sind mögliche weitere Therapieoptionen: eine Erhöhung des Ziel-INR auf 3-4 oder bei einem Ziel-INR 2-3 die zusätzliche Gabe von LDA oder eine Umstellung auf NMH in therapeutischer Dosierung.

7. Schwangerschaft und Kontrazeption

Den meisten Frauen mit SLE ist heute eine erfolgreiche Schwangerschaft möglich. Zu dieser positiven Entwicklung tragen ein wachsendes Verständnis der Bedeutung der Risikobewertung vor Konzeption, die zunehmende Nutzung von kompatiblen Medikamenten zur Aktivitätskontrolle in der Schwangerschaft sowie generell Fortschritte im Management von Risikoschwangerschaften bei. Auch wenn situationsbedingt RCTs als Grundlage für Empfehlungen fehlen, haben die wissenschaftlichen Aktivitäten zu Schwangerschaft und SLE in den letzten Jahrzehnten eine solide Evidenz für Empfehlungen zu diesem wichtigen Thema geliefert. Jede Schwangerschaft kann hierzu einen weiteren Beitrag leisten, wenn sie in entsprechenden Registern dokumentiert wird. Eine Anbindung an ein ausgewiesenes Zentrum ist ebenfalls sinnvoll.

4.1	Empfehlung	Neu Stand 2024
Expertenkonsens	Eine Schwangerschaft bei SLE sollte in inaktiven Phasen geplant und von spezialisierten Einrichtungen interdisziplinär begleitet werden.	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Der größte Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf der Schwangerschaft ist eine relevante SLE-Aktivität bei Konzeption oder in den 6 bis 12 Monaten davor. Weitere Risikofaktoren sind eine aktive LN, das Vorliegen eines APS und auch der alleinige serologische Nachweis von aPL. Die Schwangerschaft sollte daher unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren interdisziplinär geplant und in erfahrenen Zentren betreut werden.
Die pränatale Planung beinhaltet das Behandlungsziel einer Krankheitsremission bzw. niedrigen Krankheitsaktivität, um das Risiko von SLE-Schüben und schweren geburtshilflichen Komplikationen zu reduzieren [43]. Die Versorgung durch das multidisziplinäre Team umfasst die Erkennung und Bewertung von Risikofaktoren, die Evaluation der Medikation einer

Gravidität und ggfs. Indikation zur Therapieanpassung, Screeninguntersuchungen in der Schwangerschaft (z.B. bei erhöhtem Risiko für einen fetalen Herzblock) sowie das Management von Schüben in der Schwangerschaft bzw. postpartal.
Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung ergaben ein signifikant reduziertes Risiko von Schwangerschaftskomplikationen bei Patientinnen mit einer Beratung vor Konzeption und interdisziplinären Betreuung in der Schwangerschaft [44]. Als Hauptgrund ist hier die Reduktion von SLE-Schüben in der Schwangerschaft zu nennen.

4.2	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	Die Schwangerschaftsplanung und -beratung von Frauen mit SLE sollten Krankheitsaktivität und -ausprägung, Antikörperprofil, Lupusmedikation sowie Vermeidung und Management von Schüben berücksichtigen.	
Evidenzgrad Level 2-3	[43–45]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Es gibt zunehmend Daten für die positiven Auswirkungen einer geplanten Schwangerschaft beim SLE auf deren Outcome [43–45]. In der Beratung wird das individuelle Risikoprofil der Patientin eingeordnet. Dazu gehören Krankheitsaktivität, stattgehabte und aktuelle Organmanifestationen, Antikörperprofil (insbesondere SS-A Antikörper und aPL-Antikörper sowie die notwendige Therapie, die ggfs. vor Konzeption angepasst werden muss. Bei Frauen mit SLE (mit oder ohne APS) liegen die Raten für Frühgeburt bei 25-35%, für Präeklampsie bei 10-15% und für Eklampsie bei 1-1,5%.
Risikofaktoren für ungünstige Ergebnisse während der Schwangerschaft sind
Krankheitsaktivität des SLE
OR 12,7 für Präeklampsie/Eklampsie;
19,0 für Notfall-Kaiserschnitt;
3,0 für frühen fetalen Verlust;
5,5 für Frühgeburt,
aktive Nephritis
OR 5,3 für jedes ungünstige mütterliche Ergebnis,
arterielle Hypertonie
OR 4,8–7,3 für Präeklampsie;
RR 1,8 für Frühgeburt
und die Verwendung von Glukokortikoiden, insbesondere in Erhaltungsdosen von ≥10–20 mg/Tag Prednisolonäquivalent
OR 3,5 für Frühgeburt.

SLE-Aktivität während der Schwangerschaft ist mit einem erhöhten Risiko für mütterliche und/oder fetale Komplikationen verbunden.
Eine prospektive Studie zeigte eine geringere Wahrscheinlichkeit von Schüben in der Schwangerschaft bei Patientinnen, die sich vor Konzeption in Remission befanden oder HCQ einnahmen [43]. Die Vorgeschichte einer LN erhöhte das Schub-Risiko. Die Anzahl an Schwangerschaftskomplikationen war unter HCQ-Therapie und bei Patientinnen mit vollständiger Remission deutlich verringert [43].
Für die Beurteilung der Krankheitsaktivität stehen validierte Schwangerschafts-spezifische SLE-Aktivitätsindizes zur Verfügung (z.B. SLEPDAI). Zur Erfassung der renalen Situation sollten Urinproteinausscheidung, Urinsedimentanalyse und Serumkreatininwert/glomeruläre Filtrationsrate regelmäßig überwacht werden. (Text adoptiert von [5])

4.3	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	SLE-Patientinnen mit und ohne APS sollten eine engmaschige Pränataldiagnostik mit Doppler-Ultraschall und biometrischer Ultraschalluntersuchung, insbesondere im 3. Trimenon, zum Screening von Plazentainsuffizienz und fetaler Wachstums-retardierung (SGA) erhalten.	
Evidenzgrad Level 2-3	Leitlinienadoption von EULAR Recommendations zu women's health, Rec 7.1 [5]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Die Betreuung einer Schwangerschaft bei Frauen mit SLE und/oder APS sollte sich an den Empfehlungen zur Betreuung von Schwangerschaften mit hohem Risiko für hypertensive Erkrankungen und/oder Plazentainsuffizienz orientieren. Die Häufigkeit und Modalität der fetalen Überwachung orientieren sich dabei an der mütterlichen und/oder fetalen Situation. Eine fetale Überwachung auf der Grundlage biometrischer und dopplersonographischer Befunde während des dritten Trimesters und insbesondere die Unterscheidung zwischen früher und später (nach der 34 SSW) Wachstumsretardierung (IUGR) trägt dazu bei, den Zeitpunkt der Entbindung besser planen zu können und die perinatale Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Eine Nabel- und Uterusarterien-Dopplersonographie in der 20. bis 24. SSW hat einen guten negativen Vorhersagewert für plazentaassoziierte Schwangerschaftsstörungen wie Präeklampsie und IUGR, aber nur einen geringen positiven Vorhersagewert (insbesondere bei Fehlen biometrischer Anzeichen einer fetalen Wachstumsrestriktion im späteren Schwangerschaftsverlauf). Die Entscheidung über den Entbindungsmodus (vaginal oder Sectio) und den Zeitpunkt der Entbindung sollten sowohl den mütterlichen (Bluthochdruck, Antikoagulation) als auch den fetalen Zustand während der Schwangerschaft berücksichtigen.

Tabelle 4. Empfohlene ultraschallgestützte fetale Überwachung für Schwangere mit SLE ± APS

Routine-Ultraschalluntersuchung
• Erstes Trimenon (11-14 Schwangerschaftswoche). • Zweites Trimenon (mit Doppler, vorzugsweise in der 20-24 Schwangerschaftswoche).
Ergänzende fetale Überwachung im dritten Trimenon in monatlichen Abständen
• Doppler-Sonographie der Nabelarterie, der uterinen Arterien, des Ductus venosus und der mittleren Hirnarterie (insbesondere bei Föten mit einer frühen intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR), d. h. vor der 34. Schwangerschaftswoche). • Eine späte IUGR (diagnostiziert nach der 34. Woche), ein vermindertes Bauchumfangswachstum und/oder ein reduziertes cerebroplazentares Verhältnis bei der Doppleruntersuchung können Hinweis für ein schlechtes perinatales Outcome sein (Doppler der Nabelschnurarterie allein ist unzureichend).

4.4	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad A	Bei Verdacht auf fetale Herzrhythmusstörungen bzw. Myokarditis/ Kardiomyopathie, insbesondere bei Patientinnen mit positiven Anti-Ro(SS-A)- (und Anti-La(SS-B))- Autoantikörpern soll eine fetale Echokardiographie durchgeführt werden.	
Evidenzgrad Level 2	Leitlinienadoption von EULAR Recommendations zu women's health, Rec 7.2 [5]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext

Eine fetale Echokardiographie ist bei Verdacht auf fetale Herzrhythmusstörungen oder Myokarditis angezeigt, insbesondere bei positiven Anti-Ro52 und/oder Ro60/SSA- (und Anti-La/SSB)-Antikörpern der Mutter. Andere Testverfahren (Elektrokardiogramm plus Holter-Monitor, Magnetokardiographie, „pulsed-wave doppler", *Kineto*-Kardio-Tokographie) können subtile Anzeichen für die Entwicklung eines kongenitalen Herzblocks (CHB) aufdecken, werden aber derzeit nicht als Standardpraxis empfohlen.

Ein CHB bei positiven Anti-Ro/SSA- Antikörpern hat eine 16%ige Rezidivrate bei Frauen mit einem zuvor betroffenen Kind; daher wird empfohlen, ab der 16. Schwangerschaftswoche engmaschige fetale Echokardiogramme durchzuführen. In Anbetracht des geringen Risikos (0,7-2 %) für CHB bei Frauen ohne frühere CHB ist unklar, ob eine intensive Überwachung (wöchentlich/halbwöchentlich zwischen der 16. und der 26. Schwangerschaftswoche und danach seltener) in der allgemeinen Population der Anti-Ro-positiven Frauen kosteneffektiv ist. Darüber hinaus besteht für Protokolle zur Prävention oder Behandlung eines vollständigen

CHB keine hinreichende Evidenz. Die Wirksamkeit maternal verabreichter fluorierter Steroide (werden von der Blut-Plazenta-Schranke nicht inaktiviert) wurde in großen Kohorten nicht belegt, nachdem anfängliche Berichte günstige Auswirkungen auf den unvollständigen CHB, Kardiomyopathie, endokardiale Fibroelastose und Hydrops fetalis nahegelegt haben. In Anbetracht des Risikos fluorierter Steroide für mütterliche und fetale Nebenwirkungen sollte deren Nutzen bei CHB mit dem Vorhandensein von Risikofaktoren für unerwünschte Wirkungen in einem Zentrum abgewogen werden.
Es gibt Hinweise darauf, dass die Einnahme von HCQ die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von CHB bei Föten, die mütterlichen Anti-Ro/SSA-Antikörpern ausgesetzt sind, insbesondere bei Müttern, die bereits ein Kind mit CHB hatten, verringert. HCQ ist für alle SLE-Schwangerschaften empfohlen.

4.5	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad A	Hydroxychloroquin soll in der Schwangerschaft fortgesetzt oder vor Konzeption neu eingeleitet werden.	
Evidenzgrad Level 2	[4, 46, 47]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
HCQ ist Therapie der Wahl bei Frauen mit SLE, die eine Schwangerschaft planen und sollte in der Schwangerschaft in einer Dosis von 5mg/kg KG/Tag (maximal 400mg/Tag) fortgesetzt werden.
Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie und mehrere nicht-randomisierte Studien belegen den Effekt von HCQ in der Kontrolle von Krankheitsaktivität und Verhinderung von Schüben auch während der Schwangerschaft. Auch für APS-assoziierte Schwangerschaften gibt es Hinweise auf günstige Wirkungen. HCQ verringert zudem die Wahrscheinlichkeit eines CHB bei Föten, die mütterlichen Anti-Ro/SSA-Antikörpern ausgesetzt sind, insbesondere bei Müttern, die bereits ein Kind mit CHB hatten. (Text adoptiert von [5])

4.6	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad A	Hydroxychloroquin, orale & i.v. Glukokortikoide, Azathioprin, Ciclosporin A und Tacrolimus können zur Prophylaxe und Therapie von SLE-Schüben in der Schwangerschaft eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 1 für HCQ	Leitlinienadoption von EULAR Recommendations zu women's health, Rec 8.1 [5]	

4.6	Empfehlung	Neu Stand 2024
Level 3 für GC, AZA, CSA & TAC		
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Unkontrollierte Studien deuten auf ein akzeptables Nutzen/Risiko-Verhältnis von oralen GC, AZA und CNI (Ciclosporin A (CSA), TAC) zur Kontrolle der SLE-Aktivität während der Schwangerschaft hin.
Prednisolon ist das bevorzugte GC zur Behandlung der mütterlichen Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft; unter der Therapie ist eine regelmäßige Überwachung des mütterlichen Blutdrucks und Blutzuckers angeraten. Dabei sollte die initiale Prednisolondosis unter 20 mg/Tag liegen und in Verbindung mit Steroid-sparenden Medikamenten, die mit der Schwangerschaft vereinbar sind, auf die niedrigste wirksame Dosis zur Kontrolle der mütterlichen Erkrankung reduziert werden.

4.7	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad 0	Der Einsatz von Belimumab und Rituximab vor einer geplanten Empfängnis und/oder in der Schwangerschaft kann in sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung für Mutter und Kind erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 4	[48]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Begrenzte Daten aus Zulassungsstudien, Fallserien und einer Registerstudie ergeben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko von Fehlgeburten oder kindlichen Fehlbildungen bei BEL-Exposition in der Schwangerschaft [48]. Bei geringer Evidenz ergibt sich kein Hinweis auf ein teratogenes Risiko durch RTX. Prinzipiell sollte nach Konzeption ein Absetzen/Pausieren von BEL bzw. RTX erwogen werden, allerdings können BEL oder RTX zur Behandlung schwerer mütterlicher SLE-Aktivität in der gesamten Gravidität in Betracht gezogen werden, wenn eine andere schwangerschaftsverträgliche Medikation nicht geeignet ist. Bei Einsatz von BEL oder RTX im dritten Trimenon sollten Lebendimpfungen des Kindes bis zum sechsten Lebensmonat vermieden werden.

4.8	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad 0	Mittelschwere und schwere SLE-Schübe in der Schwangerschaft können mit weiteren Strategien behandelt werden, beispielsweise mit iv. Glukokortikoid-Bolustherapie, intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese.	
Evidenzgrad Level 3	Leitlinienadoption von EULAR Recommendations zu women's health, Rec 8.2 [5]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Bei geplanter Schwangerschaft ist eine Krankheitskontrolle mit HCQ, oralen GC, AZA und CNI (CSA, TAC) zur Kontrolle der SLE-Aktivität während der Schwangerschaft zumeist ausreichend (Empfehlung 4.6.). BEL und RTX können zur Prävention auch weitergegeben werden (Empfehlung 4.7). Da einige Substanzen aufgrund potenzieller Teratogenität nicht verwendet werden können (Empfehlung 4.9), sind die therapeutischen Optionen bei mittelschweren bis schweren Schüben begrenzt auf Substanzen, von denen ein überschaubares Risiko angenommen wird: hochdosierte GC (einschließlich intravenöser Pulstherapie), intravenöse Immunglobuline und Plasmapherese, die auch bei refraktärem nephrotischen Syndrom eingesetzt werden kann. *Die Evidenz für diese Interventionen ist kasuistisch, was eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abschätzung abdingbar macht.*

4.9	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad B	Mycophenolat, Cyclophosphamid und Methotrexat sollten in der Gravidität vermieden werden.	
Evidenzgrad Level 1	Leitlinienadaptation von EULAR Recommendations zu women's health, Rec 4.9 [5]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
CYC ist teratogen und sollte wegen des Risikos eines fetalen Verlustes (OR 25,5) nicht während des ersten Trimesters der Schwangerschaft verabreicht werden. CYC sollte daher nur der Behandlung schwerer, lebensbedrohlicher oder refraktärer SLE-Manifestationen während des zweiten oder dritten Trimesters vorbehalten bleiben.
MMF und MTX sind in einer Schwangerschaft kontraindiziert. MMF sollte mindestens sechs Wochen und MTX mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Konzeption abgesetzt, bzw. auf

eine in der Schwangerschaft kompatible Medikation umgesetzt werden [48]. Grundsätzlich ist die gesamte Medikation auf Schwangerschaftskompatibilität zu prüfen. Hier sind z.B. VKA insbesondere zwischen der 6.-12. SSW absolut und Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert.

4.10	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	Alle Patientinnen mit SLE sollten in der Schwangerschaft LDA erhalten.	
Evidenzgrad Level 3	Leitlinienadaptation von EULAR Recommendations zu women's health, Rec 9.2 [5] [49]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Die Therapie mit LDA in der Schwangerschaft bei allen SLE-Patientinnen dient der Prophylaxe der Präeklampsie (PE). Grundlage für diese Empfehlung ist eine multizentrische randomisiert-kontrollierte Untersuchung, die zeigen konnte, dass die Einnahme von 150 mg Aspirin das Risiko einer PE bei schwangeren Frauen mit hohem PE-Risiko signifikant verringern konnte (OR 0,38 95% CI 0,20-0,74, p=0,004) [49]. Der SLE floss hier als Risikofaktor für eine PE mit in das Modell ein, weil Lupus-Patientinnen per se ein erhöhtes PE-Risiko haben, dem mit der Gabe von LDA zur Konzeption oder spätestens ab der 16. Schwangerschaftswoche begegnet wird. Es handelt sich hierbei um indirekte Evidenz, randomisierte kontrollierte Daten zum Einsatz beim SLE fehlen. Diese Ausweitung der Empfehlung auf alle SLE-Patientinnen unterscheidet sich von den EULAR Empfehlungen. Die Dosierung der LDA-Therapie ist nicht endgültig geprüft, gängig sind Dosierungen von 100 mg oder 150 mg. Weitere Substanzen wie zum Beispiel Calcium, Vitamin D und Folsäure sollten unabhängig der Grunderkrankung wie bei nicht Risikoschwangerschaften supplementiert werden. Eine Bestimmung des Vitamin D3 Spiegels sollte bei Eintreten der Schwangerschaft erfolgen.

4.11	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	Alle Patientinnen mit einem hoch-Risiko aPL-Profil oder einem APS sollten in der Schwangerschaft mit LDA plus NMH behandelt werden.	
Evidenzgrad s. Tabelle	Leitlinienadoption von EULAR Recommendations zu women's health, Rec 9.2 [5] [50]	

4.11	Empfehlung	Neu Stand 2024
	Konsens: 100%	

4.11 Alle Patientinnen mit einem hoch-Risiko aPL-Profil oder einem Antiphospholipid-Syndrom sollten in der Schwangerschaft mit LDA plus NMH behandelt werden. (XXX = Evidenzlevel 2; XX = Evidenzlevel 3, X = Evidenzlevel 4)

Klinische **Situation**	**Therapie**			**Kommentar**
	LDA	**Prophylaktisch NMH**	**Therapeutisch NMH**	
Schwangere SLE-Patientinnen	**XX**			
… mit isoliertem obstetrischen APS in der Vorgeschichte (ohne thrombembolische Ereignisse) mit ≥3 Spontanaborten vor der 10. Schwangerschaftswoche und/oder mit einem Abort ab der 10. SSW	**XXX**	**XXX**		
… mit isoliertem obstetrischen APS (ohne thrombembolische Ereignisse) in der Vorgeschichte mit einer Frühgeburt vor der 34. SSW bedingt durch Eklampsie, schwere Prä-Eklampsie oder einer Plazentainsuffizienz	**XXX**	**X**		Prophylaktisches NMH abhängig vom individuellen Risikoprofil der Schwangeren (aPL-Risikoprofil)
… mit isoliertem klinischen, die Sydney-Klassifikationskriterien nicht erfüllenden obstetrischem APS in der Vorgeschichte, wie 2 Spontanaborte vor der 10. SSW oder einer Frühgeburt ab der 34. SSW durch schwere Prä-Eklampsie oder Eklampsie	**X**	**X**		
… mit obstetrischem APS und wiederholten Schwangerschaftskomplikationen trotz Kombinationstherapie mit LDA und NMH in prophylaktischer Dosierung	**X**		**X**	Alternativ niedrig-dosierte Prednisolontherapie (oder in besonderen Einzelfällen IVIGs) (siehe Text)
… mit einem thromboembolischen APS (venös oder arteriell) in der Vorgeschichte und der Indikation zur OAK mit VKA	**X**		**X**	Mgl. Ausnahmeregelung bei APS mit Mitralklappenersatz in Mitral- oder Aortenposition auch VKA Gabe – außerhalb 6.-12. SSW (Marcumarembryopathie)

APS Antiphospholipid-Syndrom, aPL Antiphospholipid-Antikörper, IVIGs intravenöse Immunglobuline, LDA low dose Aspirin, NMH niedermolekulares Heparin, SSW Schwangerschaftswoche, OAK orale Antikoagulation, VKA Vitamin K-Antagonist

Hintergrundtext

Neben der Empfehlung einer Therapie mit LDA bei allen schwangeren SLE-Patientinnen zur (Prä-)Eklampsieprophylaxe wird für alle Patientinnen mit einem hoch-Risiko aPL-Profil oder einem manifesten APS eine Kombinationstherapie mit LDA und NMH empfohlen [50]. Die Dosis des NMH (prophylaktisch vs. therapeutisch) hängt dabei von der Art der Manifestation des APS ab.

Die Empfehlung zu einer Kombination von LDA und NMH in prophylaktischer Dosierung für schwangere SLE-Patientinnen mit Hochrisiko-aPL-Profil ergibt sich aus zwei Indikationen: die LDA-Therapie dient der (Prä-)Eklampsieprophylaxe, die NMH in prophylaktischer Dosierung sind aufgrund der Indikation zur Verhinderung thrombembolischer Ereignisse begründet. Die Kombination selbst in dieser Indikation ist bisher nicht hinreichend in RCTs geprüft. Die Empfehlung zur kombinierten Therapie mit LDA und NMH in prophylaktischer Dosierung für Patientinnen mit isoliertem obstetrischen APS in der Vorgeschichte basiert auf gepoolten Daten eines RCTs mit Patientinnen mit Aborten im ersten Trimenon und acht Beobachtungsstudien, die nicht nur Patientinnen mit Frühaborten, sondern auch die mit Aborten im 2. & 3. Trimenon untersuchten. Hier zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit von Lebendgeburten bei einer Kombinationsbehandlung mit LDA und Heparin in prophylaktischer Dosierung gegenüber LDA allein. LDA sollte vorzugsweise vor der Empfängnis begonnen werden; Heparin (NMH oder UFH) sollte hinzugefügt werden, sobald die Schwangerschaft bestätigt ist. NMH werden aus praktischen Gründen bevorzugt.

Im Falle von Patientinnen mit isoliertem obstetrischen APS in der Vorgeschichte mit einer Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche bedingt durch die maternalen Komplikationen (Prä-)Eklampsie oder Plazentainsuffizienz zeigte sich in zwei Studien (ein RCT, eine retrospektive Kohorte) kein Unterschied in der Wahrscheinlichkeit von Lebendgeburten zwischen Frauen, die mit LDA plus Heparin behandelt wurden, und solchen, die nur mit LDA behandelt wurden. Der Behandlungsansatz in dieser Situation sollte auf die individuelle Risikobewertung einschließlich des aPL-Profils und anderer Risikosituationen (z. B. Vorhandensein anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren oder Immobilität) abgestimmt werden.

Aufgrund des potenziell höheren Risikos für geburtshilfliche und/oder thrombotische Komplikationen während der Schwangerschaft bei Frauen mit einer Vorgeschichte von klinischem geburtshilflichem APS, das die Sydney-Klassifikationskriterien nicht erfüllt, wird empfohlen, dass eine Behandlung mit LDA allein oder in Kombination mit Heparin je nach individuellem Risikoprofil (aPL-Profil, begleitender SLE, frühere Lebendgeburten und zusätzliche Risikofaktoren für Schwangerschaftsverlust oder Thrombose) in Betracht gezogen werden könnte.

Wenn die Kombination aus LDA und prophylaktischer Heparin-Dosis versagt, wird in der Regel die Heparin-Dosis auf die therapeutische Dosis erhöht, obwohl es dafür keine gute unterstützende Evidenz gibt. Eine andere Behandlungsstrategie kann zusätzlich zur Standard-HCQ Therapie in der Schwangerschaft, die Gabe von niedrigen Prednisolondosen im ersten Trimester umfassen. Die Belege, die diese Behandlungsoptionen direkt unterstützen, beruhen auf zwei kleinen Beobachtungsstudien mit begrenzter Repräsentativität. In drei kleinen Beobachtungsstudien, die sich direkt mit dieser Frage befassten, wurde die Anwendung von IVIG nicht mit einem höheren Anteil an Lebendgeburten im Vergleich zur konventionellen Behandlung in Verbindung gebracht. Möglicherweise spielt hier jedoch ein „Confounding by

indication“ eine Rolle. Obwohl die Erwartung eines Nutzens gering ist, können IVIGs in sehr ausgewählten Fällen in Betracht gezogen werden, wenn andere Behandlungen versagt haben.

Da ein stattgehabtes thrombotisches Ereignis bei APS mit einem erhöhten Risiko für zukünftige thrombotische und/oder geburtshilfliche Ereignisse verbunden ist, wird eine Behandlung mit LDA und Heparin in therapeutischer Dosierung während der Schwangerschaft empfohlen. In Beobachtungsstudien war diese Kombinationstherapie in durchschnittlich 79 % der Schwangerschaften mit Lebendgeburten verbunden. Die Umstellung von VKA auf NMH oder UFH in therapeutischer Dosierung wird mit Bestätigung der Schwangerschaft empfohlen, idealerweise vor der sechsten Schwangerschaftswoche, weil VKA teratogen sind.

4.12	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	Eine in der Schwangerschaft durchgeführte prophylaktische Heparingabe sollte für 6 Wochen nach der Geburt fortgeführt werden.	
Evidenzgrad Level 4	Leitlinienadaptation von EULAR Recommendations zum APS, Rec 4.12 [4]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Bislang wurde die Wirksamkeit einer prophylaktischen Heparingabe über die Entbindung hinaus bei Patientinnen mit SLE nicht untersucht. Die Leitlinie empfiehlt die Fortsetzung einer in der Schwangerschaft durchgeführten prophylaktischen Heparingabe für 6 Wochen nach Entbindung aufgrund des erhöhten Thromboserisikos im Wochenbett. *Da dies für alle SLE-Patientinnen unabhängig vom APS-Status gilt, wurde die Empfehlung im Vergleich zu der entsprechenden EULAR Empfehlung diesbezüglich verallgemeinert.*

4.13	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad B	SLE-Patientinnen sollten über effektive Kontrazeption (orale Kontrazeptiva, subkutane Implantate, Intrauterindevices (IUDs)) informiert werden. Die Art der Kontrazeption sollte die Erkrankungsaktivität und das thrombembolische Risiko (insbesondere aPL-Status) berücksichtigen. Allen Patientinnen mit SLE (mit oder ohne APS) ohne gynäkologische Kontraindikation können IUDs angeboten werden.	

4.13	Empfehlung	Neu Stand 2024
Evidenzgrad Level 1	Leitlinienadoption von EULAR Recommendations zu women's health, Rec 2.1 [5]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext

Frauen mit SLE und/oder APS sollten über eine effektive Empfängnisverhütung beraten werden, insbesondere zur Verhinderung ungewollter Schwangerschaften in Zeiten hoher Krankheitsaktivität und Einnahme teratogener Substanzen. Wirksame Verhütungsmaßnahmen sollten unter Abwägung der Patientinnenpräferenz und des individuellen Risikos mit der Patientin besprochen werden. Von Bedeutung sind dabei sowohl generelle (Bluthochdruck, Adipositas, Tabakkonsum, Familiengeschichte von hormonabhängigen Krebserkrankungen) und krankheitsbedingte Risikofaktoren, insbesondere Krankheitsaktivität und Thromboserisiko (Schwerpunkt aPL/APS).

Eine Kupferspirale kann allen Patientinnen zur Empfängnisverhütung angeboten werden, es sei denn, es besteht eine gynäkologische Kontraindikation. Das Levonorgestrel-haltige Intrauterinpessar sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn die Vorteile des freigegebenen Hormons (z. B. die Verringerung übermäßiger Menstruationsblutungen) aufgrund einer Antikoagulation das bestehende Thromboserisiko überwiegen.

4.14	Empfehlung	Neu Stand 2024
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit stabilem/inaktivem SLE ohne aPL können kombinierte orale Kontrazeptiva erwogen werden. Bei Patientinnen mit aPL mit oder ohne bestätigtem APS können Gestagen-Monopräparate unter sorgfältiger Berücksichtigung des individuellen thrombembolischen Risikos erwogen werden.	
Evidenzgrad Level 1 für orale Kontrazeptiva Level 2 für Gestagen-Monopräparate	Leitlinienadaptation von EULAR Recommendations zu women's health, Rec 2.2 [5]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Die Sicherheit einer Kombinations- (Östrogen plus Gestagen) und einer reinen Progesteron-Pille bei SLE-Patientinnen mit inaktivem oder stabilem Zustand wurde in RCTs bei SLE und negativen aPL belegt. Bei Frauen mit positiven aPL (mit oder ohne eindeutigem APS) sollte von einer Empfängnisverhütung mit kombinierten Hormonen (orale Pille, Vaginalring, transdermales Pflaster) abgeraten werden. Bei jungen Frauen mit Herzinfarkt bzw. ischämischem Schlaganfall und positivem Lupus-Antikoagulans ist die Verwendung der Kombinationspille mit einem erhöhten Risiko für arterielle Ereignisse verbunden. Bei vollständig antikoagulierten Patientinnen mit Niedrig-Risiko-aPL-Profil könnten Östrogene bei gynäkologischen Erkrankungen, die nicht anderweitig behandelt werden können, in Betracht gezogen werden. Reine Gestagen-Präparate (Pille, subkutane Depotinjektionen) sind für diese Frauen geeignet, obwohl auch ihre Verwendung gegen das Thromboserisiko abgewogen werden sollte. Reine Gestagen-Präparate zur Empfängnisverhütung im Notfall („Pille danach“) sind bei Patientinnen mit SLE und/oder APS nicht kontraindiziert.

4.15	**Empfehlung**	**Neu** **Stand 2024**
Empfehlungsgrad 0	Bei Patientinnen mit stabilem/inaktivem SLE ohne aPL-Antikörper kann eine Hormonersatztherapie bei schweren menopausalen Beschwerden eingesetzt werden.	
Evidenzgrad Level 1	Leitlinienadaptation von EULAR Recommendations zu women’s health, Rec 10 [5]	
	Konsens: 100%	

Hintergrundtext
Wirksamkeit und Sicherheit einer Hormonersatztherapie (HRT) (Östrogen plus Gestagen) wurden bei ausgewählten Patientinnen mit SLE in RCTs nachgewiesen. Der Nutzen zeigte sich vor allem bei vasomotorischen und anderen hypoöstrogenen Symptomen. Es wurde kein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Lupus-Exazerbationen während der 12-24-monatigen HRT festgestellt, es gab jedoch einen leichten Anstieg von leichten bis mittelschweren Schüben. Ein erhöhtes Risiko für Thrombosen und kardiovaskuläre Ereignisse wurde nicht berichtet. Dabei muss berücksichtigt werden, dass einem der RCTs nur Patientinnen mit negativem aPL und ohne vorherige kardiovaskuläre Ereignisse einschloss und eine andere das aPL-Profil nicht detailliert beschrieb.
Zwei Kohortenstudien mit langfristiger Nachbeobachtung und Einschränkungen in Power und Design berichteten nicht über ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse während der HRT.
Folglich sollte die HRT der Behandlung schwerer und behindernder vasomotorischer Wechseljahresbeschwerden vorbehalten sein, vorzugsweise bei SLE-Frauen mit stabiler/ inaktiver Erkrankung und negativer aPL. Bei Patientinnen mit positiven aPL sollte der Einsatz der HRT sorgfältig gegen thrombotische und kardiovaskuläre Risiken abgewogen werden.

Wenn Wechseljahresbeschwerden eine HRT erforderlich machen, scheint es vernünftig, so früh wie möglich damit zu beginnen, um einen zusätzlichen Nutzen für den Knochenschutz zu erzielen. Die optimale Dauer einer HRT bei Patientinnen mit SLE ± APS ist nicht bekannt, es scheint jedoch vernünftig, sie für die kürzest-mögliche Dauer zu empfehlen.

3. Wichtige Forschungsfragen

- Wie lassen sich homogene Patientinnencluster im SLE identifizieren?
- Führt der frühzeitige Einsatz einer zielgerichteten Therapie in Patientinnen mit SLE zu einem schnelleren Erreichen einer kompletten, langfristigen steroidfreien Remission?
- Führt der frühzeitige Einsatz einer zielgerichteten Therapie zu einem besseren Outcome (Morbidität, Lebensqualität, Mortalität) in Patientinnen mit SLE?
- Kann in spezifischen Manifestationen des SLE auf Glukokortikoide komplett verzichtet werden?
- Welche Therapie kann bei Unverträglichkeit oder bei Kontraindikationen für Antimalariamittel als Alternative mit ähnlichem Wirkungsgrad eingesetzt werden?
- Welche Biomarker eignen sich als Prognoseindikatoren für Schübe, Remission und Outcome in Patientinnen mit SLE?
- Wie lässt sich der gesamte Verlauf eines SLE sicher vorhersagen?
- Können Biomarker im Urin den Prozess in der LN sicher abbilden?
- Welche Rolle spielt die ‚per protocol'-Biopsie im Management der LN?
- Wie lange muss eine Erhaltungstherapie bei Organbeteiligungen fortgeführt werden?
- Nach welchem Schema kann eine Reduktion/Absetzen der immunsuppressiven und immunmodulatorischen Therapie erfolgen?
- Was sind die pathophysiologischen Prozesse bei einer Fatigue?
- Welchen Stellenwert haben die verschiedenen B-Zell depletierenden Therapien, wie Obinutuzumab, CAR-T-Zellen und bispezifische Antikörper in der Therapie des SLE?
- Wie lange anhaltend ist die Remission bei der CAR-T-Zell Therapie?
- Ist über ein immunologisches Reset eine Heilung des SLE möglich?
- Welche Bedeutung hatte eine Kontrolle der Komplementaktivierung für die Erkrankung?
- Welchen Stellenwert haben andere neue Therapieverfahren, wie TYK1- & JAK-Inhibition in der Therapie des SLE?
- Wie gelingt eine bessere Risikoeinschätzung bei verschiedenen APS-Konstellationen?
- Kann die Antikoagulation bei Patientinnen mit sekundärem APS und im Verlauf negativen Autoantikörpern abgesetzt werden?

4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

4.1 Leitlinienkoordination

Prof. Dr. Matthias Schneider

Klinik für Rheumatologie
Hiller Forschergruppe SLE
Heinrich-Heine-Universität
Merowinger Platz 1a
40225 Düsseldorf

Matthias.Schneider@med.uni-duesseldorf.de

Dr. med. Johanna Mucke
Rheumazentrum Ruhrgebiet
Claudiusstraße 45
44649 Herne

Klinik für Rheumatologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf

Johanna.Mucke@med.uni-duesseldorf.de

Leitliniensekretariat:

Barbara Gundelach
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C
10179 Berlin

4.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 5. Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. Matthias Schneider	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V. (DGRh)	01.09.2019 bis 01.03.2025
Prof. Dr. med. Martin Aringer Dr. med. Friedrich-Christian Burchardi Prof. Dr. med. Thomas Dörner Prof. Dr. med. Rebeccas Fischer-Betz Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz Dr. med. Johanna Mucke Prof. Dr. med. Andreas Schwarting Prof. Dr. med. Christof Specker Prof. Dr. med. Reinhard Voll Prof. Dr. med. Torsten Witte		11.05.2020 bis 01.03.2025
Sebastian Böltz		11.11.2022 bis 01.03.2025
Prof. Dr. med. Peter Berlitt	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)	11.05.2020 bis 01.03.2025
Prof. Dr. med. Bimba Hoyer	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	11.05.2020 bis 01.03.2025
Prof. Dr. med. Benjamin Meder	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)	11.05.2020 bis 01.03.2025
Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e.V. (GTH)	26.10.2021 bis 01.03.2025
Prof. Dr. med. Monika Reuss-Borst	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	11.05.2020 bis 01.03.2025
Klaus Tenbrock	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie e.V. (GKJR)	11.05.2020 bis 01.03.2025

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. Hans-Joachim Anders	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN)	12.08.2021 bis 01.03.2025
Prof. Dr. med. Julia Weinmann-Menke		11.05.2020 bis 01.03.2025
PD. Dr. med. Benjamin Seeliger	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	10.02.2025 bis 01.03.2025
Prof. Dr. med. Margitta Worm	Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG)	11.05.2020 bis 01.03.2025
Weitere Teilnehmende	**Funktion & Fachgesellschaft/ Organisation**	**Zeitraum**
Borgi Winkler-Rohlfing	Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V.	06.10.2019 bis 17.01.2024
Sabine Schanze	Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V.	17.01.2024 bis 01.03.2025

An der Leitlinienerstellung hat die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. nicht teilgenommen. Diese wurde zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, konnte jedoch keine:n eigene:n Mandatsträger:in entsenden.

4.3 Patientinnenbeteiligung

Betroffene und deren Angehörige wurden durch die Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V. und die Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V. vertreten. Frau Borgi Winkler-Rohlfing war vom 06.10.2019 bis zum 31.12.2023 stimmberechtigt beteiligt, abgelöst durch Frau Sabine Schanze, die stimmberechtigt vom 17.01.2024 bis 20.02.2025 an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

4.4 Methodische Begleitung

Die Erstellung der Leitlinie wurde durch Herrn Prof. George Bertsias, anerkannter Methodologe durch die European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) sowie die AWMF-Leitlinienberaterinnen Frau Prof. Dr. med. Kopp und Frau Dr. Schwier methodisch begleitet.

5. Informationen zu dieser Leitlinie

5.1 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF Regelwerk (Version 1.1 vom 27.02.2013)
Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012.http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html

5.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Eine ausführliche Beschreibung zur Literaturrecherche finden Sie in den Dokumenten:

- Leitlinienreport
- Anhang 1: Recherchestrategie und -ergebnisse
- Anhang 2: Evidenztabellen und Risk of Bias Bewertung
- Anhang 4: Bewertung der Quell-Leitlinien nach AGREE II

im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

5.3 Kritische Bewertung der Evidenz

Die Evidenzbewertung erfolgte nach den Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence [51].

5.4 Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses unter unabhängiger Moderation. Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensfindung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

5.5 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Festlegung des Empfehlungsgrades

Neben der methodisch aufbereiteten Evidenz werden bei der Graduierung der Empfehlung die klinische Erfahrung und die Patientenpräferenz berücksichtigt. Zusätzlich werden weitere Kriterien wie Konsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Schaden-Verhältnis, ethische, rechtliche, ökonomische Verpflichtungen, Patientenpräferenzen, und Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem sowie die Umsetzbarkeit im Alltag und in verschiedenen Versorgungsbereichen bei der Graduierung der Empfehlung berücksichtigt.

In Tabelle 2 ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

Tabelle 2 Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht
B	Schwache Empfehlung	Sollte /sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden

Feststellung der Konsensstärke

Die Konsensstärke wurde gemäß Tabelle 3 klassifiziert.

Tabelle 3: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

6. Redaktionelle Unabhängigkeit

6.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Finanzierung des Konsensustreffens und die Beteiligung der AWMF wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh e.V.) finanziert. Die Kommissionsmitglieder haben ehrenamtlich gearbeitet.

6.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und von dem Koordinator Herr Prof. Dr. med. Matthias Schneider auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Für den Koordinator wurden die Angaben durch Frau Prof. Dr. Elisabeth Märker-Herrmann und Herrn Prof. Dr. Peter Herzer geprüft. (Anhang 3) Dabei wurde bei thematischem Bezug zur Leitlinie Vortragstätigkeit als geringer, Beratungstätigkeit und Industriedrittmittel in verantwortlicher Position als moderater und Eigentümerinteressen als hoher Interessenkonflikt kategorisiert. Ein geringer Interessenkonflikt führte zur Limitierung von Leitungsfunktionen. Ein moderater Interessenkonflikt hatte eine Stimmenthaltung bei thematisch relevanter Abstimmung zur Konsequenz. Ein hoher Interessenkonflikt führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation und die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz gewertet werden.

7. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Langfassung der Leitlinie wurde der AWMF und den Vorständen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften sowie der Geschäftsführung der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband e.V. im Januar 2025 zur Kommentierung zugesandt. Insgesamt wurden 43 Kommentare abgegeben. Die Anregungen bezogen sich entweder auf Präzisierungen bereits geschilderter Sachverhalte oder auf sprachliche bzw. grammatikalische Fehler.
Mehrfach angeregt wurde die Änderung des Titels der Leitlinie von „Systemischer Lupus erythematodes: Diagnose und Management“ in „Management des systemischen Lupus erythematodes“. Der Umgang mit diesem Vorschlag ist im Leitlinienreport präzisiert.
Darüber hinaus wurde bezogen auf den Inhalt der Leitlinie keine wesentliche Kritik geäußert. Methodische Nachfragen der AWMF wurden beantwortet und fehlende Dokumente nachgereicht. Die Kommentare wurden von JM und MS in das Dokument eingepflegt und der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellt. Die revidierte Fassung der Leitlinie wurde von allen Mitgliedern der Konsensusgruppe verabschiedet.
Die revidierte Fassung der Leitlinie wurde im Zeitraum vom 04.03.2025 bis 01.04.2025 von den Vorständen den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet. Die vorliegende Fassung der Leitlinie ist von der Fachgesellschaft autorisiert.

8. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab **01.04.2025** bis zur nächsten Aktualisierung voraussichtlich bis **31.03.2030** gültig. Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre und ist abhängig vom eingeschätzten Aktualisierungsbedarf. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Barbara Gundelach
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e.V.
Geschäftsstelle
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, Aufgang C
10179 Berlin
www.dgrh.de
info@dgrh.de

9. Verwendete Abkürzungen

ANI	Anifrolumab
aPL	Anti-Phospholipid-Antikörper
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ASS	Aspirin
AZA	Azathioprin

BEL	Belimumab
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group Scale
C	Komplementfaktor
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CHB	Kongenitaler Herzblock
cIMT	Karotis-Intima-Media
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CLASI	Cutaneous Lupus Area and Severity Index
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankungen
CYC	Cyclophosphamid
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
dsDNA	Doppelstrang- Desoxyribonukleinsäure
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
GC	Glukokortikoide
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
HCQ	Hydroxychloroquin
HR	Hazard Ratio
IIT	Investigator Initiated Trial
ITP	Immunthrombozytopenie
IUD	Intrauterin Device
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KG	Körpergewicht
LN	Lupusnephritis
MMF	Mycophenolat
MP	Methylprednisolon
MPA	Mycophenolsäure
MTX	Methotrexat
NIH	National Institutes of Health
NMH	Niedermolekulares Heparin
OCT	Optische Kohärenztomographie
OR	Odds Ratio, Chancenverhältnis
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
RTX	Rituximab
SGA	Small for gestational age, fetale Wachstumsretardierung
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI	SLE Disease Activity Index
SLR	Systematische Literaturrecherche
SSW	Schwangerschaftswoche
STIKO	Ständige Impfkommission
TAC	Tacrolimus
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TPO	Thrombopoetin

TVT	Tiefe Venenthrombose
UPCR	Urin-Protein-Creatinin-Ratio
VKA	Vitamin K Antagonist
VOC	Voclosporin

10. Literaturverzeichnis

1 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-745. https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/78/6/736/DC2/embed/inline-supplementary-material-2.docx?download=true.

2 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2023. doi:10.1136/ard-2023-224762. [published Online First: 12 October 2023].

3 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):713–23. doi:10.1136/annrheumdis-2020-216924 [published Online First: 27 March 2020].

4 Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296–304.

5 Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):476–85. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209770 [published Online First: 25 July 2016].

6 Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(9):1151–59.

7 van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med* 2021;8(1).

8 Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2021. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220920 [published Online First: 6 October 2021].

9 Arnold J, Dass S, Twigg S, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in systemic lupus erythematosus patients with secondary non-response to rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(12):4905–09.

10 Kvacskay P, Merkt W, Günther J, et al. Obinutuzumab in connective tissue diseases after former rituximab-non-response: a case series. *Ann Rheum Dis* 2022;81(5):744–46. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221756 [published Online First: 13 January 2022].

11 Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, et al. CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2021;385(6):567–69. MID.

12 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Immunthrombozytopenie 2024. Available at: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html Accessed November 07, 2024.
13 Miljeteig K, Graue M. Evaluation of a multidisciplinary patient education program for people with systemic lupus erythematosus. *J of Nursing and Healthcare* 2009;1(1):87–95.
14 Da Hora TC, Lima K, Maciel RRBT. The effect of therapies on the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized trials. *Adv Rheumatol* 2019;59(1):34. doi:10.1186/s42358-019-0074-8 [published Online First: 29 July 2019].
15 Liang H, Tian X, Cao L-Y, et al. Effect of psychological intervention on health-related quality of life in people with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *International Journal of Nursing Sciences* 2014;1(3):298–305.
16 O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(2):204–15. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.04.003 [published Online First: 7 April 2017].
17 Wu M-L, Yu K-H, Tsai J-C. The Effectiveness of Exercise in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis to Guide Evidence-Based Practice. *Worldviews Evid Based Nurs* 2017;14(4):306–15. doi:10.1111/wvn.12221 [published Online First: 22 April 2017].
18 Mathian A, Pha M, Haroche J, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(3):339–46. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216303 [published Online First: 18 December 2019].
19 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227–337.
20 Lu X, Wang Y, Zhang J, et al. Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: A systematic review and Meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2021;94:107466. doi:10.1016/j.intimp.2021.107466 [published Online First: 23 February 2021].
21 McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45(38):3912–4018.
22 Adawi M, Bragazzi NL, McGonagle D, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of anti-pneumococcal vaccination in systemic lupus erythematosus patients: An evidence-informed and PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2019;18(1):73–92. doi:10.1016/j.autrev.2018.08.002 [published Online First: 5 November 2018].
23 Infante V, Miyaji KT, Soarez PC, et al. Systematic review and meta-analysis of HPV vaccination in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Rev Vaccines* 2021;20(3):309–18. doi:10.1080/14760584.2021.1889375 [published Online First: 15 March 2021].
24 Aytac MB, Kasapcopur O, Aslan M, et al. Hepatitis B vaccination in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(5):882–86.
25 Barbosa CMPL, Terreri MTRA, Rosário PO, et al. Immune response and tolerability of varicella vaccine in children and adolescents with systemic lupus erythematosus previously exposed to varicella-zoster virus. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(5):791–98.

26 Huang Y, Wang H, Wan L, et al. Is Systemic Lupus Erythematosus Associated With a Declined Immunogenicity and Poor Safety of Influenza Vaccination?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(19):e3637.
27 Liao Z, Tang H, Xu X, et al. Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccination in Systemic Lupus Erythematosus Patients Compared with Healthy Controls: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11(2):e0147856. doi:10.1371/journal.pone.0147856 [published Online First: 4 February 2016].
28 Mok CC, Chan KH, Ho LY, et al. Safety and immune response of a live-attenuated herpes zoster vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78(12):1663–68. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215925 [published Online First: 17 September 2019].
29 Pugès M, Biscay P, Barnetche T, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9):1664–72. doi:10.1093/rheumatology/kew211 [published Online First: 9 May 2016].
30 Sim JJL, Lim CC. Influenza Vaccination in Systemic Lupus Erythematosus: Efficacy, Effectiveness, Safety, Utilization, and Barriers. *Am J Med* 2022;135(3):286-296.e9. doi:10.1016/j.amjmed.2021.08.038 [published Online First: 24 September 2021].
31 RKI. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2024 2024.
32 Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022;81(6):768–79. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221733 [published Online First: 2 February 2022].
33 Wang H, Li T, Sun F, et al. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial. *RMD Open* 2022;8(2).
34 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int* 2024;105(1S):S1-S69. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/02/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline-Data-Supplement.pdf.
35 Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, et al. Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open* 2020;6(2).
36 Reddy V, Klein C, Isenberg DA, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(7):1227–37.
37 Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2023;82(10):1258–70. doi:10.1136/ard-2023-224609 [published Online First: 28 August 2023].
38 Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open* 2019;5(1):e000924. doi:10.1136/rmdopen-2019-000924 [published Online First: 28 April 2019].
39 Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of

Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2023;81(1):16–30. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.008 [published Online First: 31 October 2022].
40 Koval N, Alves M, Plácido R, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2021;7(2).
41 S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie 2023. Available at: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002 Accessed November 14, 2024.
42 S3-Leitlinie der AWMF. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) 2015. Available at: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002 Accessed November 14, 2024.
43 Tani C, Zucchi D, Haase I, et al. Are remission and low disease activity state ideal targets for pregnancy planning in systemic lupus erythematosus? A multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(12):5610–19.
44 Wind M, Hendriks M, van Brussel BTJ, et al. Effectiveness of a multidisciplinary clinical pathway for women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Lupus Sci Med* 2021;8(1).
45 Rajendran A, Eudy AM, Balevic SJ, et al. The importance of pregnancy planning in lupus pregnancies. *Lupus* 2021;30(5):741–51. doi:10.1177/0961203321989803 [published Online First: 28 January 2021].
46 Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, et al. Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus* 2015;24(13):1384–91. doi:10.1177/0961203315591027 [published Online First: 16 June 2015].
47 Ling Liu E, Liu Z, Xiu Zhou Y. Feasibility of hydroxychloroquine adjuvant therapy in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *biomedicalresearch* 2018;29(5).
48 Russell MD, Dey M, Flint J, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(4):e48-e88.
49 Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377(7):613–22. doi:10.1056/NEJMoa1704559 [published Online First: 28 June 2017].
50 Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5(5):CD012852. doi:10.1002/14651858.CD012852.pub2 [published Online First: 2 May 2020].
51 CEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. Available at: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence Accessed November 05, 2024.

Versionsnummer: V1.1
Erstveröffentlichung: 2025/04
Nächste Überprüfung geplant: 2030/03

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online