

S2k-Leitlinie „Interdisziplinäre Leitlinie des Systemischen Lupus erythematodes (SLE) mit Beginn im Kindes- und Jugendalter (jSLE)“ (2. Auflage, 2025)

federführend herausgegeben von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Kirsten Mönkemöller, Klaus Tenbrock, Catharina Schütz (KoordinatorInnen)

Konsensusgruppe (alphabetisch, in fettem Druck die Kerngruppe): Susanne Benseler, **Jürgen Brunner**, Christoph Deuter, **Dieter Haffner**, **Martin Häusler**, Gabriele Hahn, Christian Hedrich, **Claas Hinze**, **Anton Hospach**, Heike-Katharina Hoyer-Kuhn, Ales Janda, **Tilman Kallinich**, Dirk Kamitz, **Kirsten Mönkemöller**, Min Ae Lee-Kirsch, Ulrich Neudorf, Jörg Reichert, Matthias Schneider, **Catharina Schütz**, Sabine Schanze, Nicolaus Schwerk, **Fabian Speth**, **Klaus Tenbrock**, Burkhard Tönshoff, Norbert Wagner, **Lutz Weber**

Moderation und methodische Beratung: Frau Dr. med. Monika Nothacker (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF-IMWI), Frau Dr. med. Frauke Schwier (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF-IMWI)

Organisation und Verwaltung: Frau **Sissi Fritsch** (Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie)

Externe Gutachterin und Gutachter: Frau Prof. Dr. med. **Hermine Brunner** (Cincinnati), Herr Prof. Dr. med. **Martin Aringer** (Dresden)

Die o.g. Gruppe wurden durch die folgenden Fachgesellschaften/Vereine mandatiert:

Arbeitskreis Pädiatrische Immunologie (API)

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V. (BVKJ)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGPI)

Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED) (ehem. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie, DGKED)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Deutsche Rheuma-Liga

Gesellschaft für Humangenetik (GfH)

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)

INHALTSANGABE

1. Einleitung	7
<i>Abbildung 1: Relatives Risiko der Organmanifestation jSLE</i>	7
2. Prinzipien der Diagnostik und Behandlung	13
2.1 Prinzipien der Diagnostik	13
2.2 Prinzipien der Behandlung	14
<i>Tabelle 1: Indikationen und Kontraindikationen für Impfungen bei jSLE</i>	21
<i>Tabelle 2: Übergeordnete Prinzipien</i>	24
3. Nichtrenaler Lupus erythematoses	27
3.1 Prinzipien der Diagnostik und des Monitorings abhängig von der Organmanifestation	27
<i>Tabelle 3: Diagnostik</i>	30
3.2 Neuropsychiatrischer Lupus erythematoses	32
<i>Tabelle 4: Prävalenz und Immunologische sowie bildgebende Befunde Neuropsychiatrischer Manifestationen beim jSLE</i>	33
<i>Abbildung 2: Flussdiagramm zur Beurteilung von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses im Kindesalter mit ZNS-Manifestation</i>	38
3.3 Klassifikation und Diagnosestellung des sekundären Antiphospholipid-Syndroms (APS)	41
4. Übergeordnete Behandlungsstrategien	46
<i>Tabelle 5: Übergeordnete Behandlungsstrategien</i>	46
<i>Tabelle 6: Prävention von Komorbiditäten</i>	48
5. Infektionen	50
6. Medikamente	53
6.1 Hydroxychloroquin	55
6.2 Glukokortikoide	57
<i>Tabelle 7: Qualitätsindikatoren für das Monitoring von Glukokortikoiden (GC) beim jSLE</i>	59
6.3 Allgemein glukokortikoidsparende Medikamente	62
6.4 Medikamente für die schwere Organmanifestation	70
6.5 Zusammenfassende Therapieempfehlungen	81
<i>Abbildung 3: Empfehlung zur Behandlung des nicht-renalen jSLE</i>	82
<i>Tabelle 8: Medikamentendosierungen</i>	84
7. Lupusnephritis – Nierenbeteiligung bei SLE	85
7.1 Nephrologische Diagnostik und Monitoring	85
<i>Tabelle 9: Nephrologische Organdiagnostik bei SLE</i>	86
<i>Tabelle 10: Histologische, klinische und Laborbefunde der verschiedenen Lupusnephritis-Klassen und deren jeweilige Prognose</i>	87
<i>Tabelle 11: Generelle Therapieprinzipien und -ziele bei der Behandlung der LN</i>	88
<i>Abbildung 4: Empfehlung zur Behandlung des renalen jSLE</i>	98
I. Anhang	105
I.a. Fallserien zu Rituximab bei Kindern und Jugendlichen (n>400) mit refraktären SLE-Verläufen	105

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABDM	Ambulantes Blutdruck-Monitoring
ACR	American College of Rheumatology
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper
aPL	Antiphospholipid-Antikörper
APS	Antiphospholipid-Syndrom
AQP4-Antikörper	Aquaporin-4-Antikörpern
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	<i>MPA-area under the curve</i>
AV-Block	Atriaventrikulärer (Reizleitungs-)Block
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BNP	Brain Natriuretic peptide
CAPS	Catastrophic/katastrophales APS
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance
CHAQ	Child Health Assessment Questionnaire
CKD	Chronic Kidney Disease/ chronische Nierenerkrankung
cLLDAS	childhood low Lupus disease activity Score
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitoren
csDMARDs	Conventional synthetic DMARDs (konventionelle immunmodulierende Basistherapeutika)
CSF	colony-stimulating factor
cSLEDAI	clinical SLEDAI
CT	Computertomographie

CYC	Cyclophosphamid
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie
DMARD	disease-modifying anti-rheumatic drug
DLCO	Diffusionskapazität der Lung für Carbonmonoxid
DORIS Initiative	Definition of remission in SLE
DXA	Dual energy X-ray Absorptiometry – Knochendichtemessung
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FCD	fokal kortikale Dysplasien
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7 (Score)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
GnRH-Analoga	Gonadotropin-Releasing-Hormone-Analoga
HLH	Hämophagozytische Histiozytose
HCQ	Hydroxychloroquin
IFN α	Interferon- α
IL-8, IL-13	Interleukin-8, Interleukin-13
INR	International Normalized Ratio
ITP	(Auto-)Immunthrombozytopenie
IVIG	intravenösen Immunglobuline
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis

jSLE	juveniler SLE
KOF	Körperoberfläche
LAHPS	Lupus-Antikoagulanzen-Hypoprothrombinämie-Syndrom
LN	Lupusnephritis
LSS	Limited sampling strategy
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
MMF	Mycophenolat Mofetil
MPA	Mycophenolsäure (mycophenolic acid)
MPA-AUC	MPA-area under the curve
NIH-Schema	Cyclophosphamidschema National Institutes of Health
NSIP	non-specific interstitial Pneumonia
NR2-AK (NMDA-RezeptorAK)	N-methyl-d-aspartate Rezeptor Antikörper
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PedsQol	Pediatric Quality of Life (Questionnaire)
PreS	Pediatric Rheumatology European Association
RA	rheumatoide Arthritis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	Randomized controlled trial
RNP-Titer	Ribonuclear Protein – Titer
RR	Risk Ratio
SDI	SLE Damage Index
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI	SLE Disease Activity Index
SLEDAI-2k	SLE Disease Activity Index 2000

SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
Sm	Smith-Antigen (SLE-spezifisch)
T1, T2	Zeitpunkt 1, Zeitpunkt 2
T2T	treat-to-target
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TMA	thrombotischer Mikroangiopathie
V.a.	Verdacht auf
VAS	visuelle Analogskala
VLDA	very low disease activity (sehr niedrige Krankheitsaktivität)

1. Einleitung

Der systemische Lupus erythematoses mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter (childhood = kindlicher oder cSLE bzw. juveniler oder jSLE; im Folgenden als **jSLE** abgekürzt) ist eine seltene komplexe Autoimmunerkrankung mit einer Immunkomplex-vermittelten Entzündung, die mit einem breiten Spektrum an Organmanifestationen einhergeht. Die Heterogenität von klinischen Symptomen und Verläufen mit Phasen von Remission und Rezidiven kennzeichnet diese entzündliche Systemerkrankung (Dörner & Furie, 2019; Lim et al., 2018).

Der jSLE unterscheidet sich von der Erwachsenenform durch eine höhere Krankheitsaktivität und eine schlechtere Prognose mit häufigerer Nieren- bzw. neuropsychiatrischer (NP) SLE-Beteiligung (Ambrose et al., 2016), sowie das häufigere Auftreten von Zytopenien (Batu, 2018; Livingston et al., 2011). Die Schwere des jSLE korreliert - unabhängig von Geschlecht, Herkunft und Krankheitsdauer - mit der genetischen Prädisposition definiert über Risikoallele (Webb et al. Ann Rheum Dis 2011). Bei den häufig monogenetischen frühkindlichen Formen (ca. 3% der betroffenen Kinder) ist eine an die genetische Ursache angepasste personalisierte Therapie zu diskutieren (Smith et al. 2023; Watson 2012 in Hedrich 2021).

Relatives Risiko der Organmanifestation beim jSLE
(>1:höheres RR im Kindes- und Jugendalter)

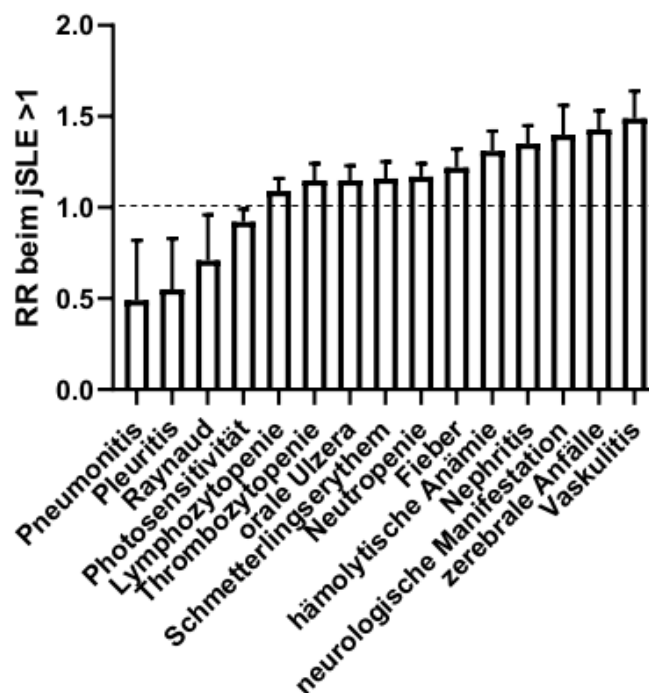


Abbildung 1: Das relative Ratio (RR) ist beim jSLE für die meisten Manifestationen bei Kindern/Jugendlichen höher als bei erwachsenen SLE-PatientInnen (aus der Metaanalyse: Huang, Zhang, et al., 2022).

Die Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen mit jSLE benötigt im Erwachsenenalter weiterhin immunmodulierende Medikamente und oft noch immer Glukokortikoide (GC) (Groot et al., 2019). Mit dem Gebrauch von GC treten bei ihnen häufiger Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Ereignisse oder Infektionen (Heshin-Bekenstein et al., 2019). Naturgemäß ist der Krankheitsschaden bei Kindern und

Jugendlichen mit jSLE (Holland et al., 2018a; Lim et al., 2018) wie bei Erwachsenen (Kuo et al., 2019) kumulativ und mit der Schwere und Dauer der Erkrankung assoziiert. JSLe PatientInnen haben aufgrund der Grunderkrankung und der Medikamentennebenwirkungen ein deutlich erhöhtes prämaures Risiko, eine Arteriosklerose zu entwickeln. Diese begünstigt Komorbiditäten und geht mit einer signifikant höheren Mortalität im Vergleich zu Gleichaltrigen einher (Ambrose et al., 2016).

Die Heterogenität der Erkrankung erfordert eine interdisziplinäre Therapie. Häufig hängt das Krankheitsmanagement eines Kindes und Jugendlichen mit jSLE jedoch von der Strategie der primär behandelnden Fachrichtung (Kinderrheumatologie oder Kindernephrologie) ab (Vollbach et al., 2022). Gleichzeitig werden international sogenannte „treat to target“ Konzepte für Kinder und Jugendliche mit jSLE entwickelt (Brunner et al., 2019; E. M. D. Smith, Lythgoe, et al., 2023). Dazu kommen laborchemische Biomarker (Cody & Brunner, 2022), die das Monitoring der Krankheitsaktivität (Smith et al., 2019) und der Therapieantwort optimieren sollen (Davis & Reimold, 2017).

Die folgende 2k Leitlinie wurde in der aktuellen Umbruchsphase der sich wandelnden und erweiternden Behandlungsoptionen für Kinder und Jugendliche mit jSLE gemeinsam von KinderrheumatologInnen und pädiatrischen NephrologInnen unter Beteiligung der oben genannten Fachgesellschaften mit dem Ziel entwickelt, Kindern und Jugendlichen eine zielgerichtete, interdisziplinäre Behandlung zu ermöglichen. Die kutane Manifestation des SLE wird im Folgenden *nicht* speziell thematisiert, weil hierzu bereits eine S2K Leitlinie existiert (Registernummer 013-060, 2020). Hingegen wurde das sekundäre, jSLE-bedingte Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS) mit aufgenommen, während für das primäre APS auf die SHARE-Guidelines des Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe (SHARE) verwiesen wird (Groot, de Graeff, Avcin, Bader-Meunier, Brogan, et al., 2017). Monogenetische Formen des SLE und der neonatale SLE werden nicht ausführlich behandelt.

Klinische Symptome und Diagnostik

Kernaussage 1

Konsensstärke: 95%

Der juvenile systemische Lupus erythematoses ist eine komplexe systemische Autoimmunerkrankung mit Inflammation und sehr heterogenem klinischen Bild, die vor dem 18. Lebensjahr auftritt.

Beim jSLE können multiple Organsysteme betroffen sein: die Organbeteiligung, Grad der Krankheitsaktivität und der Organschaden bestimmen die Prognose der Erkrankung maßgeblich. Die Erkrankung verläuft häufig schubförmig. Charakteristisch für den jSLE ist der Nachweis von Autoantikörpern und weiteren serologischen Parametern. Typische Auto-Antikörper können aber bei Manifestation im jungen Lebensalter fehlen. Der jSLE zeigt eine hohe Heterogenität in der klinischen Präsentation bei Diagnosestellung (**Abbildung 1**) Das klinische Bild bei Manifestation und die klassischen serologischen Parameter variieren mit dem Alter bei Manifestation (Massias et al., 2020).

Die Diagnose des jSLE ist eine klinische Diagnose, und basiert auf klinischen Zeichen und Symptomen sowie definierten Laborparametern. Infektionen, hämato-onkologische Erkrankungen und andere Autoimmunerkrankungen sollten differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen und ausgeschlossen werden.

Pathogenese

Die Pathogenese des systemischen Lupus erythematoses ist ein komplexes Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition, Umweltfaktoren und immunologischen Fehlregulationen, wobei die Produktion von Autoantikörpern gegen nukleäre Antigene, die gestörte Clearance apoptotischer Zellen und die übermäßige Aktivierung des Immunsystems durch Zytokine wie Typ-I-Interferone zu einer chronischen Entzündungsreaktion und Gewebeschädigung in multiplen Organsystemen mit Vaskulitis oder Vaskulopathie (Gilliland & Tsokos, 2002) führen.

Epidemiologie

Angaben zur altersunabhängigen Prävalenz des SLE zeigen beträchtliche geographische und ethnische Schwankungen (Balluz et al., 2001; Massias et al., 2021). Für Europa werden Inzidenzen zwischen 1,5 und 7,4/100.000 angegeben; für Nordamerika wird sie auf 4-5 pro 100.000 Einwohner geschätzt (Gabriel & Michaud, 2009). Frauen sind zehnfach häufiger betroffen; deutlich häufiger betroffen sind auch PatientInnen, deren Vorfahren aus Schwarzafrika oder Asien stammen (Rees et al., 2017). In etwa 20% der Fälle manifestiert sich der SLE vor dem 18. Lebensjahr (Silva et al., 2024). Bei Kindern liegen Inzidenz und Prävalenz bei 0,3-0,9 pro 100.000 bzw. 3,3-8,8 pro 100.000 (Kamphuis & Silverman, 2010). Das Risiko junger SLE-PatientInnen, an Komplikationen dieser Systemerkrankung zu versterben, ist im Vergleich zu Gleichaltrigen 2,6-fach erhöht. Wesentliche Todesursachen sind Infektionen, Nierenbeteiligung und kardiovaskuläre Komplikationen (Lee et al., 2016).

Genetik

Genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung des multifaktoriellen SLE. Geschwister von Kindern und Jugendlichen mit jSLE haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein 8- bis 20-fach höheres Risiko, selbst an Lupus zu erkranken. In genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurden über 100 Genorte identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für die Manifestation eines SLE in Verbindung gebracht werden, wobei diese auch zur Entwicklung anderer Autoimmunerkrankungen beitragen können. Eine Autoimmunerkrankung in der Familienanamnese erhöht das SLE-Risiko um den Faktor 4. (Barber et al., 2021, S. 515–532; Kaul et al., 2016).

Monogenetische SLE-Formen sind hingegen sehr selten: sie treten eher in der frühen Kindheit auf und zeigen oft einen schweren klinischen Verlauf, wobei Mädchen und Jungen etwa gleich häufig betroffen sind (Menzel et al., 2024). Eine unauffällige Familienanamnese schließt jedoch keinesfalls eine monogenetische Ursache aus, da eine de novo Mutation oder eine unvollständige Penetranz vorliegen kann.

Monogenetische Lupusformen sind pathophysiologisch instruktiv (z.B. Komplement- und Apoptosedefekte, Defekte des Nukleinsäureabbaus bzw. der Nukleinsäure-Erkennung, Interferonopathien, etc.). Wichtige Beispiele stellen aktivierende Mutationen in den Genen TLR7 und UNC93B1 oder Loss-of-function-Mutationen in den Untereinheiten des Komplementfaktors C1 dar (Menzel et al., 2024). Vor allem aber ermöglicht die Kenntnis eines bestimmten Gendefektes eine zielgerichtete Therapie (Batu, 2018, S. 1763–1775; Menzel et al., 2024). So sprechen Kinder mit monogenem SLE aufgrund einer primären Hyperaktivierung der Typ 1-Interferon-Achse auf JAK-Inhibitoren oder Anifrolumab an. Ferner hat eine Stammzelltransplantation bei einem Kind mit TLR7-Gain-of-function-Mutation zur Remission geführt (Stremenova Spegarova et al., 2024).

Lupus-Symptome können auch im Rahmen von genetisch bedingten Syndromen, die mit Immundysregulation oder Immundefizienz einhergehen, auftreten wie beispielsweise der SOCS1-Defizienz oder der chronischen Granulomatose (Hadjadj et al., 2020; Marciano et al., 2018). Da dies je nach Ursache erhebliche Konsequenzen für das therapeutische Vorgehen haben kann, kommt der Kenntnis der zugrundeliegenden genetischen Ursache eine zunehmend wichtigere Bedeutung zu. Daher ist im Rahmen der diagnostischen Abklärung eines Kindes mit SLE die genetische Untersuchung mittels Exom- oder Genom-Analyse sinnvoll.

Literatur Einleitung

- Ambrose, N., Morgan, T. A., Galloway, J., Ionnoau, Y., Beresford, M. W., Isenberg, D. A., & UK JSLE Study Group. (2016). Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*, 25(14), 1542–1550. <https://doi.org/10.1177/0961203316644333>
- Barber, M. R. W., Drenkard, C., Falasinnu, T., Hoi, A., Mak, A., Kow, N. Y., Svenungsson, E., Peterson, J., Clarke, A. E., & Ramsey-Goldman, R. (2021). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews. Rheumatology*, 17(9), 515–532. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>
- Batu, E. D. (2018). Monogenic systemic lupus erythematosus: Insights in pathophysiology. *Rheumatology International*, 38(10), 1763–1775. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4048-7>
- Brunner, H. I., Holland, M. J., Beresford, M. W., Ardoin, S. P., Appenzeller, S., Silva, C. A., Flores, F., Goilav, B., Avar Aydin, P. O., Wenderfer, S. E., Levy, D. M., Ravelli, A., Khubchandani, R., Avcin, T., Klein-Gitelman, M. S., Ruperto, N., Feldman, B. M., Ying, J., & Paediatric Rheumatology International Trial Organisation and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. (2019). American College of Rheumatology Provisional Criteria for Clinically Relevant Improvement in Children and Adolescents With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 71(5), 579–590. <https://doi.org/10.1002/acr.23834>
- Charras, A., Haldenby, S., Smith, E. M. D., Egbivwie, N., Olohan, L., Kenny, J. G., Schwarz, K., Roberts, C., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Ciurtin, C., Gardner-Medwin, J., Haslam, K., Hawley, D. P., Leahy, A., Leone, V., McErlane, F., Modgil, G., ... Hedrich, C. M. (2023).

- Panel sequencing links rare, likely damaging gene variants with distinct clinical phenotypes and outcomes in juvenile-onset SLE. *Rheumatology* (Oxford, England), 62(SI2), SI210–SI225. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac275>
- Cody, E. M., & Brunner, H. I. (2022). Biomarkers in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 48(1), 271–285. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.09.003>
- Davis, L. S., & Reimold, A. M. (2017). Research and therapeutics-traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (Oxford, England), 56(suppl_1), i100–i113. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew417>
- Dörner, T., & Furie, R. (2019). Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* (London, England), 393(10188), 2344–2358. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30546-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30546-X)
- Groot, N., Shaikhani, D., Teng, Y. K. O., de Leeuw, K., Bijl, M., Dolhain, R. J. E. M., Zirkzee, E., Fritsch-Stork, R., Bultink, I. E. M., & Kamphuis, S. (2019). Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.), 71(2), 290–301. <https://doi.org/10.1002/art.40697>
- Hadjadj, J., Castro, C. N., Tusseau, M., Stolzenberg, M.-C., Mazerolles, F., Aladjidi, N., Armstrong, M., Ashrafian, H., Cutcutache, I., Ebetsberger-Dachs, G., Elliott, K. S., Durieu, I., Fabien, N., Fusaro, M., Heeg, M., Schmitt, Y., Bras, M., Knight, J. C., Lega, J.-C., ... Rieux-Laucat, F. (2020). Early-onset autoimmunity associated with SOCS1 haploinsufficiency. *Nature Communications*, 11(1), 5341. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18925-4>
- Heshin-Bekenstein, M., Trupin, L., Yelin, E., von Scheven, E., Yazdany, J., & Lawson, E. F. (2019). Longitudinal disease- and steroid-related damage among adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 49(2), 267–272. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.05.010>
- Holland, M. J., Beresford, M. W., Feldman, B. M., Huggins, J., Norambuena, X., Silva, C. A., Susic, G., Sztajn bok, F., Uziel, Y., Appenzeller, S., Ardoin, S. P., Avcin, T., Flores, F., Goilav, B., Khubchandani, R., Klein-Gitelman, M., Levy, D., Ravelli, A., Wenderfer, S. E., ... PRINTO and PRCSG Investigators. (2018). Measuring Disease Damage and Its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 70(11), 1621–1629. <https://doi.org/10.1002/acr.23531>
- Huang, X., Zhang, Q., Zhang, H., & Lu, Q. (2022). A Contemporary Update on the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 63(3), 311–329. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08917-7>
- Kamphuis, S., & Silverman, E. D. (2010). Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews. Rheumatology*, 6(9), 538–546. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.121>
- Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., Van Vollenhoven, R., Ruiz-Irastorza, G., & Hughes, G. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 16039. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
- Kuo, C.-F., Chou, I.-J., Rees, F., Grainge, M. J., Lanyon, P., Davenport, G., Mallen, C. D., Chung, T.-T., Chen, J.-S., Zhang, W., & Doherty, M. (2019). Temporal relationships between systemic lupus erythematosus and comorbidities. *Rheumatology* (Oxford, England), 58(5), 840–848. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key335>
- Lee, Y. H., Choi, S. J., Ji, J. D., & Song, G. G. (2016). Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis. *Lupus*, 25(7), 727–734. <https://doi.org/10.1177/0961203315627202>
- Lim, L. S. H., Pullenayegum, E., Feldman, B. M., Lim, L., Gladman, D. D., & Silverman, E. D. (2018). From Childhood to Adulthood: Disease Activity Trajectories in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 70(5), 750–757. <https://doi.org/10.1002/acr.23319>
- Livingston, B., Bonner, A., & Pope, J. (2011). Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: A meta-analysis. *Lupus*, 20(13), 1345–1355. <https://doi.org/10.1177/0961203311416694>
- Marciano, B. E., Zerbe, C. S., Falcone, E. L., Ding, L., DeRavin, S. S., Daub, J., Kreuzburg, S., Yockey, L., Hunsberger, S., Foruraghi, L., Barnhart, L. A., Matharu, K., Anderson, V., Darnell, D. N., Frein, C., Fink, D. L., Lau, K. P., Long Priel, D. A., Gallin, J. I., ... Holland, S. M. (2018). X-linked carriers of chronic granulomatous disease: Illness, lyonization, and stability. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(1), 365–371. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.035>
- Massias, J. S., Smith, E. M., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Ciurtin, C., Davidson, J., Gardner-Medwin, J., Haslam, K., Hawley, D. P., Leahy, A., Leone, V., McErlane, F., Mewar, D., Modgil, G., Moots, R., Pilkington, C., Ramanan, A. V., Rangaraj, S., ... Hedrich, C. M. (2021). Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus*, 30(4), 597–607. <https://doi.org/10.1177/0961203320984251>
- Massias, J. S., Smith, E. M. D., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Ciurtin, C., Davidson, J., Gardner-Medwin, J., Haslam, K., Hawley, D. P., Leahy, A., Leone, V., McErlane, F., Mewar, D., Modgil, G., Moots, R., Pilkington, C., Ramanan, A. V., Rangaraj, S., ... Hedrich, C. M. (2020). Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus*, 29(5), 474–481. <https://doi.org/10.1177/0961203320909156>

- Menzel, K., Novotna, K., Jeyakumar, N., Wolf, C., & Lee-Kirsch, M. A. (2024). Monogenic lupus—From gene to targeted therapy. *Molecular and Cellular Pediatrics*, 11(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40348-024-00181-x>
- Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Lanyon, P., & Zhang, W. (2017). The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford, England)*, 56(11), 1945–1961. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>
- Silva, C. A., Aikawa, N. E., & Bonfa, E. (2024). Updates in the care and management of children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*, 36(5), 315–321. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000001026>
- Smith, E. M. D., Eleuteri, A., Goilav, B., Lewandowski, L., Phuti, A., Rubinstein, T., Wahezi, D., Jones, C. A., Marks, S. D., Corkhill, R., Pilkington, C., Tullus, K., Putterman, C., Scott, C., Fisher, A. C., & Beresford, M. W. (2019). A Markov Multi-State model of lupus nephritis urine biomarker panel dynamics in children: Predicting changes in disease activity. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 198, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.10.021>
- Smith, E. M. D., Lythgoe, H., & Hedrich, C. M. (2023). Current views on lupus in children. *Current Opinion in Rheumatology*, 35(2), 68–81. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000913>
- Stremenova Spegarova, J., Sinnappurajar, P., Al Julandani, D., Navickas, R., Griffin, H., Ahuja, M., Grainger, A., Livingstone, K., Rice, G. I., Sutherland, F., Hayes, C., Parke, S., Pang, L., Roderick, M. R., Slatyer, M., Crow, Y., Ramanan, A. V., & Hambleton, S. (2024). A de novo TLR7 gain-of-function mutation causing severe monogenic lupus in an infant. *The Journal of Clinical Investigation*, 134(13), e179193. <https://doi.org/10.1172/JCI179193>
- Tsokos, G. C. (2024). The immunology of systemic lupus erythematosus. *Nature Immunology*, 25(8), 1332–1343. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01898-7>
- Vollbach, K., Schuetz, C., Hedrich, C. M., Speth, F., Mönkemöller, K., Brunner, J., Neudorf, U., Rietschel, C., Hospach, A., Kallinich, T., Hinze, C., Wagner, N., Tönshoff, B., Weber, L. T., Latta, K., Thumfart, J., Bald, M., Wiemann, D., Zappel, H., ... Haffner, D. (2022). Working Towards a Treat-to-Target Protocol in Juvenile Proliferative Lupus Nephritis—A Survey of Pediatric Rheumatologists and Nephrologists in Germany and Austria. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 851998. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.851998>
- Webb, R., Kelly, J. A., Somers, E. C., Hughes, T., Kaufman, K. M., Sanchez, E., Nath, S. K., Bruner, G., Alarcón-Riquelme, M. E., Gilkeson, G. S., Kamen, D. L., Richardson, B. C., Harley, J. B., & Sawalha, A. H. (2011). Early disease onset is predicted by a higher genetic risk for lupus and is associated with a more severe phenotype in lupus patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(1), 151–156. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.141697>

2. Prinzipien der Diagnostik und Behandlung

Die Heterogenität des jSLE mit schubweisem Verlauf, vielfältigen Organmanifestationen und Komorbiditäten erfordert eine frühzeitige Diagnostik und eine PatientInnen-orientierte, strukturierte interdisziplinäre Therapie durch ein mit dem Erkrankungsbild des jSLE vertrautes Team.

Da die Evidenzgrundlage für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit jSLE unzureichend ist und dies voraussichtlich für die Dauer der Gültigkeit der Leitlinie bleiben wird (Rodriguez-Smith & Brunner, 2019), hat sich die Leitliniengruppe auf **übergeordnete Behandlungs-Prinzipien -und Strategien** geeinigt. Diese orientieren sich an den 2023 publizierten übergeordneten Therapiezielen der "Treat to target"-Initiative der Pediatric Rheumatology European Society (PRoS) (E. M. D. Smith, Aggarwal, et al., 2023a) und an den SLE-Management-Empfehlungen der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) (Fanouriakis et al., 2024).

Übergeordnete Prinzipien sollen den behandelnden interdisziplinären Teams einen Leitfaden für eine strukturierte, interdisziplinäre Behandlung geben, die eine "Treat-to-Target-(T2T)"-Strategie unter Aufklärung von Kindern und Jugendlichen und ihrer Eltern unter Einbeziehung ihrer Perspektiven im Sinne eines "shared decision makings" erlaubt. Sie werden in Kapitel II.2 dargestellt.

Übergeordnete Behandlungs-Strategien beziehen sich auf die konkrete Umsetzung der Behandlung im klinischen Alltag. Sie werden in Umsetzung der T2T-Strategie im klinischen Alltag, Medikamentöse Therapie, Frühzeitige Diagnose und Behandlung von Komorbiditäten unterschieden und in Kapitel 3.1 (non- renaler jSLE) und 3.2 (renaler jSLE) behandelt. Siehe auch Abschnitt „Nicht-renaler Lupus“.

2.1 Prinzipien der Diagnostik

Klassifikationskriterien

Klassifikationskriterien sind grundsätzlich nicht für die Diagnose gedacht, sondern haben das Ziel, PatientInnenkollektive für wissenschaftliche Untersuchungen zu definieren. Dennoch können sie auch für die Diagnose eine Hilfestellung geben. Historisch haben die zuletzt 1997 modifizierten Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) (Hochberg, 1997) eine hohe Spezifität bei aber begrenzter Sensitivität. Die im Jahr 2012 durch die Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)-Gruppe publizierten Klassifikationskriterien (Petri et al., 2012) haben eine deutlich verbesserte Sensitivität bei aber gleichzeitigem Verlust an Spezifität. Seit 2019 gibt es gemeinsame Klassifikationskriterien von EULAR und ACR (Aringer et al., 2019), die in der Sensitivität den SLICC-Kriterien etwa vergleichbar sind und bei korrekter Anwendung eine deutlich höhere Spezifität haben. Die EULAR/ACR-Kriterien wurden seither in 11 jSLE-Kohorten weltweit extern validiert und zeigen dort eine mindestens gleich gute statistische Qualität wie bei den Erwachsenen.

Ein Score von gewichteten Kriterien in insgesamt 10 Domänen und der obligatorische Nachweis jemals positiver ANA-Titers erlaubt die Klassifikation, wobei nur Kriterien gezählt werden, für die es nicht eine wahrscheinlichere Erklärung als den SLE gibt (Aringer et al., 2019). Bei positiven ANA erfüllt der histologische Nachweis einer proliferativen Lupusnephritis (ISN/RPS Klasse III oder IV) die 10 Punkte

per se, während membranöse Lupusnephritis (Klasse V) und Klasse II-Lupusnephritis 8 der 10 Punkte erreichen. Das ermöglicht einen Studieneinschluss grundsätzlich auch bei geringer Proteinurie.

2.2 Prinzipien der Behandlung

Die Behandlung des jSLE erfordert eine **strukturierte, personalisierte Therapie**, die sich auch im Verlauf am klinischen Spektrum der Kinder und Jugendlichen orientiert. Ziel der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit jSLE ist die Verhinderung von Organschäden und Folgekomplikationen, sodass den Kindern und Jugendlichen eine optimale Lebensqualität, Funktionsfähigkeit im Alltag, Teilhabe, altersgerechte Entwicklung und das Überleben ermöglicht wird. Dies soll dadurch erreicht werden, dass die Krankheitsaktivität minimiert und/oder die Remission erreicht und Rezidive verhindert werden. Gleichzeitig sollen Glukokortikoid-Verwendung und Medikamententoxizität minimiert werden (Fanouriakis et al., 2019, 2024a; E. M. D. Smith, et al., 2023a). Komorbiditäten sollen frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Treat-to-target-Strategie

Um ein optimales Behandlungsergebnis zu erreichen, sollen Kinder und Jugendliche nach dem T2T-Prinzip behandelt werden, analog zu den Empfehlungen der PReS-endorsed international childhood lupus T2T task force (E. M. D. Smith, et al., 2023a) und der EULAR (Fanouriakis et al., 2024). Der T2T-Ansatz basiert auf einer Behandlungsstrategie, bei der krankheitsspezifische Behandlungsziele festgelegt und regelmäßig überprüft werden, um ggf. – je nach Erreichen der Ziele – die Therapie anzupassen.

Deshalb müssen die vereinbarten Behandlungsziele strukturiert dokumentiert, sowie bewertet werden und somit messbar sein. Dementsprechend ist die Operationalisierung der somatischen Therapieziele entscheidend. Hierin liegt aufgrund der Heterogenität der Erkrankung die besondere Herausforderung des SLE sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen: diese Heterogenität der Erkrankung zeigt sich darin, dass verschiedene Organe mit unterschiedlicher Schwere gleichzeitig oder in verschiedenen Phasen der Erkrankung betroffen sein können. Hier muss die zielgerichtete Therapie gerecht werden. Gleichzeitig ist die Medikamenten-Toxizität, vor allem auch die der Glukokortikoide zu berücksichtigen (Mucke et al., 2020).

Für eine zielgerichtete T2T-Strategie sind deshalb die Definitionen von Krankheitsaktivität, Remission, Medikamenten-Toxizität und Schaden als messbare Therapieziele entscheidend.

Krankheitsaktivität

Um die Heterogenität der Krankheitsaktivität im klinischen Alltag und in Studien standardisiert abzubilden, wurden unterschiedliche Krankheitsaktivitäts-Scores entwickelt und für den jSLE geprüft (Lattanzi et al., 2011), die alle im Wesentlichen klinische Befunde und Laborparameter erfragen: SLE Disease Activity Index (SLEDAI) und dessen modifizierte Version SLEDAI-2K, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) und European Consensus Lupus Activity

Measurement (ECLAM). Die Skalen unterscheiden sich im Umfang, den abgebildeten Manifestationen, den Möglichkeiten, Symptome zu gewichten und damit Verbesserung/Verschlechterung zu erfassen sowie der Abbildung subjektiver Symptome wie Fatigue. Der optimale Score zur Messung der Krankheitsaktivität wurde noch nicht entwickelt. Neuere Scores, die z. B. auch die Glukokortikoid-Menge gewichtet einschließen (Touma et al., 2018), wurden bisher für den jSLE nicht psychometrisch geprüft.

Der im klinischen Alltag praktikabelste Score ist der mit 24-Items kürzeste SLEDAI-2K. Er ist einfach auszufüllen und spiegelt im Wesentlichen Organmanifestationen in einer dichotomen Skala wider (vorhanden/nicht vorhanden). Schrittweise klinische Verbesserungen werden allerdings nicht adäquat abgebildet. Auch schwere seltene Organmanifestationen, wie z. B. eine pulmonale Hypertension, werden nicht berücksichtigt, während andererseits Kopfschmerzen, die nicht immer SLE-bedingt sein müssen, zu einer Überbewertung der Krankheitsaktivität und höherem Score führen können. Subjektive Symptome werden nicht abgebildet. In Kenntnis der Schwächen des Scores kann der SLEDAI-2K benutzt werden, um im Alltag die Manifestation von Organbeteiligungen systematisch zu dokumentieren und therapeutische Entscheidungen zu treffen.

Zur Einschätzung der klinischen Aktivität ist ergänzend die visuelle Analogskala (VAS) für die ärztliche Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität erforderlich und für den jSLE geprüft (Lattanzi et al 2011). Im klinischen Alltag ist sie einfach anwendbar und geht initial von als VAS von 0-3 aus dem SELENE SLEDAI Score zusammen mit dem SLEDAI-2K in die Definitionen von Remission (R. van Vollenhoven et al., 2017) und niedriger Krankheitsaktivität ein (Franklyn et al. 2016, E. M. D. Smith, , et al., 2023a).

Diese Dreier-Skala wurde für Kinder und Jugendliche übernommen (Lattanzi et al 2016, Smith et al 2024). In der Pädiatrie aber ist die 10er Analogskala im klinischen Alltag präsenter und vertrauter und diese wurde für den jSLE validiert (Ogbu et al., 2024). Daher sollte sich jedes Team entscheiden, welche Skala im Alltag benutzt wird.

Empfehlung 1

Konsensstärke: 93%

Die Krankheitsaktivität der Kinder und Jugendliche sollte mindestens alle 3 Monate mit validierten Instrumenten erfassen werden.

Erläuterung: Hierzu sollte man einen international validierten Score verwenden (z.B. SLEDAI-2K,), gemeinsam mit Krankheitsschwere beurteilt durch den/die ÄrztIn und Wohlbefinden und Fatigue beurteilt durch den/die PatientIn.

Krankheitsschaden

Die Vermeidung von Krankheitsschaden ist ein wichtiges therapeutisches Ziel (E. M. D. Smith, , et al., 2023a). Der Krankheitsschaden kann auch im Kindes- und Jugendalter mit dem Systemic Lupus International Collaborating Clinics American College of Rheumatology Damage Index (SDI) gemessen werden (Gladman et al. 1999, Lattanzi et al 2011). Eine Modifikation des SDI für Kinder und Jugendliche beinhaltet u.a. Wachstumsverzögerung und verspätete sexuelle Entwicklung (Gutiérrez-Suárez et al., 2006). Krankheitsschäden bei jSLE treten bei einem Drittel bis zur Hälfte der Kinder und Jugendliche in den ersten 2-4 Jahren nach Diagnosestellung auf (Holland et al., 2018a; Lim et al., 2013; Watson et al., 2012), so dass das jährliche Screening hierauf in der klinischen Versorgung routinemäßig etabliert sein sollte.

Prävention von Krankheitsschüben

Die Kontrolle der Krankheitsaktivität und die Prävention von Krankheitsschüben sind primäre Therapieziele. Somit können Organschäden und die Mortalität von Kindern und Jugendlichen mit jSLE reduziert werden. Gleichmaßen stellt sich bei einem Rezidiv die Frage, inwiefern die medikamentöse Therapie, unter Berücksichtigung der Medikamentennebenwirkungen, intensiviert werden soll. Mit den erkrankten Kindern und Jugendlichen und ihren Eltern soll in diesem Zusammenhang auch die Adhärenz offen besprochen werden. Zur gemeinsamen Entscheidungsfindung bezüglich einer Therapieintensivierung ist eine Einordnung in milde, moderate und schwere Krankheitsaktivität hilfreich. Das ACR hat 2018 hierfür vorläufige Kriterien für den jSLE konsentiert (Brunner et al., 2018). Dazu gehören die Messung der Krankheitsschwere nach SLEDAI/BILAG, die ärztliche Einschätzung der Krankheitsschwere sowie Laborparameter wie Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin und Blutsenkungsgeschwindigkeit (Brunner et al., 2018).

Remission und minimale Krankheitsaktivität

Remission

Das Erreichen und der Erhalt der Remission ist das primäre Endziel der jSLE-Therapie. Beim jSLE ist sie als Zustand ohne jegliche Krankheitsaktivität mit oder ohne Medikamente analog zur DORIS Initiative bei erwachsenen PatientInnen (R. van Vollenhoven et al., 2017; R. F. van Vollenhoven et al., 2021) definiert und wurde von der Pediatric Rheumatology European Association (PReS) in einem Konsensus-Prozess für den jSLE adaptiert (E. M. D. Smith et al., 2024a). Die Konsensgruppe hat sich entschieden, keinen Zeitraum im Sinne einer anhaltenden Remission von zum Beispiel 6 Monaten zu definieren, sondern den Status der Remission zu jedem Zeitpunkt als solches zu benennen. Hiermit schließt sich unsere Empfehlung der nach den Konsensustreffen beschriebenen Empfehlungen von PReS an (E. M. D. Smith et al., 2024a). Diese Evaluation der Krankheitsaktivität findet entweder ohne Therapie oder unter Dauertherapie statt (Hydroxychloroquin, DMARDs, Immunsuppressiva und Biologika). Unterschieden wird die Remission mit und ohne Glukokortikoidtherapie. Hier erfolgte eine wesentliche Adaptation der Glukokortikoide orientiert an den EULAR Empfehlungen auf maximal 0,1 mg/kg KG/Tag mit maximal 5 mg Prednisolonäquivalent. Zu berücksichtigen ist, dass PReS in Unterscheidung zu der Erwachsenen-Definition eine gewichtsbezogene Glukokortikoid Dosierung empfiehlt. Weiterhin haben Dosisänderungen zur Förderung von Adhärenz, Gewichtsanpassung, zum Erreichen der Zieldosis oder zur Reduktion von Nebenwirkungen, keinen Einfluss auf die Bewertung der Krankheitsaktivität, weil diese in der Pädiatrie weitaus häufiger erforderlich sind als in der internistischen Therapie (Smith et al., 2024a).

Als klinische Remission beim jSLE wird definiert:

- cSLEDAI = 0 (SLEDAI-2K ohne C3, C4 und Anti-dsDNA-Antikörper-Werte)
- Krankheitsaktivität Arzt/Ärztin (VAS 0-3) <0,5
- Prednisolonäquivalent 0,1 mg/kg KG/Tag, maximal 5 mg
- Stabile immunmodulierende Medikation mit Hydroxychloroquin, DMARDs, Immunsuppressiva und/oder Biologika (Dosisänderungen zur Förderung von Adhärenz, Gewichtsanpassung, zum Erreichen der Zieldosis oder zur Reduktion von Nebenwirkungen sind erlaubt)

Die klinische Remission des jSLE **ohne Glukokortikoide** wird definiert als

- cSLEDAI = 0
- Krankheitsaktivität Arzt/Ärztin (VAS 0-3) <0,5
- Stabile immunmodulierende Medikation mit Hydroxychloroquin, DMARDs, Immunsuppressiva und/oder Biologika (Dosisänderungen zur Förderung von Adhärenz, Gewichtsanpassung, zum Erreichen der Zieldosis oder zur Reduktion von Nebenwirkungen sind erlaubt).

Das Ziel der Remission ist bei vielen Kindern und Jugendlichen allerdings als langfristiges Therapieziel einzuordnen.

Wenn die Remission nicht erreicht werden kann, erfordert der langfristige, schubhafte Krankheitsverlauf des jSLE ebenso wie bei Erwachsenen die alternative Definition von im klinischen Alltag umsetzbaren Zielen. Bei manchen Patientinnen und PatientInnen ist der jSLE klinisch inaktiv, aber serologisch aktiv. Diese PatientInnen haben ein höheres Risiko, einen klinischen Krankheitsschub zu entwickeln und müssen daher engmaschiger überwacht werden (Smith et al., 2024).

Minimale Krankheitsaktivität

Vor der Definition der Remission für den jSLE hat die PReS-endorsed international childhood lupus T2T task force 2023 die Definition von minimaler Krankheitsaktivität (childhood lupus low disease activity score (cLLDAS)) analog der Definition von niedriger Krankheitsaktivität bei erwachsenen SLE-PatientInnen (Franklyn et al. 2016) als Therapieziel der T2T Strategie konsentiert und bereits damals die oben beschriebenen Unterscheidungen zu der Definition bei Erwachsenen (gewichtsbezogene Glukokortikoide und Anpassung der immunmodulierenden Medikamente) festgelegt (Smith, et al., 2023a). Allerdings unterscheiden sich die im Mai 2024 publizierte Empfehlung der gewichtsbezogenen Prednisolondosis (0,15 mg/kg statt 0,1 mg/kg) und die empfohlene Maximaldosis (7,5 mg statt 5 mg) wesentlich von der Definition der Remission beim jSLE (Smith et al., 2024):

Dementsprechend wird die minimale Krankheitsaktivität beim jSLE definiert als:

1. SLE Disease Activity Index (SLEDAI)-2 K Gesamtscore ≤ 4 ohne Aktivität in kritischen Organsystemen (renal, ZNS, kardiopulmonal, Vaskulitis, Fieber)
2. Keine neue Krankheitsaktivität seit der letzten Beobachtung
3. Bewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt ≤ 1 (Skala 0-3)
4. Prednisolondosis $\leq 0,15$ mg/kg/Tag, 7,5 mg/Tag/Maximum
5. Die Punkte 1-4 können unter Therapie mit Antimalariamitteln, immunmodulierenden Medikamenten (DMARDs, Immunsuppressiva) und/oder Biologika *erreicht werden* (Dosisänderungen zur Förderung von Adhärenz, Gewichtsanpassung, zum Erreichen der Zieldosis oder zur Reduktion von Nebenwirkungen sind *erlaubt* (Smith, et al., 2023a).

Retrospektive Analysen zeigen, dass eine niedrige Krankheitsaktivität im Sinne von cLLDAS bei jSLE erreicht werden kann (Cody et al., 2023; E. M. D. Smith et al., 2022) und mit einer Reduktion von Krankheitsschüben und Organschäden assoziiert ist (Smith et al., 2022), wobei Kinder und Jugendliche mit präexistentem Krankheitsschaden oder LN dennoch ein höheres Risiko für weitere Krankheitsschäden tragen (Cody et al., 2023).

Der Begriff LLDAS-50 beschreibt, wenn SLE PatientInnen in 50% der Beobachtungszeit eine niedrige Krankheitsaktivität zeigen; dieses Maß ist analog bei Erwachsenen mit niedrigerem Krankheitsschaden und geringerer Mortalität assoziiert (Sharma et al 2020). Bergkamp et al. konnten in einer kleinen retrospektiven Kohortenstudie von 50 jSLE PatientInnen mit prospektiven Längsschnittdaten zeigen,

dass 58% cLLDAS-50 erreichen konnten, wobei die Zeit bis zum Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität und die Anzahl der Krankheitsschübe negative Prädiktoren waren (Bergkamp et al., 2024).

Bisher gibt es keine prospektiven Studien, die auch bei Kindern und Jugendlichen nachweisen, dass eine cLLDAS und/oder Remission als therapeutische Ziele einer T2T-Strategie das Outcome der jSLE verbessern. Ungeklärt ist bisher auch die Frage, welche Veränderungen der mittels Scores gemessenen Krankheitsaktivität für den jSLE klinisch relevante Verbesserungen zeigen. Das ACR hat hierfür 2019 in einem Konsens von KinderrheumatologInnen, KindernephrologInnen und PatientInnen-VertreterInnen vorläufige Kriterien konsentiert, welche die Therapieantwort kategorisieren. Sie enthalten die globale Einschätzung des Wohlbefindens durch das Kind oder den/die Jugendliche/n, die ärztlich global eingeschätzte Krankheitsaktivität, die im Score gemessene Krankheitsaktivität (SLEDAI-2k), die Protein/Kreatinin-Ratio und die körperliche Funktionsfähigkeit, welche durch den Childhood Health Questionnaire (CHQ) gemessen wird (Brunner et al., 2018).

Die Konsensusgruppe hat sich in Kenntnis der neuen EULAR-Empfehlungen zur Remission cLLDAS (Fanouriakis 2024) für eine anzustrebende gewichtsbezogene Prednisolonäquivalentdosis von $< 0,15$ mg bei einer Maximaldosis von 5 mg täglich entschieden. Somit ist die Empfehlung der Prednisolonäquivalentdosis für die Remission und die niedrige Krankheitsaktivität gleich. Gleichmaßen ist der Arbeitsgruppe präsent, dass diese Größe als Orientierung gilt und die Prednisolonäquivalentdosis bezogen auf einen Erwachsenen mit 50 kg $0,1 \text{ mg/kg KG}$ wäre.

Obwohl prospektive Studien bei Kindern und Jugendlichen bislang fehlen, ist in Zusammenschau der Literatur und der PReS-Empfehlungen die Integration der T2T-Strategie in die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit jSLE unverzichtbar.

Partizipative Entscheidungsfindung und Aufklärung

Das Behandlungs-Team muss Kinder und Jugendliche mit jSLE und ihre Eltern durch für sie verständliche Aufklärung über die PatientInnen-bezogenen Erkrankungs-Charakteristika, die damit verbundenen Risiken und die Behandlungsmöglichkeiten in die Lage versetzen, an den Behandlungsentscheidungen aktiv mitzuwirken. Gleichmaßen muss das Team die Anliegen der Kinder und Jugendlichen sowie ihrer Familien im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung in die Behandlungsziele und Therapieoptionen aufnehmen (Streuli, 2022). Diese Strategie fördert Adhärenz und Outcome (Wijngaarde et al., 2021) und ist Kern der T2T-Strategie. Wenn PatientInnen – sowie Sorgeberechtigte – in die umfassende Behandlungsplanung von der Diagnostik bis zur Therapie von Anbeginn an einbezogen sind, verstehen sie die Erkrankung, ihre Ursachen und die Behandlungsoptionen auf der Ebene der Laienkompetenz. Gestalten sie die Therapie aktiv mit, wirkt sich das unmittelbar positiv auf die Adhärenz aus (Haynes et al., 2002).

Adhärenz

Non-Adhärenz ist bei Erwachsenen (Mehat et al. 2017) und Kindern und Jugendlichen mit SLE häufig und mit einer höheren Krankheitsaktivität assoziiert (Semo-Oz R et al., 2022). Ihre Vermeidung ist daher wesentlicher Teil des Behandlungsregimes.

Der Begriff „Adhärenz“ steht für die Vereinbarung von Therapiezielen, die PatientInnen – in der Pädiatrie Kind bzw. Jugendliche sowie Sorgeberechtigte – und ÄrztInnen gemeinsam beschlossen haben; er unterscheidet sich von der „Compliance“ als konsequente Befolgung ärztlicher Therapievorgaben (World Health Organization, 2003). Adhärenz setzt das aktive Mitwirken der PatientInnen voraus und ist mit dem Konzept des „Shared-Decision-Making“ eng verbunden, für das wiederholt Evidenz einer „partizipativen Versorgungsqualität“ erbracht wurde, bei der Konzepte wie Verständnis, Bewältigbarkeit und Sinnhaftigkeit im Vordergrund stehen (Antonovsky, 1979; Seidel et al., 2023). Für jugendliche und adoleszente SLE-PatientInnen erwies sich eine Website zur Förderung der Adhärenz als hilfreich, deren Inhalte u.a. Erkrankung, Symptome, Arzneimitteltherapie, Umgang mit Freunden und Familie und persönliche Ziele behandelte. Durch diesen virtuellen Ratgeber verbesserte sich die Arzneimitteladhärenz von 50 % auf 92 % (Scalzi et al., 2018). Die Kommunikation per E-Mail – vor allem die wiederholte Mitteilung von Ergebnissen der Messung spezifischer Blutwerte – erbrachte eine Verbesserung der Arzneimitteladhärenz bei PatientInnen mit initial subtherapeutischen HCQ-Spiegeln (59 %). Nach der dritten Konsultation wiesen 80% therapeutische HCQ-Spiegel auf (Durcan et al., 2015). Auch durch die Schulung des Pflegepersonals kann eine Adhärenzförderung erreicht werden, indem u. a. die Familienmitglieder in die Beaufsichtigung der Arzneimittelleinnahme involviert und die Kinder und Jugendlichen gezielt auf die Vorbeugung von Infektionen und die Wichtigkeit der kontinuierlichen Arzneimittelleinnahme hingewiesen wurden (Zhang et al., 2016). Der Einsatz von Gesundheits-Apps für ein Smartphone führte bei Heranwachsenden zwar zu einer Verbesserung der Inanspruchnahme von ambulanten Vorstellungsterminen, blieb allerdings ohne Einfluss auf die Arzneimitteladhärenz (Ting et al., 2012). Auch wenn für ausgewählte Gesundheits-Apps eine Verbesserung der Adhärenz belegt werden konnte, weist die Mehrzahl nur eine niedrige bis moderate Qualität auf (Manatpreeprem et al., 2023; Albrecht, UV (Hrsg.): Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps). Dennoch erlangen gerade im Kinder- und Jugendbereich Apps eine zunehmende Bedeutung, da sie der „Vergesslichkeit“ und der Unaufmerksamkeit bei der Krankheitskontrolle entgegenwirken können (Manatpreeprem et al., 2023). Kinder im Alter von sechs bis zwölf Jahren können zunehmend Verantwortung für ihre Medikamente selbst übernehmen, weil sie ein Verständnis dafür entwickeln können, wie die Medikamente im Körper wirken; zwölf- bis 18-jährige Heranwachsende können vor dem Hintergrund ihrer mentalen Voraussetzungen vollumfänglich in die partizipative Entscheidungsfindung einbezogen werden (El-Rachidi et al., 2017). Dabei ist im Kindes- und Jugendalter zu beachten, dass die Kombination von theoretischer Unterweisung und Verhaltensmanagement effektiver ist als die Unterweisung allein, wobei andere, nicht-medikamentöse spezifische psychologische Interventionen keinen positiven Effekt auf die Medikationsadhärenz zeigen (Dean et al., 2010)

Psychosoziales Team

Da Kinder und Jugendliche mit jSLE häufig an psychischen Erkrankungen (Santos et al., 2021) – sowohl als NP-SLE-Manifestation als auch als Komorbidität – leiden, ist ein niederschwelliger Zugang zu einem psychosozialen Team für die PatientInnen und ihre Familien erforderlich. Psychosoziale Themen wie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Integration und Funktionsfähigkeit im Alltag sollen frühzeitig adressiert werden (Smith, et al., 2023a). Nicht pharmakologische Interventionen, wie das verhaltenstherapeutisch orientierte CBT-TEACH Programm (Cunningham et al., 2023), das gezielt die Symptome der Fatigue, Depression und Schmerz adressiert, werden entwickelt und sollten langfristig Teil der interdisziplinären Behandlung sein. Das psychosoziale Team muss Teil des Kernteams der interdisziplinären Betreuung sein.

Gesunder Lebensstil

Kinder und Jugendliche mit jSLE haben ein deutlich erhöhtes Arteriosklerose-Risiko (Schanberg et al., 2009), welches zu einer erhöhten Mortalität führt (Hersh et al., 2010), sowie ein erhöhtes Risiko für Osteoporose (Stagi et al., 2014). Deshalb ist die frühzeitige Aufklärung über einen gesunden Lebensstil als Prävention ein wesentlicher Teil der Behandlung.

Schwangerschaft, Familienplanung und Kontrazeption

Jugendliche Mädchen mit jSLE sollten ab der Pubertät über Familienplanung, Kontrazeption und Schwangerschaft unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren gemeinsam mit den betreuenden GynäkologInnen nach den EULAR-Empfehlungen beraten werden (Andreoli et al., 2017). Siehe auch Empfehlung 14c.

Transition

Die Jugendlichen sollen nach der AWMF S3 Leitlinie „Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin“ strukturiert in die Erwachsenen-Rheumatologie transferiert werden (Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. (GfTM), 2021).

Impfungen

Bei Personen mit Autoimmunerkrankungen wie dem SLE besteht von vornherein eine erhöhte Infektanfälligkeit; immunsuppressive Therapien steigern das Risiko zusätzlich. Impfungen gehören zu den wichtigsten Präventivmaßnahmen gegen schwer verlaufende virale und bakterielle Infektionen (z.B. Pneumokokkeninfektionen). Ein internationales Expertenteam der EULAR fasste vor wenigen Jahren ihre Empfehlungen zur Impfprävention in einem Konsensuspapier zusammen (Furer et al., 2020). Es bestand Konsens, dass der aktuelle Impfstatus bei Diagnosestellung erfasst (Konsens 100%) und Kinder und Jugendliche hinsichtlich sinnvoller Impfungen beraten werden sollen, was im Erwachsenensetting als „shared decision-making“ stattfinden kann (Konsens 94%). Des Weiteren sollten Impfungen möglichst nicht im Krankheitsschub und vor einer immunsuppressiven Therapie – insbesondere B-Zelldepletion - verabreicht werden (Konsens 94% bzw. 100%). Kinder und Jugendliche können Totimpfstoffe auch unter disease-modifying anti-rheumatic drug- (DMARD) bzw. Glukokortikoidtherapie erhalten (100%), attenuierte Lebendimpfstoffe sollen hingegen nur mit Zurückhaltung verabreicht werden (Konsens 53%). Auch im Management von Kindern und Jugendlichen mit jSLE äußern sich Autoren bisher eher zurückhaltend gegenüber attenuierten Lebendimpfstoffen (Trindade et al., 2021). Hier kann durch immunologisch erfahrene ÄrztInnen, wie bei anderen therapeutischen Einzelfallentscheidungen, nach Nutzen-Risiko-Abwägung die Impfung in Absprache mit Kindern, Jugendlichen und Familie erfolgen (siehe auch Niehues et al., 2017; Wagner et al., 2019, S. 494–515). Siehe auch Tabelle 1 „Indikationen und Kontraindikationen für Impfungen bei jSLE im Abschnitt „Prinzipien der Diagnostik und Behandlung“.

Tabelle 1: Indikationen und Kontraindikationen für Impfungen bei jSLE	
Impfungen	Art des Impfstoffs
Alle genannten Totimpfstoffe sind bei immunsupprimierten Kindern und Jugendlichen mit jSLE dringend empfohlen	Influenza Tetanus, Diphtherie, Pertussis Hepatitis A- und B Meningokokken Pneumokokken humanes Papillomavirus (quadrivalent) COVID-19 Impfung (je nach aktueller Empfehlung)
Attenuierte Lebendimpfstoffe sind bei immunsupprimierten Kindern und Jugendlichen mit jSLE generell kontraindiziert	Varizella-Zoster Masern, Mumps und Röteln (MMR) Gelbfieber

Tabelle 1: Impfeempfehlungen (modifiziert nach Trindade et al. Paediatr Drugs 2021)

Literatur Prinzipien der Diagnostik und Behandlung

- Abdwani, R., Al Masroori, E., Abdullah, E., Al Abrawi, S., & Al-Zakwani, I. (2021). Evaluating the performance of ACR, SLICC and EULAR/ACR classification criteria in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 19(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00619-w>
- Albrecht, U.-V. (o. J.). Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps (CHARISMHA).
- Aljaberi, N., Nguyen, K., Strahle, C., Merritt, A., Mathur, A., & Brunner, H. I. (2021). Performance of the New 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young Adults. *Arthritis Care & Research*, 73(4), 580–585. <https://doi.org/10.1002/acr.24430>
- Al-Mayouf, S. M., Akbar, L., Abdwani, R., Ginesi, G., Volpi, S., Gattorno, M., Bakry, R., AlHashim, S., & Alsaleem, A. (2022). Performance of the EULAR/ACR 2019 classification criteria for systemic lupus erythematosus in monogenic lupus. *Clinical Rheumatology*, 41(9), 2721–2727. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06209-9>
- Andreoli, L., Bertsias, G. K., Agmon-Levin, N., Brown, S., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Doria, A., Fischer-Betz, R., Forger, F., Moraes-Fontes, M. F., Khamashta, M., King, J., Lojaco, A., Marchiori, F., Meroni, P. L., Mosca, M., Motta, M., Ostensen, M., Pamfil, C., ... Tincani, A. (2017). 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(3), 476–485. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>
- Antonovsky, A. (1979). *Health, stress and coping*. Jossey-Bass Publishers.
- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., Kamen, D. L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D. D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., ... Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(9), 1151–1159. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>
- Batu, E. D., Akca, U. K., Kisaarslan, A. P., Sağ, E., Demir, F., Demir, S., Çiçek, S. Ö., Poyrazoglu, H., Sozeri, B., Bilginer, Y., & Ozen, S. (2021). The Performances of the ACR 1997, SLICC 2012, and EULAR/ACR 2019 Classification Criteria in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 48(6), 907–914. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200871>
- Bergkamp, S. C., Kanagasabapathy, T., Gruppen, M. P., Kuijpers, T. W., Rashid, A. N.-S., Van Den Berg, J. M., & Schonenberg-Meinema, D. (2024). First validation of the childhood lupus low disease activity state (cLLDAS) definition in a real-life longitudinal cSLE cohort. *Clinical Immunology*, 262, 110172. <https://doi.org/10.1016/j.jclim.2024.110172>
- Brunner, H. I., Holland, M., Beresford, M. W., Ardoin, S. P., Appenzeller, S., Silva, C. A., Flores, F., Goilav, B., Wenderfer, S. E., Levy, D. M., Ravelli, A., Khunchandani, R., Avcin, T., Klein-Gitelman, M. S., Feldman, B. M., Ruperto, N., Ying, J., & PRCSSG and PRINTO Investigators. (2018). American College of Rheumatology Provisional Criteria for Global Flares in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 70(6), 813–822. <https://doi.org/10.1002/acr.23557>
- Cheng, S., Ding, H., Xue, H., & Cao, L. (2022). Evaluation of the 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in children and adults. *Clinical Rheumatology*, 41(10), 2995–3003. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06293-x>

- Cody, E. M., & Brunner, H. I. (2022). Biomarkers in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 48(1), 271–285. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.09.003>
- Cody, E. M., Wilson, B. E., Ogbu, E. A., Huggins, J. L., Chen, C., Qiu, T., Ting, T. V., Flores, F., Huang, B., & Brunner, H. I. (2023). Usefulness of the lupus low disease activity state as a treatment target in childhood-onset SLE. *Lupus Science & Medicine*, 10(1), e000884. <https://doi.org/10.1136/lupus-2022-000884>
- Cunningham, N. R., Miller, A., Ely, S. L., Reid, M. R., Danguedan, A., Mossad, S. I., Pereira, L. F., Abulaban, K., Kessler, E., Rosenwasser, N., Nanda, K., Rubinstein, T., Reeves, M., Kohut, S. A., Stinson, J., Tal, T. E., Levy, D. M., Hiraki, L., Smitherman, E. A., & Knight, A. M. (2023). A multi-site pilot randomized clinical trial of the Treatment and Education Approach for Childhood-onset Lupus (TEACH) program: Study design and COVID-19 adaptations. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 21(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00835-6>
- Dean, A. J., Walters, J., & Hall, A. (2010). A systematic review of interventions to enhance medication adherence in children and adolescents with chronic illness. *Archives of Disease in Childhood*, 95(9), 717–723. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.175125>
- Durcan, L., Clarke, W. A., Magder, L. S., & Petri, M. (2015). Hydroxychloroquine Blood Levels in Systemic Lupus Erythematosus: Clarifying Dosing Controversies and Improving Adherence. *The Journal of Rheumatology*, 42(11), 2092–2097. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150379>
- El-Rachidi, S., LaRoche, J. M., & Morgan, J. A. (2017). Pharmacists and Pediatric Medication Adherence: Bridging the Gap. *Hospital Pharmacy*, 52(2), 124–131. <https://doi.org/10.1310/hpj5202-124>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M., Houssiau, F., Jayne, D., Kouloumas, M., Kuhn, A., Larsen, J. L., Lerstrom, K., Moroni, G., Mosca, M., Schneider, M., ... Boumpas, D. T. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 78(6), 736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Andersen, J., Aringer, M., Arnaud, L., Bae, S.-C., Boletis, J., Bruce, I. N., Cervera, R., Doria, A., Dörner, T., Furie, R. A., Gladman, D. D., Houssiau, F. A., Inês, L. S., Jayne, D., Kouloumas, M., Kovács, L., Mok, C. C., ... Boumpas, D. T. (2024). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(1), 15–29. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224762>
- Furer, V., Rondaan, C., Heijstek, M. W., Agmon-Levin, N., van Assen, S., Bijl, M., Breedveld, F. C., D'Amelio, R., Dougados, M., Kapetanovic, M. C., van Laar, J. M., de Thurah, A., Landewé, R. B., Molto, A., Müller-Ladner, U., Schreiber, K., Smolar, L., Walker, J., Warnatz, K., ... Elkayam, O. (2020). 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(1), 39–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>
- Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. (GfTM). (2021). S3-Leitlinie Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/186-001>
- Gutiérrez-Suárez, R., Ruperto, N., Gastaldi, R., Pistorio, A., Felici, E., Burgos-Vargas, R., Martini, A., & Ravelli, A. (2006). A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 54(9), 2989–2996. <https://doi.org/10.1002/art.22048>
- Haynes, R. B., McDonald, H., Garg, A. X., & Montague, P. (2002). Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD000011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011>
- Hersh, A. O., Trupin, L., Yazdany, J., Panopalis, P., Julian, L., Katz, P., Criswell, L. A., & Yelin, E. (2010). Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 62(8), 1152–1159. <https://doi.org/10.1002/acr.20179>
- Hochberg, M. C. (1997). Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 40(9), 1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>
- Holland, M. J., Beresford, M. W., Feldman, B. M., Huggins, J., Norambuena, X., Silva, C. A., Susic, G., Sztajn bok, F., Uziel, Y., Appenzeller, S., Ardoin, S. P., Avcin, T., Flores, F., Goilav, B., Khubchandani, R., Klein-Gitelman, M., Levy, D., Ravelli, A., Wenderfer, S. E., ... PRINTO and PRCSS Investigators. (2018). Measuring Disease Damage and Its Severity in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 70(11), 1621–1629. <https://doi.org/10.1002/acr.23531>
- Lattanzi, B., Consolaro, A., Solari, N., Ruperto, N., Martini, A., & Ravelli, A. (2011). Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care & Research*, 63 Suppl 11, S112–117. <https://doi.org/10.1002/acr.20623>
- Levinsky, Y., Broide, M., Kagan, S., Goldberg, O., Scheuerman, O., Tal, R., Tirosh, I., Butbul, Y., Furst, D. E., Harel, L., & Amarilyo, G. (2021). Performance of 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in a paediatric population-a multicentre study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(11), 5142–5148. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab140>

- Lim, L. S. H., Lefebvre, A., Benseler, S., & Silverman, E. D. (2013). Longterm outcomes and damage accrual in patients with childhood systemic lupus erythematosus with psychosis and severe cognitive dysfunction. *The Journal of Rheumatology*, 40(4), 513–519. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121096>
- Ma, M., Hui-Yuen, J. S., Cerise, J. E., Iqbal, S., & Eberhard, B. A. (2020). Validation of the 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Criteria Compared to the 1997 American College of Rheumatology Criteria and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics Criteria in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 72(11), 1597–1601. <https://doi.org/10.1002/acr.24057>
- Manatpreeprem, R., Lerkvaleekul, B., & Vilaiyuk, S. (2023). Factors associated with medication adherence among children with rheumatic diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1149320. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1149320>
- Mucke, J., Düsing, C., Chehab, G., & Schneider, M. (2020). [Treat to target in systemic lupus erythematosus]. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 79(4), 351–358. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00771-w>
- Niehues, T., Bogdan, C., Hecht, J., Mertens, T., Wiese-Posselt, M., & Zepp, F. (2017). Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommision empfohlenen Impfungen(I) Grundlagenpapier. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 60(6), 674–684. <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2555-4>
- Ogbu, E. A., Sagcal-Gironella, A. C. P., Eberhard, B. A., Huggins, J. M., Klein-Gitelman, M. S., Onel, K., Chen, C., Huang, B., & Brunner, H. I. (2024). Implementation of the Lupus Low Disease Activity State in Pediatric Rheumatology Care: The Role of the Visual Analog Scale. *ACR Open Rheumatology*. <https://doi.org/10.1002/acr2.11737>
- Ohara, A., Iwata, N., Sugiura, S., Abe, N., Nakaseko, H., & Kawabe, S. (2022). Evaluation of the European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology-2019 classification criteria in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: A single-center retrospective study. *Clinical Rheumatology*, 41(8), 2483–2489. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06138-7>
- Petri, M., Orbai, A.-M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., Bruce, I. N., Isenberg, D., Wallace, D. J., Nived, O., Sturfelt, G., Ramsey-Goldman, R., Bae, S.-C., Hanly, J. G., Sánchez-Guerrero, J., Clarke, A., Aranow, C., Manzi, S., Urowitz, M., ... Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8), 2677–2686. <https://doi.org/10.1002/art.34473>
- Rodriguez-Smith, J., & Brunner, H. I. (2019). Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children. *Current Opinion in Rheumatology*, 31(5), 464–470. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000621>
- Santos, F. P. S. T., Nascimento, B. R., Calderaro, D. C., Ferreira, G. A., & Correa, H. (2021). Neuropsychiatric Syndromes in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 27(5), 206–214. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001029>
- Scalzi, L. V., Hollenbeak, C. S., Mascuilli, E., & Olsen, N. (2018). Improvement of medication adherence in adolescents and young adults with SLE using web-based education with and without a social media intervention, a pilot study. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 16(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0232-2>
- Schanberg, L. E., Sandborg, C., Barnhart, H. X., Ardoin, S. P., Yow, E., Evans, G. W., Mieszkalski, K. L., Ilowite, N. T., Eberhard, A., Levy, D. M., Kimura, Y., von Scheven, E., Silverman, E., Bowyer, S. L., Punaro, L., Singer, N. G., Sherry, D. D., McCurdy, D., Klein-Gitelman, M., ... Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Investigators. (2009). Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: Risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis and Rheumatism*, 60(5), 1496–1507. <https://doi.org/10.1002/art.24469>
- Seidel, F., Nolte-Buchholtz, S., & Reichert, J. (2023). „Hiobsbotschaften“ – Kommunikation schlechter Nachrichten: Beitrag mit praktischen Bezügen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 171(10), 881–889. <https://doi.org/10.1007/s00112-023-01827-2>
- Smith, E. M. D., Aggarwal, A., Ainsworth, J., Al-Abadi, E., Avcin, T., Bortey, L., Burnham, J., Ciurtin, C., Hedrich, C. M., Kamphuis, S., Lambert, L., Levy, D. M., Lewandowski, L., Maxwell, N., Morand, E., Özen, S., Pain, C. E., Ravelli, A., Saad Magalhaes, C., ... International cSLE T2T Task Force. (2024). Defining remission in childhood-onset lupus: PReS-endorsed consensus definitions by an international task force. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 263, 110214. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.110214>
- Smith, E. M. D., Aggarwal, A., Ainsworth, J., Al-Abadi, E., Avcin, T., Bortey, L., Burnham, J., Ciurtin, C., Hedrich, C. M., Kamphuis, S., Levy, D. M., Lewandowski, L. B., Maxwell, N., Morand, E. F., Özen, S., Pain, C. E., Ravelli, A., Saad Magalhaes, C., Pilkington, C. A., ... cSLE T2T International Task Force. (2023). Towards development of treat to target (T2T) in childhood-onset systemic lupus erythematosus: PReS-endorsed overarching principles and points-to-consider from an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(6), 788–798. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223328>
- Smith, E. M. D., Rasul, S., Ciurtin, C., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Brennan, M., Gardner-Medwin, J., Haslam, K., Hawley, D. P., Lane, S., Leahy, A., Leone, V., Malik, G., Mewar, D., Moots, R., Pilkington, C., Ramanan, A. V., Rangaraj, S., ... Hedrich, C. M. (2021). Limited sensitivity and specificity of the ACR/EULAR-2019 classification criteria for SLE in JSLE?-observations from the UK JSLE Cohort Study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(11), 5271–5281. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab210>
- Smith, E. M. D., Tharmaratnam, K., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Brennan, M., Ciurtin, C., Gardner-Medwin, J., Haslam, K. E., Hawley, D., Leahy, A., Leone, V., Malik, G., McLaren, Z., Pilkington, C., Ramanan, A. V., Rangaraj, S., Ratcliffe, A., Riley, P., ... Beresford, M. W.

- (2022). Attainment of low disease activity and remission targets reduces the risk of severe flare and new damage in childhood lupus. *Rheumatology (Oxford, England)*, 61(8), 3378–3389. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab915>
- Stagi, S., Cavalli, L., Bertini, F., Matucci Cerinic, M., Luisa Brandi, M., & Falcini, F. (2014). Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass and quality in children and young adults with juvenile onset systemic lupus erythematosus (JSLE): Role of bone mass determinants analyzed by DXA, PQCT and QUS. *Lupus*, 23(1), 57–68. <https://doi.org/10.1177/0961203313511679>
- Streuli, J. C. (2022). [Shared Decision-Making in Pediatrics—A Collaborative Process within the Therapeutic Triangle between Parents, the Child and Professionals]. *Therapeutische Umschau. Revue Therapeutique*, 79(8), 409–414. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001382>
- Teh, K. L., Das, L., Huang, J., Book, Y. X., Hoh, S. F., Gao, X., & Arkachaisri, T. (2024). Diagnostic performance of classification criteria for systemic lupus erythematosus: A validation study from Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 53(5), 277–285. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2023216>
- Ting, T. V., Kudalkar, D., Nelson, S., Cortina, S., Pendl, J., Budhani, S., Neville, J., Taylor, J., Huggins, J., Drotar, D., & Brunner, H. I. (2012). Usefulness of cellular text messaging for improving adherence among adolescents and young adults with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 39(1), 174–179. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110771>
- Touma, Z., Gladman, D. D., Su, J., Anderson, N., & Urowitz, M. B. (2018). A novel lupus activity index accounting for glucocorticoids: SLEDAI-2K glucocorticoid index. *Rheumatology (Oxford, England)*, 57(8), 1370–1376. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key103>
- Trindade, V. C., Carneiro-Sampaio, M., Bonfa, E., & Silva, C. A. (2021). An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatric Drugs*, 23(4), 331–347. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00457-z>
- van Vollenhoven, R. F., Bertsias, G., Doria, A., Isenberg, D., Morand, E., Petri, M. A., Pons-Estel, B. A., Rahman, A., Ugarte-Gil, M. F., Voskuyl, A., Arnaud, L., Bruce, I. N., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Gordon, C., Houssiau, F. A., Mosca, M., Schneider, M., Ward, M. M., ... Aranow, C. (2021). 2021 DORIS definition of remission in SLE: Final recommendations from an international task force. *Lupus Science & Medicine*, 8(1), e000538. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000538>
- van Vollenhoven, R., Voskuyl, A., Bertsias, G., Aranow, C., Aringer, M., Arnaud, L., Askanase, A., Balázsová, P., Bonfa, E., Bootsma, H., Boumpas, D., Bruce, I., Cervera, R., Clarke, A., Coney, C., Costedoat-Chalumeau, N., Czirják, L., Derksen, R., Doria, A., ... Ward, M. (2017). A framework for remission in SLE: Consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(3), 554–561. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209519>
- Wagner, N., Assmus, F., Arendt, G., Baum, E., Baumann, U., Bogdan, C., Burchard, G., Föll, D., Garbe, E., Hecht, J., Müller-Ladner, U., Niehues, T., Überla, K., Vygen-Bonnet, S., Weinke, T., Wiese-Posselt, M., Wojcinski, M., & Zepp, F. (2019). Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 62(4), 494–515. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02905-1>
- Watson, L., Leone, V., Pilkington, C., Tullus, K., Rangaraj, S., McDonagh, J. E., Gardner-Medwin, J., Wilkinson, N., Riley, P., Tizard, J., Armon, K., Sinha, M. D., Ioannou, Y., Archer, N., Bailey, K., Davidson, J., Baildam, E. M., Cleary, G., McCann, L. J., ... UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Study Group. (2012). Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis and Rheumatism*, 64(7), 2356–2365. <https://doi.org/10.1002/art.34410>
- Wijngaarde, R. O., Hein, I., Daams, J., Van Goudoever, J. B., & Ubbink, D. T. (2021). Chronically ill children's participation and health outcomes in shared decision-making: A scoping review. *European Journal of Pediatrics*, 180(8), 2345–2357. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04055-6>
- World Health Organization. (2003). Adherence to long-term therapies: Evidence for action. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/42682>
- Zhang, X., Tian, Y., Li, J., & Zhao, X. (2016). Effect of targeted nursing applied to SLE patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 11(6), 2209–2212. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3173>

Tabelle 2: Übergeordnete Prinzipien

- | | |
|----|---|
| 1. | Die Diagnose des jSLE ist eine klinische Diagnose. Die Erkrankung sollte frühzeitig diagnostiziert und interdisziplinär behandelt werden. Zur Diagnoseunterstützung sollten die ACR/EULAR 2019-Klassifikations-Kriterien herangezogen werden. |
|----|---|

Konsensstärke: 100%

2.	Kinder und Jugendliche mit jSLE sollen von einem multiprofessionellen Team behandelt werden, das Expertise in der Behandlung der Erkrankung besitzt. In die Behandlung sollen pädiatrische Rheumatologen, je nach Organ-Manifestation gemeinsam mit pädiatrischen Nephrologen und/oder Neuropädiater einbezogen sein.	Konsensstärke: 95%
3.	Ziel der Behandlung ist es, die Krankheitsaktivität zu minimieren und möglichst eine Remission zu erreichen, Organschäden zu verhindern, Rezidive zu verhindern und Medikamenten-Toxizität und Folgekomplikationen zu reduzieren. Die Prävention von Komorbiditäten soll Teil des Behandlungsplanes sein. Komorbiditäten sollen frühzeitig erkannt und therapiert werden.	Konsensstärke: 100%
4.	Die Therapie soll Kindern und Jugendlichen mit jSLE eine optimale Lebensqualität, Funktionsfähigkeit im Alltag, Teilhabe und altersgerechte Entwicklung ermöglichen. Die Therapie orientiert sich an den Behandlungszielen, die das Behandlungsteam mit den Kindern, Jugendlichen und den Eltern im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung vereinbart. Die vereinbarten Behandlungsziele beinhalten sowohl die Therapiestrategien als auch die Therapieziele.	Konsensstärke: 100%
5.	Kinder und Jugendliche mit jSLE und ihre Eltern sollen einen niederschweligen Zugang zu einem psychosozialen Team haben, das interdisziplinär mit dem Behandlungsteam zusammenarbeitet.	Konsensstärke: 95%
6.	Kinder und Jugendliche mit jSLE und ihre Familien sollen über ihre Erkrankung und die Behandlungsmöglichkeiten umfassend und individualisiert informiert werden. Kontakte zur Selbsthilfe sollten vermittelt werden.	Konsensstärke: 88%
7.	Kinder und Jugendliche mit jSLE und ihre Familien sollen über einen gesunden Lebensstil bezüglich kardiovaskulärer Gesundheit und Knochengesundheit aufgeklärt werden. Dazu gehören Bewegung, gesunde Ernährung, Adipositas- Prophylaxe, Nikotinabstinenz und Stressmanagement.	Konsensstärke: 100%
8.	Ein optimaler Impfschutz ist für Kinder und Jugendliche mit jSLE wichtig. Grund- und Indikationsimpfungen mit Totimpfstoffen sollen nach STIKO immer aktuell sein. Während der Therapie mit Immunsuppressiva sollten die Kinder und Jugendliche keine Lebendimpfstoffe erhalten; in begründeten Einzelfällen kann dies unter individueller Nutzen-/Risikoabschätzung erfolgen. Die Therapie eines SLE soll durch Impfungen nicht verzögert werden.	Konsensstärke: 94%
9.	Das Thema Adhärenz sollte offen angesprochen und Teil der Behandlung sein.	Konsensstärke: 95%

10.	Mädchen mit jSLE sollten ab der Pubertät über Familienplanung, Kontrazeption und Schwangerschaft, unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren gemeinsam mit den betreuenden GynäkologInnen nach den EULAR-Empfehlungen beraten werden.	Konsensstärke: 100%
11.	Jugendliche mit jSLE sollen geplant, gut vorbereitet und über ihre Erkrankung und den bisherigen Krankheitsverlauf und die Herausforderungen des Gesundheitssystems informiert, rechtzeitig und vorzugsweise koordiniert in die internistische Rheumatologie übergeben werden, um die Behandlungskontinuität und ein bestmögliches Behandlungsergebnis zu gewährleisten (Transition).	Konsensstärke: 100%

3. Nichtrenaler Lupus erythematodes

3.1 Prinzipien der Diagnostik und des Monitorings abhängig von der Organmanifestation

Neben der renalen und der NP-SLE-Manifestation, die wesentliche Morbiditätsfaktoren beim jSLE darstellen, sind Beteiligungen anderer Organsysteme häufig, können parallel auftreten und stellen ÄrztInnen immer wieder vor Probleme bei Diagnostik und Therapie, weil die Evidenz insbesondere für Kinder und Jugendliche in der Literatur fehlt. Aus diesem Grund wurde ein Konsens der TeilnehmerInnen angestrebt, der in folgenden Statements beschrieben wird.

Empfehlung 2a

Konsensstärke: 88%

Bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE sollen initial neben der klinischen Untersuchung, Labordiagnostik, Lungenfunktion, Echokardiographie, EKG, Sonographie des Abdomens und ein EEG erfolgen. Ein cMRT und eine neuropsychologische Diagnostik sollten erfolgen.

Muskuloskelettale Beteiligung

Muskuloskelettale Beteiligungen sind beim SLE häufig und äußern sich meist als Gelenkbeteiligung/Arthritis und seltener als Myositis. Myositische Beschwerden finden sich in bis zu 10% der Fälle, wobei eine Überlappung zu anderen Mischkollagenosen (Dermatomyositis, MCTD) möglich und differentialdiagnostisch schwierig abgrenzbar sein kann (Bitencourt et al., 2020).

Empfehlung 2b

Konsensstärke: 84%

Bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE und muskuloskelettaler Beteiligung sollten als Basisdiagnostik orientiert an der Klinik bildgebende Diagnostik (Ultraschall, MRT) durchgeführt werden. Bei Myositis kann die Bestimmung myositisspezifischer und myositisassoziierter Autoantikörper sinnvoll sein.

Hämatologische Beteiligung

Leukopenie, Thrombopenie und autoimmunhämolytische Anämie treten häufiger häufiger bei Kindern und Jugendlichen auf als im Erwachsenenalter (X. Huang, et al., 2022) und sind in den Klassifikationskriterien des SLE berücksichtigt.

Empfehlung 2c

Konsensstärke: 95%

Bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE und V.a. hämatologische Beteiligung sollten als (Labor-)Diagnostik die Anfertigung eines Differentialblutbildes mit Ausstrich, sowie die Bestimmung von Hämolyse-Parametern, direktem Coombstest, und ggf. weiteren zellgerichteten Autoantikörpern erfolgen. In Sonderfällen kann eine Knochenmarkstanze sinnvoll sein.

Kardiale Beteiligung

Die Häufigkeit von kardialer Beteiligung beim jSLE variiert je nach Studie zwischen 17–42% und kann Perikard, Myokard, Klappen und Koronararterien betreffen (Beresford et al., 2005; Thomas & Aggarwal, 2023). Eine kardiovaskuläre Beteiligung erhöht die Morbidität; darüber hinaus erhöht die Beteiligung der Klappen i.S. einer Endokarditis (u.a. Libman-Sacks Endokarditis) die Mortalität signifikant. Die Diagnose wird oft spät gestellt. Menschen afrikanischer Herkunft, Kinder und Jugendliche mit renalem und NP-SLE haben ein größeres Risiko für eine kardiale Beteiligung, während asiatische Herkunft und weibliches Geschlecht schützende Faktoren darstellen.

Empfehlung 2d

Konsensstärke: 100%

Bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE und V.a. kardiale Beteiligung sollten EKG und Echokardiographie durchgeführt und BNP oder NT-proBNP und Troponin gemessen werden. Bei speziellen Fragestellungen sollten eine TEE oder ein Kardio- MRT mit Kontrastmittel erfolgen.

Pulmonale Beteiligung

Der jSLE kann in einer relevanten Frequenz (bis zu 20%) mit einer pulmonalen Beteiligung einhergehen (Beresford et al., 2005; Deerojanawong et al., 2017). Die Häufigkeit scheint von der ethnischen Herkunft abhängig zu sein. Die Formen der Lungenbeteiligung sind vielfältig und können sich als Pleuritis, Hämoptysen als Zeichen von Lungenblutungen im Rahmen einer Vaskulitis oder als pulmonal-arterielle Hypertonie präsentieren oder sehr selten mit diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen wie dem das Shrinking Lung Syndrome, der pleuroparenchymatöse Fibroelastose, der folikulären Bronchiolitis oder einer non-specific interstitial Pneumonia (NSIP) assoziiert sein.

Empfehlung 2e**Konsensstärke: 100%**

Bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE und V.a. pulmonale Beteiligung sollten als Basisdiagnostik eine Thorax-Röntgenaufnahme und Lungenfunktionsuntersuchungen (Bodyplethysmographie, Diffusionskapazität/DLCO) durchgeführt werden. Bei spezifischen Fragestellungen sollten erweiterte diagnostische Maßnahmen wie Thorax-CT, Bronchoskopie und/oder Biopsie in Erwägung gezogen werden.

Makrophagenaktivierungs-Syndrom (MAS)

Das Makrophagenaktivierungs-Syndrom ist eine gefürchtete Komplikation des SLE, es tritt bei Kindern relativ häufig auf (bis zu 9%) und geht mit einer hohen Morbidität und signifikanter Mortalität einher (Bennett et al., 2012; Borgia et al., 2018; Minoia et al., 2019). Ein MAS kann bei Diagnosestellung des SLE vorhanden sein. Die Symptome sind teilweise unspezifisch (Fieber) und einige laborchemische Kriterien des MAS sind ähnlich zur hämatologischen oder gastrointestinalen Beteiligung beim SLE (Thrombopenie, Leukopenie, Anämie, Transaminasenerhöhung). Beweisende Laborparameter gibt es nicht, orientieren kann man sich beim MAS aber an den Kriterien, die von Ravelli et al. (Ravelli et al., 2016) publiziert wurden, allerdings nur für die systemische JIA validiert wurden (Minoia et al., 2019).

Empfehlung 2f**Konsensstärke: 100%**

Bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE sollten bei ausgeprägter therapierefraktärer Panzytopenie, persistierender Lymphoproliferation, anhaltendem Fieber und einer Hyperferritinämie Makrophagenaktivierungssyndrom/sekundäre HLH sowie weitere Formen der Immundysregulation durch weitere Laboranalysen und die Durchführung bildgebender Verfahren abgegrenzt werden.

Gastrointestinale Beteiligung

Gastrointestinale Beteiligungen liegen je nach Studie in bis zu 74% der Patientinnen und PatientInnen vor (Sönmez et al., 2024). Insbesondere Leber- und Pankreasbeteiligungen können mit schweren und fatalen Verläufen einhergehen (Trapani et al., 2021).

Bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE und V.a. gastrointestinale Beteiligung - (z.B. Enteritis/Pankreatitis/Hepatitis/enteraler Proteinverlust) sollte abhängig von der klinischen Symptomatik und weiteren Untersuchungsbefunden die Indikation zur Gastroskopie, Magendarmpassage und Koloskopie erfolgen. Bei Leberbeteiligung sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen.

Monitoring

Die routinemäßige Messung der Krankheitsschwere als Grundlage der Behandlung im Sinne eines T2T-Konzeptes verbessert das Behandlungsergebnis. In diesem Sinne ist es sinnvoll, regelmäßig Organmanifestationen zu erfassen. Da es auch hierzu keine publizierte Evidenz gibt, wurden Empfehlungen im Sinne eines Konsenses innerhalb der Expertengruppe erarbeitet. Diese Vorschläge machen insbesondere Sinn, wenn es klinische Hinweise auf eine Organmanifestation gibt.

Die diagnostischen und zeitlichen Empfehlungen in Tabelle 3 dienen als mögliche Grundlage des Follow-Ups.

Tabelle 3: Diagnostik	
Diagnostik	Empfohlen
Klinische Untersuchung	mind. alle 3 Monate
Labor (Blut/Spontanurin)	mind. alle 3 Monate
Spirometrie oder Bodyplethysmographie	alle 12 Monate
MRT-Schädel	initial
Wirbelsäulen-MRT	abhängig von Klinik
Echokardiographie	alle 12 Monate
EKG	alle 12 Monate
Sonographie (Gelenke)	abhängig von Klinik
Sonographie Abdomen	alle 12 Monate
Augenarzt	alle 12 Monate
CMAS-Score	abhängig von Klinik
Neuropsychologische Testung	alle 12 Monate
Fatigue Score (VAS)	alle 3 Monate
Wohlbefinden (VAS)	alle 3 Monate
Schmerz (VAS)	alle 3 Monate
CHAQ	alle 3 Monate
Krankheitsschwere (Arzt)	mind. alle 3 Monate
Krankheitsaktivität: SLEDAI/ BILAG	mind. 3 Monate
Krankheitsschaden: SDI	alle 12 Monate
Remission und minimale Krankheitsaktivität	alle 3 Monate

Literatur Nicht-renaler Lupus erythematoses:

- Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, Hayward KN, Hersh AL, Brogan TV, Srivastava R, Stone BL, Korgenski EK, Mundorff MB, Casper TC, Bratton SL. Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):4135-42. doi: 10.1002/art.34661. PMID: 22886474; PMCID: PMC3505557.
- Beresford MW, Cleary AG, Sills JA, Couriel J, Davidson JE. Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005;14(2):152-8. doi: 10.1191/0961203305lu2073oa. PMID: 15751820.
- Bitencourt N, Solow EB, Wright T, Bermas BL. Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020 Jun;29(7):776-781. doi: 10.1177/0961203320918021. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32281474.
- Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, Silverman ED, Hiraki LT. Features, Treatment, and Outcomes of Macrophage Activation Syndrome in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Apr;70(4):616-624. doi: 10.1002/art.40417. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29342508.
- Deerojanawong J, Lertphichalak P, Chanakul A, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Exhaled nitric oxide, pulmonary function, and disease activity in children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Oct;52(10):1335-1339. doi: 10.1002/ppul.23742.
- Huang X, Jia N, Xiao F, Sun C, Zhu J, Lai J, Cui X. Differences in the Clinical Manifestations and Mortality of Systemic Lupus Erythematosus Onset in Children and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(1):116-126. doi: 10.1159/000518321.
- Minoia F, Bovis F, Davi S, Horne A, Fischbach M, Frosch M, Huber A, Jelusic M, Sawhney S, McCurdy DK, Silva CA, Rigante D, Unsal E, Ruperto N, Martini A, Cron RQ, Ravelli A; Pediatric Rheumatology International Trials Organization, the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Histiocyte Society. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Oct;78(10):1357-1362. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215211. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31296501.
- Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Aricò M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F, Filipovic L, Grom AA, Henter JL, Ilowite NT, Jordan MB, Khubchandani R, Kitoh T, Lehmborg K, Lovell DJ, Miettunen P, Nichols KE, Ozen S, Pachlopnik Schmid J, Ramanan AV, Russo R, Schneider R, Sterba G, Uziel Y, Wallace C, Wouters C, Wulffraat N, Demirkaya E, Brunner HI, Martini A, Ruperto N, Cron RQ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):481-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208982. PMID: 26865703.
- Sönmez, H. E., Batu, E. D., İşgüder, R., Şahin, N., Aliyev, E., Aslan, E., Çoban, S., Güngör, V., Karadağ, Ş. G., Karaçayır, N., Kısaoğlu, H., Yekedüz Bülbül, A., Garip, S., Karalı, Y., Aydur, S., Demir, S., Kaya Akça, Ü., Başaran, Ö., Şahin, S., ... Özen, S. (2024). Exploring gastrointestinal manifestations in childhood onset systemic lupus erythematosus—Insights from a multicenter study. *Lupus*, 33(12), 1358–1364. <https://doi.org/10.1177/09612033241279071>
- Thomas KN, Aggarwal A. Childhood rheumatic diseases: bites not only the joint, but also the heart. *Clin Rheumatol.* 2023 May 9:1–13. doi: 10.1007/s10067-023-06621-9. Epub ahead of print. PMID: 37160484; PMCID: PMC10169151.
- Trapani S, Rubino C, Simonini G, Indolfi G. Gastrointestinal and hepatic involvement in paediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Jul-Aug;39(4):899-906. doi: 10.55563/clinexprheumatol/oebrqc.

3.2 Neuropsychiatrischer Lupus erythematodes

Ungefähr ein Viertel der Kinder und Jugendlichen mit jSLE haben eine NP-SLE-Manifestation, wobei die Varianz der Inzidenzangaben (Soybilgic, 2015) durch unterschiedliche Studiendesigns und Ethnizitäten, vor allem aber durch die breite klinische Variabilität des NP-SLE erklärbar ist (Appenzeller et al., 2022a; Benseler & Silverman, 2007; Muscal & Brey, 2010; Santos et al., 2021). Die meisten NP-SLE-Manifestationen werden in den ersten 2 Jahren der jSLE-Erkrankung symptomatisch (Benseler & Silverman, 2007; Santos et al., 2021).

Klinische Manifestationen

Die größten Herausforderungen im Management des NP-SLE sind die Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes (Tabelle 4) und die differentialdiagnostische Einordnung. Der NP-SLE wird nach den für Erwachsene empfohlene Beschreibung in 19 Kategorien eingeordnet („The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes“, 1999), welche für Kinder und Jugendliche bislang nicht validiert wurden und zentrale und periphere NP-SLE-Manifestationen unterscheidet. Diese sind Guillain-Barre-Syndrom, aseptische Meningitis, autonome Störungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, demyelinisierende Erkrankungen, Kopfschmerzen, Mononeuropathien, Bewegungsstörungen, Myasthenia gravis, Myelopathie, kraniale Neuropathie, Plexuserkrankungen, Polyneuropathien, Anfälle bzw. Epilepsien, akute Bewusstseinsstörungen, Angststörungen, kognitive Störungen, affektive Störungen und Psychose (Hanly, 2004; Nived et al., 2003). Am häufigsten finden sich im Kindesalter Kopfschmerzen 52,5% (33,2–71,1), Krampfanfälle (48,6% (31,5–66,1), kognitive Dysfunktion (32,9% (16,1–55,7) und Stimmungsschwankungen (28,3% (15,5–45,8) (Appenzeller et al., 2022 nach Santos et al., 2021).

Tabelle 4: Prävalenz und Immunologische sowie bildgebende Befunde Neuropsychiatrischer Manifestationen beim jSLE

	Gepoolte Prävalenz	Immunologische Befunde	Bildgebende Befunde
Kopfschmerzen	52,5% (33,2-71,1)	aPL	Läsionen der weißen Substanz
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	19,5% (12,2-29,6)	aPL	Läsionen der weißen Substanz mit Diffusionsstörung
Krampfanfälle	48,6% (31,5-66,1)	NfL, aPL, Krankheitsaktivität	Läsionen der weißen Substanz, hippocampale Atrophie
Kognitive Beeinträchtigungen	32,9% (16,1-55,7)	Anti-NR2; Antiribosomale P-Protein-Antikörper, NGAL; S100β	Corpus callosum -und hippocampale Atrophie
Affektive Störungen	28,3% (15,5-45,8)	Antiribosomale P-Protein-Antikörper	Amygdala und hippocampale Atrophie
Psychosen	22,7% (11,8-39,1)	aPL; Krankheitsaktivität	..
Akuter Verwirrheitszustand	15,7% (9,7-24,3)	Krankheitsaktivität, aPL; antiribosomale P-Protein-Antikörper	Zerebrale Atrophie
Chorea	9,4% (3,8-15,0)	aPL	..
Angstzustände	7,2% (1,7-6,2)	..	Amygdala-Atrophie
Demyelinisierung	3,2% (1,7-6,2)	Anti-Aquaporin4	Kontrastmittelanreicherung Läsionen der weißen Substanz
Myelopathie	4,2% (2,3-7,6)	aPL	Beteiligung der weißen oder grauen Substanz
Aseptische Meningitis	5,1% (2,6-9,6)	...	Läsionen der weißen Substanz

Appenzeller 2021 nach Santos et al., 2021

aPL=Antiphospholipid-Antikörper. NfL=Neurofilament light Protein. NGAL=Neutrophilengelatinase assoziiertes Lipocalin.

*Daten von Santos et al.

Kernaussage 2

Konsensstärke: 100%

Die Kategorisierung der vielfältigen klinischen Zeichen einer NP-SLE-Manifestation orientieren sich an den ACR-Konsensus-Guidelines von 1999, für die es im Kindesalter keine Validierung gibt. Bei neuen Symptomen des zentralen oder peripheren Nervensystems und bei psychiatrischen Symptomen sollte auf das Vorliegen einer NP-SLE-Manifestation untersucht werden. Die häufigsten Symptome sind Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, fokale neurologische Defizite (Schlaganfall), kognitive Defizite, Bewusstseinsstörung, Ängste und depressive Symptome.

Erläuterungen: Die o.g. Symptome werden ergänzt durch Verwirrtheit, periphere Neuropathien (Polyneuropathie), Gefühlsstörungen, Psychosen, Bewegungsstörungen (Chorea), Myopathien, sowie Zeichen von demyelinisierenden Erkrankungen und NP-SLE-Vaskulitiden. Ein Pseudotumor cerebri kann ebenfalls durch einen SLE bedingt sein.

Diagnostik

Klinisch entscheidend sind sowohl die rechtzeitige Diagnose einer zerebralen Beteiligung als auch die differentialdiagnostische Einordnung, um eine frühzeitige und zielgerichtete Therapie zu ermöglichen. Infektionen, Medikamentennebenwirkungen, Drogenabusus und psychiatrische Komorbiditäten müssen ausgeschlossen werden. Wichtige Differentialdiagnosen des jNP-SLE sind insbesondere demyelinisierende NP-SLE-Erkrankungen, Gliome, fokale kortikale Dysplasien (FCD), und sonstige primäre NP-SLE-Vaskulitiden.

Empfehlung 3a

Konsensstärke: 81%

Die Diagnostik bei V.a. jNP-SLE und Therapie sollen interdisziplinär mit Neuropädiatrie und Kinder- und Jugendpsychiatrie erfolgen.

Die Diagnostik und Therapie orientieren sich an direkt durch den jSLE verursachte Manifestationen (z.B. vaskulär ischämisch und thrombotisch, diffus entzündlich), durch den Lupus begünstigte Erkrankungen (z.B.: Autoimmunenzephalitiden, demyelinisierende Erkrankungen, Infektionen), oder unerwünschte Medikamentenwirkungen.

Liquordiagnostik

Klinisch ist die Untersuchung des Liquors zum Ausschluß von Differentialdiagnosen wie zum Beispiel einer Infektion erforderlich.

Eine Einteilung der NP-SLE-Manifestationen in vaskulär ischämisch und thrombotisch oder diffus entzündlich ist erforderlich für eine PatientInnenorientierte und zielgerichtete Therapie. Idealerweise ermöglichen laborchemische und/oder bildgebende Verfahren, diese verschiedenen Subtypen des pädiatrischen NP-SLE voneinander zu unterscheiden.

Im Erwachsenenalter sind Antikörper als prognostische Biomarker in Evaluation (Justiz-Vaillant et al., 2024; Lindblom et al., 2022). Noch fehlen notwendige Studien zur Validierung der Parameter und es gibt keine serologischen Marker zur Diskriminierung zwischen den unterschiedlichen Subtypen.

Entsprechende Studien für das Kindes- und Jugendalter fehlen. In einer Querschnittsstudie mit 90 ägyptischen Kindern und Jugendlichen mit jSLE korrelierten Aquaporin-4-Antikörpern (AQP4-Antikörper) mit neuropsychiatrischen Erkrankungen und Veränderungen in der weißen Substanz, sowie mit der Krankheitsschwere des jSLE (Shaaban et al., 2023). Eine retrospektive französische Studie

mit 51 PatientInnen zeigt, dass Neopterin im Liquor bei NP-SLE-Manifestation höher war als bei Kontrollen ohne NP-SLE-Beteiligung. IFN α -Spiegel korrelierten signifikant bei der Diagnose der NP-SLE-Beteiligung und sanken nach Therapie und könnten zum Therapie-Monitoring beitragen (Labouret et al., 2023).

Es gibt aktuell keinen beweisenden laborchemischen Test für neuropädiatrischen SLE, dessen Aktivität oder die Therapieantwort bei Kindern und Jugendlichen.

Empfehlung 3b

Konsensstärke: 100%

Die differentialdiagnostische Abklärung eines Verdachtes auf NP-SLE-Manifestation bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE sollte eine Liquoruntersuchung, eine cMRT, sowie EEG-Diagnostik enthalten.

Orientiert an der Klinik sollten, wenn erforderlich, ein MRT der Wirbelsäule beziehungsweise eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt werden.

Bildgebung

Die Bildgebung ist bei NP-SLE zur Diagnose und Differentialdiagnose erforderlich. MRT und Angiographien können trotz manifestem NP-SLE unauffällig sein. Zur differentialdiagnostischen Differenzierung muss die NP-SLE-Bildgebung im Kontext mit weiteren klinischen und paraklinischen Parametern bewertet werden.

Empfehlung 4

Konsensstärke: 95%

Bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE und trotz initialer Diagnostik ätiologisch unklaren Läsion im cMRT soll mit Blick auf das Vorliegen einer Vaskulitis großer bzw. kleiner Gefäße interdisziplinär die Indikation zu erweiterter Diagnostik überprüft werden. Dies kann die Durchführung einer MR-Angiographie, einer konventionellen Angiographie (DSA) bzw. einer transkraniellen Doppleruntersuchung oder einer NP-SLE-Biopsie beinhalten.

Erläuterung: Minimale Standardsequenzen der konventionellen MRT-Untersuchung sind T1, T2, FLAIR, Diffusionswichtung, TOF zur Gefäßdarstellung und T1 mit Kontrastmittel. Eine Bolus-MR-Angiographie sollte bei Verdacht auf Großgefäßvaskulitis erfolgen. Bei unklaren Befunden kann gegebenenfalls eine konventionelle DSA durchgeführt werden.

Empfehlung 5

Konsensstärke: 90%

Die Art und Häufigkeit von Verlaufskontrollen (einschließlich cMRT) der NP-SLE-Erkrankung bei jSLE sollten in interdisziplinären Fallkonferenzen besprochen werden.

Erläuterungen: Die zeitlichen Intervalle der Verlaufskontrollen sollten in einer interdisziplinären Fallkonferenz, die patientenorientiert mit den an der Behandlung beteiligten Professionen (z. B. KinderreumatologInnen, Kinder- und JugendpsychiatrInnen, RadiologInnen, PsychologInnen, Pflegende) besprochen und die bildgebende Technik in Abhängigkeit von den klinischen Befunden und den Vorbefunden erwogen werden.

Kopfschmerzen

Mehr als die Hälfte der Kinder und Jugendlichen mit jSLE berichten über Kopfschmerzen. Sie sind die am häufigsten beschriebene neuropsychiatrische Manifestation eines jSLE. (Santos et al., 2021). Häufig ist dabei migräneartiger Kopfschmerz (Benseler & Silverman, 2007). Die Hälfte der Kinder und Jugendlichen mit jSLE ohne zerebrale SLE-Manifestation (55.1%) einer englischen Kohorte berichten über Spannungskopfschmerzen (Giani et al., 2021). Das ist vergleichbar zu gesunden Kindern und Jugendlichen in Deutschland, die in über 50% der Fälle ebenfalls regelmäßig über Kopfschmerzen klagen (Krause et al., 2019). Somit ist die Abgrenzung zu einem SLE-bedingten Kopfschmerz oft schwierig. Bei starken bzw. ungewöhnlichen Kopfschmerzen (medikamentenrefraktär) sollte eine Hirnvenenthrombose ausgeschlossen werden. Chronische Kopfschmerzen bedürfen weiterer Abklärung z.B. in Hinblick auf eine Vaskulitis oder einen Pseudotumor cerebri (Moussa et al., 2022). Medikamente wie NSAR, Azathioprin, Glukokortikoide und Hydroxychloroquin können ebenfalls Kopfschmerzen evozieren und müssen differentialdiagnostisch bewertet werden.

Empfehlung 6

Konsensstärke: 100%

Kopfschmerzen, als häufigstes Symptom einer NP-SLE-Beteiligung bei jSLE, erfordern besondere Beachtung. Insbesondere bei Veränderungen der Intensität (akut starkem Kopfschmerz) und Häufigkeit (persistierender Kopfschmerz) sowie bei Analgetikaresistenz soll eine interdisziplinäre Abklärung erfolgen.

Kognitive Beeinträchtigung

Etwa ein Drittel der Kinder und Jugendlichen mit jSLE zeigen eine kognitive Beeinträchtigung (Santos et al., 2021). Da aktuell weder laborchemische Biomarker (Nowling et al., 2021) noch die Bildgebung (Jones et al., 2015) eine zuverlässige Diagnosestellung ermöglichen, ist es sinnvoll, regelmäßige formale kognitive Testungen zu etablieren. Für Kinder und Jugendliche mit jSLE wird empfohlen, die folgenden Funktionen mit standardisierten Tests zu untersuchen, weil diese besonders häufig beim jSLE betroffen sind: Gedächtnis, psychomotorische Geschwindigkeit, exekutive Funktionen/Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Konstruktion, Kognition, akademische Leistung und Intelligenz (Ross et al., 2010). Diese Testbatterien sind umfangreich und brauchen bis zu 3 Stunden.

Die bereits in mehreren Sprachen (de Amorim, et al., 2022) für Kinder und mit jSLE entwickelte Testbatterie Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics battery (PedANAM) für Kinder ab dem 9. Lebensjahr als internet-basierte Testmethoden ist bisher im Deutschen noch nicht etabliert beziehungsweise übersetzt und validiert (AIE'ed et al., 2017; de Amorim, Sepresse, et al., 2022). Es gilt zu berücksichtigen, dass Fatigue oder Depressionen nicht selten als Komplikationen des jSLE eine kognitive Testung beeinträchtigen können.

Zeitaufwendige formale Testungen können im klinischen Alltag nur geplant durchgeführt werden. Ergänzend sollten Kinder und Jugendliche mit jSLE und Eltern in der klinischen Betreuung regelmäßig nach ihren Schulleistungen und ihrer Konzentrationsfähigkeit gefragt werden.

Stimmungsschwankungen, Depressionen

Ein Drittel (Santos et al., 2021) bis die Hälfte (Giani et al., 2021) der Kinder und Jugendlichen mit jSLE leiden an Stimmungsschwankungen oder Depressionen. Diese können die Manifestation eines jNP-SLE sein oder eine Komorbidität darstellen. Entscheidend sind eine frühzeitige Diagnose, differentialdiagnostische Abklärung und Therapie. Ein Screening auf diese Erkrankungen im ambulanten Setting ermöglicht eine rechtzeitige Intervention (Quilter et al., 2021; Reinauer et al., 2018, 2021). Nichtpharmakologische, symptomorientierte Interventionen (E. Ross et al., 2022), wie das verhaltenstherapeutisch orientierte CBT-TEACH Programm (Cunningham et al., 2023) oder die gezielte Aufnahme von gesunden Schlafmustern (Wi et al., 2024) sind sinnvoller Teil der Behandlung.

Empfehlung 7

Konsensstärke 89%

Schulleistungen, Aufmerksamkeit und affektive Symptome sollten bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE regelmäßig erfasst werden.

Psychologische Untersuchungen oder standardisierte Fragebogen können dies ergänzen. Bei Auffälligkeiten sollte eine ausführliche psychologische und/oder psychiatrische Diagnostik erfolgen.

Evaluation der ZNS Beteiligung bei jSLE

Zusammenfassend erfordert der Verdacht auf eine ZNS-Beteiligung bei jSLE eine symptomorientierte breite differentialdiagnostische Abklärung, die sich an folgendem Schema (Appenzeller et al., 2022b) orientieren kann:

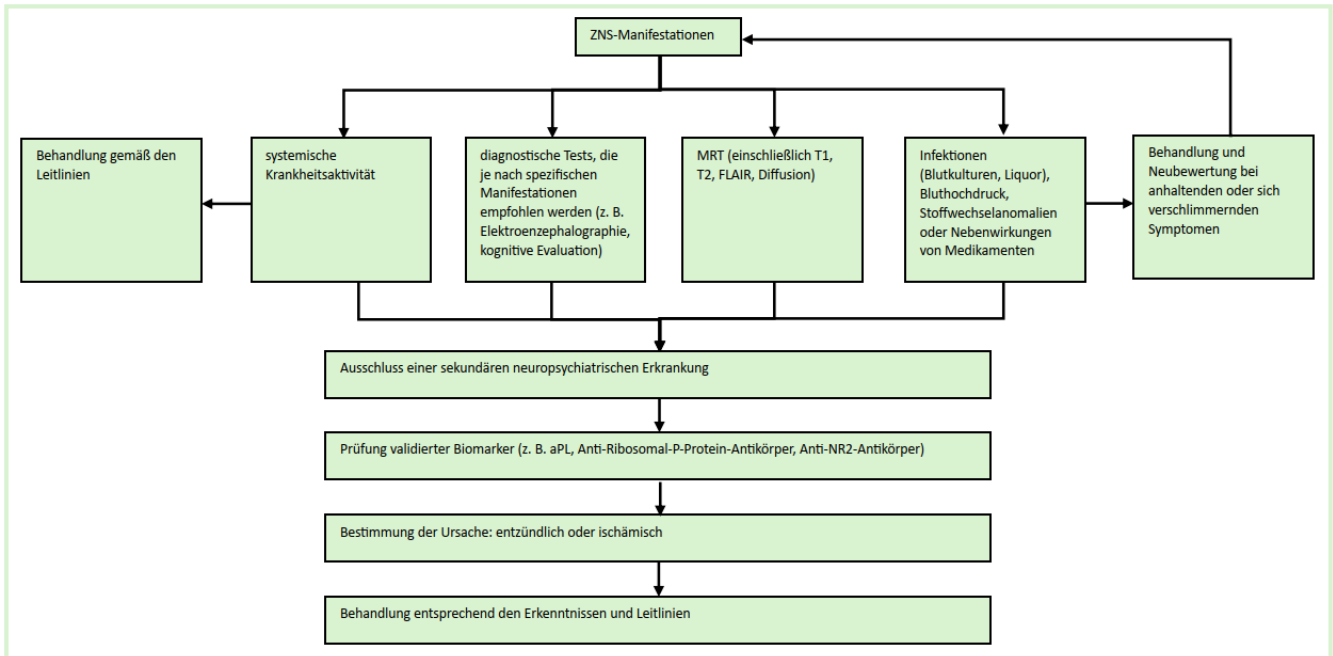


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Beurteilung von Patienten mit systemischem Lupus erythematosus im Kindesalter mit ZNS-Manifestation

aPL=antiphospholipid Antikörper. FLAIR=fluid-attenuated inversion recovery

Der jSLE kann das Auftreten weiterer Erkrankungen (z.B. Infektionen, Autoimmunenzephalitis, demyelinisierende Erkrankungen) begünstigen. Diese sind im Rahmen der Differentialdiagnostik bedeutsam, da daraus zusätzliche therapeutische Optionen resultieren können.

Empfehlung 8

Konsensstärke 83%

Epileptische Anfälle sollen interdisziplinär evaluiert werden. Die Behandlung soll nach neuropädiatrisch-epileptologischen Standards erfolgen.

Literatur zum Neuropsychiatrischer Lupus erythematosus

AlE'ed, A., Vega-Fernandez, P., Muscal, E., Hinze, C. H., Tucker, L. B., Appenzeller, S., Bader-Meunier, B., Roth, J., Torrente-Segarra, V., Klein-Gitman, M. S., Levy, D. M., Roebuck-Spencer, T., Brunner, H. I., & CARRA Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Working Group. (2017). Challenges of Diagnosing Cognitive Dysfunction With Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus in Childhood. *Arthritis Care & Research*, 69(10), 1449–1459. <https://doi.org/10.1002/acr.23163>

Appenzeller, S., Pereira, D. R., Julio, P. R., Reis, F., Rittner, L., & Marini, R. (2022a). Neuropsychiatric manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 6(8), 571–581. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00157-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00157-2)

- Appenzeller, S., Pereira, D. R., Julio, P. R., Reis, F., Rittner, L., & Marini, R. (2022b). Neuropsychiatric manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 6(8), 571–581. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00157-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00157-2)
- Benseler, S. M., & Silverman, E. D. (2007). Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 16(8), 564–571. <https://doi.org/10.1177/0961203307078971>
- Cunningham, N. R., Miller, A., Ely, S. L., Reid, M. R., Danguedan, A., Mossad, S. I., Pereira, L. F., Abulaban, K., Kessler, E., Rosenwasser, N., Nanda, K., Rubinstein, T., Reeves, M., Kohut, S. A., Stinson, J., Tal, T. E., Levy, D. M., Hiraki, L., Smitherman, E. A., & Knight, A. M. (2023). A multi-site pilot randomized clinical trial of the Treatment and Education Approach for Childhood-onset Lupus (TEACH) program: Study design and COVID-19 adaptations. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 21(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00835-6>
- de Amorim, J. C., Kishimoto, S. T., Elorza, C. L. C., Cavaletti, F. A., Marini, R., Silva, C. A., Saad-Magalhães, C., Fernandes, P. T., Brunner, H. I., & Appenzeller, S. (2022). Cross-cultural adaptation and initial validation of the Brazilian-Portuguese version of the pediatric automated neuropsychological assessment metrics. *Frontiers in Psychology*, 13, 945425. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.945425>
- de Amorim, J. C., Sepresse, S. R., Vivaldo, J. F., Julio, P. R., Kishimoto, S. T., Marini, R., Fernandes, P. T., Costallat, L. T. L., & Appenzeller, S. (2022). Cognitive Performance in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Using the Ped-ANAM. *Cells*, 11(24), 4054. <https://doi.org/10.3390/cells11244054>
- Giani, T., Smith, E. M., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Ciurtin, C., Davidson, J., Gardner-Medwin, J., Haslam, K., Hawley, D. P., Leahy, A., Leone, V., McErlane, F., Mewar, D., Modgil, G., Moots, R., Pilkington, C., Pregolato, F., Ramanan, A. V., ... UK JSLE Cohort Study. (2021). Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. *Lupus*, 30(12), 1955–1965. <https://doi.org/10.1177/09612033211045050>
- Hanly, J. G. (2004). ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: Limitations and revisions to neuropsychiatric variables. *Lupus*, 13(11), 861–864. <https://doi.org/10.1191/0961203304lu2024oa>
- Insfrán, C. E., Aikawa, N. E., Pasoto, S. G., Filho, D. M. N., Formiga, F. F. C., Pitta, A. C., Borba, E. F., Ribeiro, C. T., Silva, C. A., & Bonfa, E. (2022). 2019-EULAR/ACR classification criteria domains at diagnosis: Predictive factors of long-term damage in systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 41(4), 1079–1085. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05989-w>
- Jones, J. T., DiFrancesco, M., Zaal, A. I., Klein-Gitelman, M. S., Gitelman, D., Ying, J., & Brunner, H. I. (2015). Childhood-onset lupus with clinical neurocognitive dysfunction shows lower streamline density and pairwise connectivity on diffusion tensor imaging. *Lupus*, 24(10), 1081–1086. <https://doi.org/10.1177/0961203315572718>
- Justiz-Vaillant, A. A., Gopaul, D., Soodeen, S., Arozarena-Fundora, R., Barbosa, O. A., Unakal, C., Thompson, R., Pandit, B., Umakanthan, S., & Akpaka, P. E. (2024). Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Molecules Involved in Its Immunopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 29(4), 747. <https://doi.org/10.3390/molecules29040747>
- Krause, L., Sarganas, G., Thamm, R., & Neuhauser, H. (2019). [Headache, abdominal and back pain in children and adolescents in Germany: Results from KiGGS Wave 2 and trends]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 62(10), 1184–1194. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-03007-8>
- Labouret, M., Costi, S., Bondet, V., Trebossen, V., Le Roux, E., Ntorkou, A., Bartoli, S., Auvin, S., Bader-Meunier, B., Baudouin, V., Corseri, O., Dingulu, G., Ducrocq, C., Dumaine, C., Elmaleh, M., Fabien, N., Faye, A., Hau, I., Hentgen, V., ... Melki, I. (2023). Juvenile Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Identification of Novel Central Neuroinflammation Biomarkers. *Journal of Clinical Immunology*, 43(3), 615–624. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01407-1>
- Lindblom, J., Mohan, C., & Parodis, I. (2022). Biomarkers in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review of the Last Decade. *Brain Sciences*, 12(2), 192. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020192>
- Moussa, T., Abdelhak, M., & Edens, C. (2022). Pseudotumor cerebri syndrome in children with systemic lupus erythematosus: Case series and review. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 20(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00688-5>
- Muscal, E., & Brey, R. L. (2010). Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurologic Clinics*, 28(1), 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.09.004>
- Nived, O., Sturfelt, G., Liang, M. H., & De Pablo, P. (2003). The ACR nomenclature for CNS lupus revisited. *Lupus*, 12(12), 872–876. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu495oa>
- Nowling, T. K., Kral, M., Wolf, B., Gilkeson, G., & Ruth, N. M. (2021). Formal neurocognitive function and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in paediatric lupus. *Lupus Science & Medicine*, 8(1), e000462. <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000462>
- Quilter, M., Hiraki, L., Knight, A. M., Couture, J., Levy, D., Silverman, E. D., Danguedan, A. N., Ng, L., Dominguez, D., Cost, K. T., Neufeld, K. M., Schachter, R., & Korczak, D. J. (2021). Evaluation of self-report screening measures in the detection of depressive and anxiety

- disorders among children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 30(8), 1327–1337. <https://doi.org/10.1177/09612033211018504>
- Reinauer, C., Platzbecker, A. L., Viernann, R., Domhardt, M., Baumeister, H., Foertsch, K., Linderskamp, H., Krassuski, L., Staab, D., Minden, K., Kilian, R., Holl, R. W., Warschburger, P., & Meißner, T. (2021). Efficacy of Motivational Interviewing to Improve Utilization of Mental Health Services Among Youths With Chronic Medical Conditions: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 4(10), e2127622. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.27622>
- Reinauer, C., Viernann, R., Förtsch, K., Linderskamp, H., Warschburger, P., Holl, R. W., Staab, D., Minden, K., Muche, R., Domhardt, M., Baumeister, H., Meissner, T., & COACH consortium. (2018). Motivational Interviewing as a tool to enhance access to mental health treatment in adolescents with chronic medical conditions and need for psychological support (COACH-MI): Study protocol for a clusterrandomised controlled trial. *Trials*, 19(1), 629. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2997-5>
- Ross, E., Abulaban, K., Kessler, E., & Cunningham, N. (2022). Non-pharmacologic therapies in treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus*, 31(7), 864–879. <https://doi.org/10.1177/09612033221094704>
- Ross, G. S., Zelko, F., Klein-Gitelman, M., Levy, D. M., Muscal, E., Schanberg, L. E., Anthony, K., Brunner, H. I., & Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance Ad-Hoc Neurocognitive Lupus Committee. (2010). A proposed framework to standardize the neurocognitive assessment of patients with pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 62(7), 1029–1033. <https://doi.org/10.1002/acr.20152>
- Santos, F. P. S. T., Nascimento, B. R., Calderaro, D. C., Ferreira, G. A., & Correa, H. (2021). Neuropsychiatric Syndromes in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 27(5), 206–214. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001029>
- Shaaban, Y., El-Marsafawy, H., El-Farahaty, R. M., El-Ziny, S., & El-Refaey, A. M. (2023). Aquaporin-4 IgG antibodies: Predictors of positivity and their relationship with neuropsychiatric disorders and white matter lesions in Juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, 21(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00827-6>
- Soybilgic, A. (2015). Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus in Children. *Pediatric Annals*, 44(6), e153-158. <https://doi.org/10.3928/00904481-20150611-11>
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. (1999). *Arthritis and Rheumatism*, 42(4), 599–608. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F)
- Wi, D., Palermo, T. M., Stevens, A., & Ward, T. M. (2024). Sleep deficiency and symptoms of pain, fatigue, and depressed mood in youth with and without childhood systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 20(10), 1607–1614. <https://doi.org/10.5664/jcsm.11210>

3.3 Klassifikation und Diagnosestellung des sekundären Antiphospholipid-Syndroms (APS)

Das APS ist eine autoimmunologische Systemerkrankung, die durch das Vorhandensein von anti-Phospholipid-Antikörpern (aPL), insbesondere anti-Cardiolipin-Antikörper und anti-beta2-Glykoprotein-Antikörpern sowie einer Lupus-Antikoagulanz und das Auftreten von thrombotischen Ereignissen, Schwangerschaftskomplikationen, hämatologischen, nephrologischen, kardiologischen, dermatologischen, neurologischen und anderen Manifestationen gekennzeichnet ist. Die revidierten Sapporo-Klassifikationskriterien für Erwachsene berücksichtigen insbesondere Thrombosen und Schwangerschaftskomplikationen (Miyakis et al., 2006). Es wurde vorgeschlagen, diese für das Kindes- und Jugendalter anzupassen indem das Kriterium der Schwangerschaftskomplikation entfällt (C. L. Aguiar et al., 2015). Die neuen Klassifikationskriterien für das APS im Erwachsenenalter beinhalten darüber hinaus auch mikrovaskuläre Störungen, Herzklappenschädigungen und Thrombozytopenien und berücksichtigen somit ein größeres Spektrum der Symptomvariabilität des APS (Barbhaiya et al., 2023). Das von Mikrovaskulopathie geprägte „catastrophic APS“ (CAPS) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die in sehr kurzem Zeitraum mindestens drei Organsysteme betrifft (Erkan et al., 2010).

Bei etwa der Hälfte der Kinder und Jugendlichen mit einem APS lässt sich keine zugrundeliegende Erkrankung identifizieren (primäres APS), bei der anderen Hälfte liegt neben anderen Entitäten insbesondere ein SLE zugrunde (sekundäres APS) (Avčin et al., 2008; Zamora-Ustaran et al., 2012). Im Folgenden werden Empfehlungen für das Vorliegen eines jSLE formuliert.

Empfehlung 10a

Konsensstärke: 100%

Bei allen Kindern und Jugendlichen mit jSLE soll initial (und bei positivem Nachweis nach weiteren 12 Wochen) bzw. bei V.a. ein APS, untersucht werden, ob Lupusantikoagulanz, anti-Cardiolipin-IgM/IgG und/oder anti-2-Glykoprotein-IgM/IgG vorliegen.

Primäre Thromboseprophylaxe bei aPL-positiven Kindern und Jugendlichen

Metanalysen, die auch Studien mit pädiatrischer Beteiligung einschlossen, wiesen nach, dass die prophylaktische Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) das Thromboserisiko bei Kindern und Jugendlichen mit positivem aPL-Nachweis signifikant senkt (Arnaud et al., 2014, 2015; Baca et al., 1996). Bei der Entscheidung zu einer prophylaktischen Thrombotherapie sollten auch andere Risikofaktoren, wie ein Raynaud-Phänomen, eine arterielle Hypertonie, eine Adipositas, eine Dyslipidämie, die Einnahme oraler Antikonzeptiva oder Rauchen mitberücksichtigt werden (Sloan et al., 2021).

Empfehlung 10b

Konsensstärke: 100%

Bei jSLE und positivem Nachweis von aPL sollte als Primärprophylaxe – insbesondere bei hohem Risiko* - niedrig-dosiertes ASS zum Einsatz kommen. * s. Tabelle 8

Sekundäre Thromboseprophylaxe bei aPL-positiven Kindern und Jugendlichen

Thromboseprophylaxe bei APS und erster venöser Thrombose

Die Datenlage für die Therapie einer manifesten Thrombose im Rahmen eines APS ist für das Kindesalter unzureichend und beschränkt sich auf Fallberichte (Bhakhri et al., 2011; H.-J. Huang et al., 2002; LaBerge et al., 2005). Eine kontrollierte Studie bei Erwachsenen wies nach, dass eine Marcumar-Therapie mit einem Ziel-INR von 2- 3 einer Therapie mit einem Ziel-INR von 3,1 – 4 hinsichtlich des Wiederauftretens einer Thrombose nicht unterlegen ist (Crowther et al., 2003).

Empfehlung 10c

Konsensstärke: 100%

Bei jSLE und sekundären APS manifestiert über eine venöse Thrombose sollte nach einer initialen Gabe von Heparin eine Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten erfolgen. Direkte orale Antikoagulantien sollen nicht zum Einsatz kommen.

Im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten kam es unter der Therapie mit dem direkten oralen Antikoagulant Rivaroxaban zu erhöhten Raten an thrombembolischen Ereignissen, so dass die Substanzgruppe der direkten oralen Antikoagulantien im Erwachsenenalter nicht für den generellen Einsatz bei einem APS empfohlen wird (Ordi-Ros et al., 2019; Pengo et al., 2018; Tektonidou et al., 2019).

Thromboseprophylaxe bei APS und erster arterieller Thrombose

Arterielle Thrombosen bei APS sind bedrohlich und betreffen am häufigsten die Hirngefäße (Schlaganfall, transiente ischämische Attacken), wobei u.a. aber auch die Koronar-, Nieren- und Mesenterialgefäße betroffen sein können (Cheng et al., 2021). Neben den aPL spielen auch hier begleitende Risikofaktoren (insbesondere arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen) eine mögliche Rolle. Expertenkonsens, unterstützt von Daten aus Beobachtungsstudien, legt nach erster arterieller Thrombose bei APS als Sekundärprophylaxe in erster Linie den Einsatz von Vitamin K-Antagonisten +/- niedrig-dosiertes Aspirin nahe (Tektonidou et al., 2019). In dem pädiatrischen Register für APS zeigte sich im Gegensatz hierzu allerdings, dass nur 40% aller Kinder und Jugendlichen langfristig antikoagulatив behandelt wurden (Konishi et al., 1991).

Empfehlung 10d

Konsensstärke: 100%

Bei jSLE und sekundären APS manifestiert über eine arterielle Thrombose sollte eine Langzeit-Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten und ggf. zusätzlich niedrig-dosiertem ASS erfolgen. Direkte orale Antikoagulantien sollen nicht zum Einsatz kommen.

Therapie des CAPS

Daten aus dem CAPS-Register weisen darauf hin, dass sich der Verlauf bei Kindern und Erwachsenen in vielen Bereichen ähnelt (Berman et al., 2014). Die Mortalität lag im Kindes- und Jugendalter bei 26%. Daten aus dem internationalen Register für CAPS schlossen 45 Kinder und Jugendlichen mit einem primären oder sekundären CAPS ein. Diese wurden in 78% mit Antikoagulation, 76% mit Glukokortikoiden, 40% mit einem Plasmaaustausch, 38% mit intravenösen Immunglobulinen, 24% mit Cyclophosphamid und 7% mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt (Berman et al., 2014). In einer kleinen Fallserie wurde unter Anwendung einer Kombinationstherapie bei 3 Kindern eine Remission erreicht (Haskin et al., 2012). In der Regel wird eine Kombinationstherapie auch unter Anwendung von Rituximab empfohlen (Bayraktar et al., 2007; Groot, de Graeff, Avcin, Bader-Meunier, Dolezalova, et al., 2017; Legault et al., 2018).

Empfehlung 10e

Konsensstärke: 88%

Da das katastrophale APS (CAPS) eine hohe Mortalität aufweist, sollte dieses ohne Verzug mit einer Kombinationstherapie aus Antikoagulation, intensiver Immunsuppression, Gabe von Immunglobulinen sowie einem Plasmaaustausch oder einer Immunadsorption – in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Zentrum – behandelt werden.

Literatur sekundäres Antiphospholipid-Syndrom (APS):

- Aguiar, C. L., Soybilgic, A., Avcin, T., & Myones, B. L. (2015). Pediatric antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 17(4), 27. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0504-5>
- Arnaud, L., Mathian, A., Devilliers, H., Ruffatti, A., Tektonidou, M., Forastiero, R., Pengo, V., Lambert, M., Lefevre, G., Martinez-Zamora, M. A., Balasch, J., Wahl, D., & Amoura, Z. (2015). Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmunity Reviews*, 14(3), 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.019>
- Arnaud, L., Mathian, A., Ruffatti, A., Erkan, D., Tektonidou, M., Cervera, R., Forastiero, R., Pengo, V., Lambert, M., Martinez-Zamora, M. A., Balasch, J., Zuily, S., Wahl, D., & Amoura, Z. (2014). Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: An international and collaborative meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*, 13(3), 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.014>
- Avčin, T., Ambrožič, A., Kuhar, M., Kveder, T., & Rozman, B. (2001). Anticardiolipin and anti-β2 glycoprotein I antibodies in sera of 61 apparently healthy children at regular preventive visits. *Rheumatology*, 40(5), 565–573. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.5.565>
- Avčin, T., Cimaz, R., Silverman, E. D., Cervera, R., Gattorno, M., Garay, S., Berkun, Y., Sztajnbock, F. R., Silva, C. A., Campos, L. M., Saad-Magalhaes, C., Rigante, D., Ravelli, A., Martini, A., Rozman, B., & Meroni, P. L. (2008). Pediatric Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 121 Patients in an International Registry. *Pediatrics*, 122(5), e1100–e1107. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1209>
- Baca, V., Garcia-Ramirez, R., Ramirez-Lacayo, M., Marquez-Enriquez, L., Martinez, I., & Lavalle, C. (1996). Cerebral infarction and antiphospholipid syndrome in children. *The Journal of Rheumatology*, 23(8), 1428–1431.
- Barbhaiya, M., Zuily, S., Naden, R., Hendry, A., Manneville, F., Amigo, M.-C., Amoura, Z., Andrade, D., Andreoli, L., Artim-Esen, B., Atsumi, T., Avcin, T., Belmont, M. H., Bertolaccini, M. L., Branch, D. W., Carvalheiras, G., Casini, A., Cervera, R., Cohen, H., ... Zuo, R. (2023). 2023

- ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(10), 1258–1270. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224609>
- Bayraktar, U. D., Erkan, D., Bucciarelli, S., Espinosa, G., Asherson, R., & Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Project Group. (2007). The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *The Journal of Rheumatology*, 34(2), 346–352.
- Berman, H., Rodríguez-Pintó, I., Cervera, R., Gregory, S., De Meis, E., Rodrigues, C. E. M., Aikawa, N. E., De Carvalho, J. F., Springer, J., Niedzwiecki, M., & Espinosa, G. (2014). Pediatric catastrophic antiphospholipid syndrome: Descriptive analysis of 45 patients from the “CAPS Registry”. *Autoimmunity Reviews*, 13(2), 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.004>
- Bhakhri, B. K., Katewa, S., Sharma, R., & Mahajan, S. (2011). Primary antiphospholipid antibody syndrome presenting with adrenal insufficiency in a child: Case report and review of literature. *Lupus*, 20(11), 1203–1208. <https://doi.org/10.1177/0961203310397965>
- Cheng, C., Cheng, G.-Y., Denas, G., & Pengo, V. (2021). Arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome (APS): Clinical approach and treatment. A systematic review. *Blood Reviews*, 48, 100788. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100788>
- Crowther, M. A., Ginsberg, J. S., Julian, J., Denburg, J., Hirsh, J., Douketis, J., Laskin, C., Fortin, P., Anderson, D., Kearon, C., Clarke, A., Geerts, W., Forgie, M., Green, D., Costantini, L., Yacura, W., Wilson, S., Gent, M., & Kovacs, M. J. (2003). A Comparison of Two Intensities of Warfarin for the Prevention of Recurrent Thrombosis in Patients with the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 349(12), 1133–1138. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035241>
- Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. (2018). *New England Journal of Medicine*, 379(13), 1289–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1808253>
- Erkan, D., Espinosa, G., & Cervera, R. (2010). Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmunity Reviews*, 10(2), 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.005>
- Groot, N., de Graeff, N., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Dolezalova, P., Feldman, B., Kenet, G., Koné-Paut, I., Lahdenne, P., Marks, S. D., McCann, L., Pilkington, C. A., Ravelli, A., van Royen-Kerkhof, A., Uziel, Y., Vastert, S. J., Wulffraat, N. M., Ozen, S., Brogan, P., ... Beresford, M. W. (2017). European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: The SHARE initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(10), 1637–1641. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-211001>
- Haskin, O., Amir, J., Schwarz, M., Schonfeld, T., Nahum, E., Ling, G., Prais, D., & Harel, L. (2012). Severe abdominal pain as a presenting symptom of probable catastrophic antiphospholipid syndrome. *Pediatrics*, 130(1), e230-235. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1694>
- Huang, H.-J., Wang, J.-N., Tsai, Y.-C., Lin, C.-S., & Wu, J.-M. (2002). Intrapulmonary thrombolytic therapy in a child with acute pulmonary embolism due to primary antiphospholipid syndrome. *Acta Paediatrica Taiwanica = Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*, 43(6), 351–353.
- Kalmanti, L., & Lindhoff-Last, E. (2020). Treatment of Vascular Thrombosis in Antiphospholipid Syndrome: An Update. *Hämostaseologie*, 40(01), 031–037. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701473>
- Konishi, Y., Nishiyama, S., Saito, N., & Kinebuchi, H. (1991). [A simple and reproducible method for determination of aluminum in tissue]. *Sangyo Igaku. Japanese Journal of Industrial Health*, 33(4), 260–261. <https://doi.org/10.1539/joh1959.33.260>
- LaBerge, J. M., Kerlan, R. K., Schneider, D. B., & Gordon, R. L. (2005). Extensive peripheral, iliofemoral, and caval thrombosis in a 16-year-old girl. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR*, 16(1), 133–137. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000141335.27504.C0>
- Legault, K., Schunemann, H., Hillis, C., Yeung, C., Akl, E. A., Carrier, M., Cervera, R., Crowther, M., Dentali, F., Erkan, D., Espinosa, G., Khamashta, M., Meerpohl, J. J., Moffat, K., O'Brien, S., Pengo, V., Rand, J. H., Rodriguez Pinto, I., Thom, L., & Iorio, A. (2018). McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(8), 1656–1664. <https://doi.org/10.1111/jth.14192>
- Miyakis, S., Lockshin, M. D., Atsumi, T., Branch, D. W., Brey, R. L., Cervera, R., Derksen, R. H. W. M., De Groot, P. G., Koike, T., Meroni, P. L., Reber, G., Shoenfeld, Y., Tincani, A., Vlachoyiannopoulos, P. G., & Krilis, S. A. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(2), 295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
- Ordi-Ros, J., Sáez-Comet, L., Pérez-Conesa, M., Vidal, X., Riera-Mestre, A., Castro-Salomó, A., Cuquet-Pedragosa, J., Ortiz-Santamaria, V., Mauri-Plana, M., Solé, C., & Cortés-Hernández, J. (2019). Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Annals of Internal Medicine*, 171(10), 685. <https://doi.org/10.7326/M19-0291>
- Pengo, V., Denas, G., Zoppellaro, G., Jose, S. P., Hoxha, A., Ruffatti, A., Andreoli, L., Tincani, A., Cenci, C., Prisco, D., Fierro, T., Gresele, P., Cafolla, A., De Micheli, V., Ghirarduzzi, A., Tosetto, A., Falanga, A., Martinelli, I., Testa, S., ... Banzato, A. (2018). Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*, 132(13), 1365–1371. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333>

- Sloan, E., Wright, T., & Zuo, Y. (2021). Identifying additional risk factors for arterial and venous thrombosis among pediatric antiphospholipid antibodies carriers. *Lupus*, 30(5), 828–832. <https://doi.org/10.1177/09612033211002256>
- Tektonidou, M. G., Andreoli, L., Limper, M., Amoura, Z., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Cuadrado, M. J., Dörner, T., Ferrer-Oliveras, R., Hambly, K., Khamashta, M. A., King, J., Marchiori, F., Meroni, P. L., Mosca, M., Pengo, V., Raio, L., Ruiz-Irastorza, G., Shoenfeld, Y., ... Ward, M. M. (2019). EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(10), 1296–1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
- Zamora-Ustaran, A., Escarcega-Alarcón, R. O., Garcia-Carrasco, M., Faugier, E., Mendieta-Zeron, S., Mendoza-Pinto, C., Montiel-Jarquín, A., Muñoz-Guarneros, M., Lopez-Colombo, A., & Cervera, R. (2012). Antiphospholipid syndrome in Mexican children. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 14(5), 286–289.

4. Übergeordnete Behandlungsstrategien

Das behandelnde Lupus-Team sollte seine interdisziplinäre Arbeit der verschiedenen Professionen so strukturieren, dass eine PatientInnen-bezogene Behandlung des jSLE in den verschiedenen Krankheitsphasen nach den übergeordneten Behandlungsprinzipien erfolgen kann.

Tabelle 5: Übergeordnete Behandlungsstrategien	
Treat to Target – Umsetzung im klinischen Alltag	
1.	Die Therapie orientiert sich an den individuellen PatientInnen-Charakteristika. Das Behandlungsteam vereinbart mit den Kindern, Jugendlichen und den Familien im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung Behandlungsziele. Die Behandlungsziele sollten gemäß dem „treat to target“ Prinzip dokumentiert, regelmäßig geprüft und die Therapie-Strategie dementsprechend angepasst werden. Konsensstärke: 100%
2.	Das koordinierende Behandlungsteam* sollte Krankheitsaktivität, Therapieansprechen und Krankheitsschaden regelmäßig anhand von krankheitsspezifischen, evaluierten Messinstrumenten überprüfen und die globale ärztliche Krankheitseinschätzung regelmäßig dokumentieren. Konsensstärke: 100%
3.	Die Bewertung von Wohlbefinden, Fatigue und Schmerz (VAS) durch PatientInnen/Eltern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktionsfähigkeit sollten regelmäßig erfasst und bei den Therapieentscheidungen berücksichtigt werden. Konsensstärke: 100%
4.	Das übergeordnete Ziel ist das Erreichen der Remission. Wenn diese nicht erreicht wird, kann alternativ die cLLDAS (geringe Krankheitsaktivität) als Therapieziel akzeptiert werden. Konsensstärke: 100%
5.	Krankheitsschübe sollen verhindert werden. Die vereinbarten Therapieziele sollen erreicht und erhalten werden. Konsensstärke: 88%
6.	Für Kinder und Jugendliche mit jSLE sollte mind. 1x/Jahr ein Screening auf eine Depression und Angsterkrankung mit validierten Instrumenten (zum Beispiel PHQ-9 und GAD-7) erfolgen, und bei Bedarf (psychologisch/psychiatrisch) behandelt werden. Differentialdiagnostisch sollten Lupusaktivität und Medikamentennebenwirkungen bedacht werden. Konsensstärke: 100%
Medikamentöse Therapie	
7.	Glukokortikoide sollen orientiert an Krankheitsaktivität gezielt und nicht länger als 3 bis 6 Monate in einer täglichen Dosierung von >0,15 mg/kg, oder ≥5 mg Prednisolon-Äquivalent täglich eingesetzt werden. Konsensstärke: 100%
8.	Alle Kinder und Jugendliche mit jSLE sollen dauerhaft Hydroxychloroquin erhalten.

		Konsensstärke: 100%
Frühzeitige Diagnose und Behandlung von Komorbiditäten:		
9.	Die Nierengesundheit soll regelmäßig geprüft (siehe Tabelle 9) und die Medikation der glomerulären Nierenfunktion angepasst werden.	Konsensstärke: 100%
10.	Der Blutdruck soll bei jeder Visite gemessen und jede Hypertonie medikamentös behandelt werden.	Konsensstärke: 95%
11.	Bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE und Hyperlipidämie sollten, insbesondere beim Vorliegen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Bluthochdruck oder Adipositas, Lipid-senkende Maßnahmen durchgeführt werden (KDIGO 2023).	Konsensstärke: 100%
12.	Das Team soll Kinder, Jugendliche, Familien und alle in die Behandlung Involvierten über das Risiko von Infektionen und Warnzeichen einer potenziell lebensbedrohlichen Sepsis aufklären.	Konsensstärke: 100%

Krankheitsaktivität, Remission und Krankheitsschaden

Jedes Behandlungs-Team sollte eine strukturierte Herangehensweise entwickeln, in der definiert wird, mit welchen Instrumenten Krankheitsaktivität, Krankheitsschub, Remission, niedrige Krankheitsaktivität (cLLDAS) und Krankheitsschaden regelmäßig erfasst und kontrolliert werden. Dies umfasst die Kategorisierung der Krankheitsschwere in mild, moderat und schwer ebenso wie die Definition von Remission und Krankheitsaktivität. Wir schließen uns PReS in der Definition der Remission an und empfehlen daher die Verwendung des SLEDAI-2K unter Kenntnis seiner Schwächen bei der Interpretation in der Umsetzung im klinischen Alltag (siehe Kapitel 2.2). Die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt auf einer VAS von 0-3 sollte immer Teil der regelmäßigen Evaluation sein. Der Krankheitsschaden sollte mit dem SDI einmal im Jahr eruiert werden. Medikamentennebenwirkungen und die kumulierte Glukokortikoiddosis sollten erfasst werden.

Subjektive Parameter

Die systematische Erfassung der PatientInnen-Perspektive ist ein wichtiges Element der T2T-Strategie. Die subjektive Einschätzung von Wohlbefinden, Fatigue und Schmerz auf einer VAS von 0-10 soll Teil der regelmäßigen Evaluation sein. Gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte mit dem PedsQoL oder dem DISABKIDS zumindest einmal im Jahr erfasst werden, ebenso die körperliche Funktionsfähigkeit mit dem CHAQ.

Psychische Komorbiditäten

Depressionen und Ängste sollen standardisiert erfasst werden, zum Beispiel mit dem PHQ-9 und GAD-7.

Prävention von Komorbiditäten

Komorbiditäten sollen verhindert werden. Das behandelnde Team sollte Komorbiditäten standardisiert erfassen, um diese frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Die Diagnose und die Behandlung einer **Hypertonie** ist auch bei nierengesunden jSLE PatientInnen essentiell (s. Empfehlung 15h, Kapitel Nephrologie).

Das Monitoring der Lipide ist aufgrund der deutlich erhöhte kardivaskulären Risikos der jSLE PatientInnen unabdingbar. Bei **persistierender Hyperlipidämie**, die trotz Lebensstil-Intervention refraktär ist und/oder bei einer Hyperlipidämie und persistierender Proteinurie ist eine Lipid-senkende Behandlung erforderlich. Diese sollte sich an der AWMF Leitlinie Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen 027-068 orientieren, welche in Kürze veröffentlicht wird.

Die **Aufklärung über das Infektionsrisiko** (s. Kapitel 5) muss ebenfalls fester Bestandteil der Behandlung sein.

Tabelle 6: Prävention von Komorbiditäten		
	Indikation	Intervention/Medikation
Regelmäßige Kontrollen	Alle Patienten	Krankheitsschwere orientierte klinische Kontrollen
Sonnenschutz	Alle Patienten lebenslang	Meiden von Sonnenexposition und Applikation von Sonnencreme
Hydroxychloroquin	Alle Patienten ohne Kontraindikationen	5 mg/kg KG, max. 400 mg/Tag
Prävention von Komorbiditäten		
Blutdruck-Management Regelmäßiges Monitoring	Arterielle Hypertonie und/oder Proteinurie (>0,5 g/g Kreatinin)	ACE-Hemmer, ATII-Rezeptorantagonisten, max. verträgliche/zulässige Dosis
Lipidmetabolismus Regelmäßiges Monitoring	Persistierende Hyperlipidämie, refraktär trotz Lebensstil-Intervention und/oder Hyperlipidämie und persistierender Proteinurie: Lipid-senkende Behandlung	AWMF Leitlinie Hyperlipidämie bei Kindern und Jugendlichen 027-068
Knochengesundheit	Alle Patienten lebenslang	Schulung: Bewegung; Vitamin D und Calcium Monitoring und Substitution

Kardiovaskuläre Gesundheit	Alle Patienten lebenslang	Schulung: Gewicht, Mediterrane Ernährung, Bewegung
Nikotinkarenz	Alle Patienten lebenslang	altersentsprechende Aufklärung
Kontrazeption	Mädchen im gebärfähigen Alter	Aufklärung geplante Schwangerschaft, Kontrazeption
Antikoagulation		
Impfungen	Alle Patienten lebenslang	STIKO Empfehlungen
Adhärenz	Alle Patienten und Eltern	Medikamentenspiegel, offene Kommunikation

Team-Struktur

Die interdisziplinäre Arbeit muss so strukturiert sein, dass ein PatientInnen-bezogener Austausch der verschiedenen Professionen gewährleistet ist. Regelmäßiges Monitoring muss je nach Klinik gewährleistet sein. Für die Gespräche mit den Kindern, Jugendlichen und ihren Eltern, in denen die Zielvereinbarungen und Behandlungsplanung im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung geführt werden, muss angemessen Zeit und Raum zur Verfügung stehen.

5. Infektionen

Infektionen sind einer der führenden Gründe für Krankenhausbehandlungen, Morbidität und insbesondere Mortalität beim jSLE (Groot N et al. 2019, Al-Mayouf et al, 2001). Deutlich erhöhte CRP-Werte sind auch bei aktivem SLE ungewöhnlich (auch wenn sie bei Lupus-Arthritis und -Serositis vorkommen) und sind ein Warnhinweis für bakterielle Infektionen. Die beim SLE typischerweise erhöhte Typ-I-Interferon-Aktivität wirkt hemmend auf die CRP-Produktion (Enocsson et al., 2020). Unter Immunsuppression können zudem klassische Marker der Entzündung wie CRP aber auch später oder nicht ansprechen und so zu Fehldiagnosen führen (Enocsson et al., 2021).

Dabei korrelieren Infektionen eindeutig mit dem Risiko von körperlichen Langzeitschäden. Neben klassischen Infektionen der Haut, der Harnwege und Lungenentzündungen (Sari et al. 2021), sind insbesondere opportunistische Infektionen häufig und hängen neben der immunsuppressiven Therapie mit der Beeinträchtigung der zellulären und humoralen Immunfunktionen bei jSLE-PatientInnen zusammen. Die Sepsis hat ein hohes Mortalitätsrisiko (Chen et al., 2021) und stellt die häufigste Todesursache bei jSLE dar (Sakamoto et al., 2023). Bei ambulant erworbener Infektion werden unter den grampositiven Erregern am häufigsten Staph. aureus und bei gramnegativen Erregern E. coli gefunden. Unter den Viruserkrankungen stechen Varicella zoster- und Cytomegalievirusreaktivierungen hervor.

Die Therapie mit insbesondere hohen Dosen von Glukokortikoiden ist ein unabhängiger Prädiktor sowohl für Mortalität als auch für Bakteriämie und Pneumonien, die einer stationären Behandlung bedürfen. Eine prospektive Studie bei 259 meist jungen Erwachsenen mit SLE zeigte betreffend schwerer Infektionen einen präventiven Effekt (um bis zu 80%) durch den Einsatz von Hydroxychloroquin und durch niedrige GC-Dosen mit Prednisolon <7,5mg/Tag (Prata et al., 2021). Des Weiteren geht eine Therapie mit insbesondere zytotoxischen Medikamenten wie CYC mit einem deutlich erhöhten Risiko für bakterielle und opportunistische Infektionen einher. Auch Mycophenolat, B-Zell-depletierende Medikamente und JAK-Inhibitoren erhöhen das Risiko für Infektionen. Einige Studien zeigen auch eine positive Korrelation von Infektionen mit der aktuellen Krankheitsaktivität (z.B. LN, Hypokomplementämie) und chronischen Krankheitsschäden (Sari et al. 2021, Torrente-Segarra et al., 2020, Costa-Reis et al., 2013, Rao et al., 2023). In ca. 5% der SLE-PatientInnen kann mittels Howell-Jolly-Körperchen im Blut eine funktionelle Asplenie nachgewiesen werden (Lenti et al, 2022).

Empfehlung 10a

Konsensstärke: 100%

PatientInnen mit jSLE und deren Familien sollten über das erhöhte Risiko und die Symptome von schweren Infektionen aufgeklärt werden. Primärbehandler (Kinderärzte/Hausärzte) und Sekundärbehandler (in Zentren) sollten das erhöhte Risiko ebenfalls kennen und im Zweifel großzügig eine antiinfektiöse Therapie einleiten.

Empfehlung 10b

Konsensstärke: 100%

Das Risiko einer Sepsis ist bei PatientInnen mit jSLE erhöht. Bei begründetem Verdacht soll frühzeitig eine kalkulierte antibiotische Therapie eingeleitet werden.

Empfehlung 10c

Konsensstärke: 100%

Das Risiko für atypische und opportunistische Infektionen ist bei PatientInnen mit jSLE erhöht. Bei begründetem Verdacht soll eine Diagnosesicherung mit entsprechender Therapie stattfinden, die ggf. eine antivirale und antimykotische Komponente beinhaltet.

Literatur Infektionen

- Al-Mayouf, S. M., Al-Jumaah, S., Bahabri, S., & Al-Eid, W. (2001). Infections associated with juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 19(6), 748–750.
- Chen, H.-H., Chen, H.-M., Chen, Y.-M., Chen, Y.-H., Lin, C.-H., & Chao, W.-C. (2021). Impact of systemic lupus erythematosus on the 5-year survival of critically ill septic patients. *Arthritis Research & Therapy*, 23(1), 264. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02649-x>
- Costa-Reis, P., Nativ, S., Isgro, J., Rodrigues, T., Yildirim-Toruner, C., Starr, A., Saiman, L., Imundo, L., & Eichenfield, A. (2013). Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 149(3), 442–449. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.08.009>
- Enocsson, H., Karlsson, J., Li, H.-Y., Wu, Y., Kushner, I., Wetterö, J., & Sjöwall, C. (2021). The Complex Role of C-Reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Medicine*, 10(24), 5837. <https://doi.org/10.3390/jcm10245837>
- Groot, N., Shaikhani, D., Teng, Y. K. O., De Leeuw, K., Bijl, M., Dolhain, R. J. E. M., Zirkzee, E., Fritsch-Stork, R., Bultink, I. E. M., & Kamphuis, S. (2019). Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 71(2), 290–301. <https://doi.org/10.1002/art.40697>
- Lenti, M. V., Luu, S., Carsetti, R., Osier, F., Ogwang, R., Nnodu, O. E., Wiedermann, U., Spencer, J., Locatelli, F., Corazza, G. R., & Di Sabatino, A. (2022). Asplenia and spleen hypofunction. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), 71. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00399-x>
- Prata, A. R., Luís, M., Assunção, H., da Silva, J. A. P., & Inês, L. S. (2022). Antimalarial treatment and minimizing prednisolone are associated with lower risk of infection in SLE: A 24-month prospective cohort study. *Clinical Rheumatology*, 41(4), 1069–1078. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05988-x>
- Rao, M., & Mikdashi, J. (2023). A Framework to Overcome Challenges in the Management of Infections in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, Volume 15, 125–137. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S295036>
- Sakamoto, A. P., Silva, C. A., Pita, A. C., Trindade, V. C., Islabao, A. G., Fiorot, F. J., Lopes, S. R., Pereira, R. M., Saad-Magalhaes, C., Russo, G. C., Len, C. A., Prado, R. do, Campos, L. M., Aikawa, N. E., Appenzeller, S., Ferriani, V. P., Silva, M. F., Felix, M., Fonseca, A. R., ... Terreri, M. T. (2023). Risk factors for mortality in 1528 Brazilian childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*, 32(6), 781–790. <https://doi.org/10.1177/09612033231170515>
- Sari, M. K., Satria, C. D., & Arguni, E. (2021). Predictors of Infection in Children with Systemic Lupus Erythematosus: A Single Center Study in Indonesia. *Global Pediatric Health*, 8, 2333794X211005609. <https://doi.org/10.1177/2333794X211005609>
- Torrente-Segarra, V., Salman-Monte, T. C., Rúa-Figueroa, Í., Del Campo, V., López-Longo, F. J., Galindo-Izquierdo, M., Calvo-Alén, J., Olivé-Marqués, A., Mouriño-Rodríguez, C., Horcada, L., Bohórquez, C., Montilla, C., Salgado, E., Díez-Álvarez, E., Blanco, R., Andreu, J. L., Fernández-Berrizbeitia, O., Expósito, L., Gantes, M., ... RELESSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology (SER) and the Study Group of Systemic Autoimmune Diseases of the SER (EAS-SER). (2020). Associated factors to serious infections in a large cohort

of juvenile-onset systemic lupus erythematosus from Lupus Registry (RELESSER). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(4), 657–662. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.05.016>

6. Medikamente

Die Therapie erfolgt nach übergeordneten Behandlungsstrategien (**Tabelle 5**).

Die Empfehlungen basieren auf den **SHARE** Empfehlungen von 2017 (Groot, et al., 2017; Smith, et al., 2023b; Trindade et al., 2021). Für den renalen SLE stellen die KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Empfehlungen für glomeruläre Erkrankungen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024a), die Grundlage dar. Da zu wenige kontrollierte Daten für Kinder und Jugendliche mit jSLE vorliegen, die evidenzbasierte Empfehlungen ermöglichen, wurden auch die EULAR-Empfehlungen für Erwachsene und deren Updates (Fanouriakis et al., 2024b, 2024a) berücksichtigt.

Übergeordnetes Behandlungsziel ist das Erreichen der Remission. Wenn diese nicht erreicht werden kann, ist die cLLDAS (low lupus disease activity (Smith et al., 2023 b) ein alternatives Therapieziel. Zentral ist die Vereinbarung von Behandlungszielen, die dokumentiert und regelmäßig überprüft werden. Behandlungsziele umfassen sowohl somatische Kriterien als auch subjektive Kriterien der Kinder, Jugendlichen und ihrer Familien. Mit den Kindern, Jugendlichen und den Eltern müssen im Rahmen der Zielvereinbarungen nicht nur die primären somatischen Ziele besprochen werden, sondern auch die Therapiestrategien, mit denen sie erreicht werden sollen. Die gemeinsame Behandlungsplanung im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung basiert auf den individuellen -Charakteristika der betroffenen Kindern und Jugendlichen und sollte auch mit diesen besprochen werden (Smith, et al., 2023b).

Patientinnen und PatientInnen, deren definiertes Therapieziel nicht innerhalb eines bestimmten Zeitfensters erreicht wurde, sollten ggf. frühzeitiger in der Spezialambulanz wieder einbestellt werden.

Literatur Medikamente:

- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M., Houssiau, F., Jayne, D., Kouloumas, M., Kuhn, A., Larsen, J. L., Lerstrøm, K., Moroni, G., Mosca, M., Schneider, M., ... Boumpas, D. T. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(6), 736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Andersen, J., Aringer, M., Arnaud, L., Bae, S.-C., Boletis, J., Bruce, I. N., Cervera, R., Doria, A., Dörner, T., Furie, R. A., Gladman, D. D., Houssiau, F. A., Inês, L. S., Jayne, D., Kouloumas, M., Kovács, L., Mok, C. C., ... Boumpas, D. T. (2024). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(1), 15–29. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224762>
- Groot, N., de Graeff, N., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Brogan, P., Dolezalova, P., Feldman, B., Kone-Paut, I., Lahdenne, P., Marks, S. D., McCann, L., Ozen, S., Pilkington, C., Ravelli, A., Royen-Kerkhof, A. V., Uziel, Y., Vastert, B., Wulffraat, N., Kamphuis, S., & Beresford, M. W. (2017). European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 76(11), 1788–1796. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210960>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, 100(4S), S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney International*, 105(1S), S1–S69. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.002>
- Smith, E. M. D., Aggarwal, A., Ainsworth, J., Al-Abadi, E., Avcin, T., Bortey, L., Burnham, J., Ciurtin, C., Hedrich, C. M., Kamphuis, S., Levy, D. M., Lewandowski, L. B., Maxwell, N., Morand, E. F., Ozen, S., Pain, C. E., Ravelli, A., Saad Magalhaes, C., Pilkington, C. A., ... cSLE T2T International Task Force. (2023). Towards development of treat to target (T2T) in childhood-onset systemic lupus erythematosus: PRoS-endorsed overarching principles and points-to-consider from an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(6), 788–798. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223328>

Trindade, V. C., Carneiro-Sampaio, M., Bonfa, E., & Silva, C. A. (2021). An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs*, 23(4), 331–347. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00457-z>

6.1 Hydroxychloroquin

Empfehlung 11a

Konsensstärke: 95%

Hydroxychloroquin (HCQ) soll als wichtiger Immunmodulator stets in der SLE-Therapie eingesetzt werden.

Hydroxychloroquin (HCQ) ist eines der wichtigsten und lang einsetzbaren Medikamente beim SLE. Die Substanz hat einen protektiven Effekt auf die Schubfrequenz und Organschädigung, es verringert die Krankheitsschwere und die Mortalität (Fanouriakis et al., 2019; James et al., 2007). Zusätzlich reduziert HCQ den Glukokortikoidbedarf (Meinão et al., 1996). Prinzipiell wird HCQ auch beim jSLE als Dauertherapie eingesetzt. In Kombination mit Mycophenolat Mofetil (MMF) wird die Aktivität der LN besser kontrolliert (Kasitanon et al., 2006). Das kardiovaskuläre Risiko, der Glukosestoffwechsel, die Infektionsrate und das Osteoporoserisiko bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE wird durch HCQ-Therapie verbessert (Ponticelli & Moroni, 2017). Das Schwangerschafts-Outcome wird verbessert (geringere Prävalenz eines intrauterinen AV-Blocks).

Die Einnahme von HCQ kann mit Kopfschmerzen (>0,1%), Depressionen und Psychosen (<0,1%) und einer Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen (<0,1%) vergesellschaftet sein.

Empfehlung 11b

Konsensstärke: 100%

Nach Beginn einer Therapie mit Hydroxychloroquin (≤ 5 mg/kg KG) soll innerhalb von 6 Monaten eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Ein Retinopathie-Screening sollte nach 5 Jahren und dann in jährlichen Abständen erfolgen.

Die langfristige Einnahme von HCQ in einer Dosierung >5mg/kg Kg erhöht bei Erwachsenen das Risiko für das Auftreten einer Retinopathie, dies gilt auch für PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60%) (Melles & Marmor, 2014). Zusätzliche Risikofaktoren sind vorbestehende Netzhautschäden, und eine Therapie mit Chloroquin statt mit HCQ (Kommission Pharmakotherapie der DGRh et al., 2020).

Wir schließen uns den Empfehlungen der DGRh an, ein Retinopathie-Screening bei Risikofaktoren von Beginn an jährlich, ansonsten beginnend nach 5 Jahren Therapie jährlich durchzuführen (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)).

Literatur Hydroxychloroquin

Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M., Houssiau, F., Jayne, D., Kouloumas, M., Kuhn, A., Larsen, J. L., Lerstrom, K., Moroni, G., Mosca, M., Schneider, M., ... Boumpas, D. T. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 78(6), 736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>

James, J., Kim-Howard, X., Bruner, B., Jonsson, M., McClain, M., Arbuckle, M., Walker, C., Dennis, G., Merrill, J., & Harley, J. (2007). Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 16(6), 401–409. <https://doi.org/10.1177/0961203307078579>

- Kasitanon, N., Fine, D. M., Haas, M., Magder, L. S., & Petri, M. (2006). Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*, 15(6), 366–370. <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2313oa>
- Kommission Pharmakotherapie der DGRh, Fiehn, C., Ness, T., Weseloh, C., Specker, C., Hadjiski, D., Detert, J., & Krüger, K. (2020). Sicherheitsmanagement der Therapie mit Antimalariamitteln in der Rheumatologie. Interdisziplinäre Empfehlungen auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 79(2), 186–194. <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00751-0>
- Meinão, I. M., Sato, E. I., Andrade, L. E., Ferraz, M. B., & Atrá, E. (1996). Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 5(3), 237–241. <https://doi.org/10.1177/096120339600500313>
- Melles, R. B., & Marmor, M. F. (2014). The Risk of Toxic Retinopathy in Patients on Long-term Hydroxychloroquine Therapy. *JAMA Ophthalmology*, 132(12), 1453. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.3459>
- Ponticelli, C., & Moroni, G. (2017). Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opinion on Drug Safety*, 16(3), 411–419. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1269168>

6.2 Glukokortikoide

Empfehlung 12a

Konsensstärke: 100%

Der Einsatz von Glukokortikoiden (GC) sollte beim pädiatrischen SLE im Rahmen eines T2T-Konzeptes erfolgen und die jeweils niedrigstmögliche Dosis gegeben werden. Ein systematisches Monitoring bei GC-Therapie sollte erfolgen zum Beispiel mit Qualitätsindikatoren (Tabelle 6).

Therapeutisches Ziel soll es sein, bei niedriger Krankheitsaktivität oder Remission die GC $\leq 0,15$ mg/kg KG pro Tag (max. ≤ 5 mg/Tag) Prednison Äquivalent zu dosieren. Dabei sollte die klinische und serologische Krankheitsaktivität berücksichtigt werden. Wenn die GC-Reduktion nicht möglich ist, soll die DMARD-Therapie optimiert werden.

Anmerkung: Die Konsensusgruppe hat sich entschieden, den aktuellen Empfehlungen der EULAR eines low-dose Prednison Äquivalents von ≤ 5 mg/Tag Prednison unter Berücksichtigung von klinischer und serologischer Krankheitsaktivität zu folgen. Gleichzeitig wird die Konsensus Entscheidung von PReS 2023 in die Definition von cLLDAS von $0,15$ mg/kg KG pro Tag als anzustrebende minimale Dosis aufgenommen, allerdings unter Reduktion der absoluten maximalen Tagesdosis von $7,5$ mg auf 5 mg.

Nach dem Konsensus-Treffen wurde von PReS die Remission des jSLE mit einer anzustrebenden Minimaldosis von $0,1$ mg/kgKG proTag Prednisolon bzw. ≤ 5 mg Prednisolon pro Tag (. Smith et al., 2024b) publiziert. Diese Empfehlung entspricht auch der der Glukokortikoid-Arbeitsgruppe dieser Leitlinie. Ebenso wie bei PReS wurde die Empfehlung intensiv diskutiert und die Konsensentscheidung war, eine Minimaldosis von $0,15$ mg kg/KG zu empfehlen. Wir gehen mit der PReS taskforce konform, dass eine möglichst niedrige Prednisondosis angestrebt werden soll, wobei eine tolerable niedrigste Glukokortikoiddosis bisher nicht klar definiert werden kann (Smith, et al., 2023b). Somit ist die empfohlene anzustrebende Prednisolonäquivalent Dosis in dieser Leitlinie für die Remission und die akzeptierte niedrige Krankheitsaktivität (cLLDAS) gleich.

Anders als für die Lupusnephritis gibt es ebenfalls noch keine internationalen Empfehlungen für die optimale Glukokortikoiddosis und -reduktion bei nicht-renalen jSLE-Manifestationen (Chalhoub et al., 2022). Der dort entwickelte Algorithmus der Steroidreduktion soll die Basis einer standardisierten Reduktion bei klinischen Studien werden. Gleichzeitig kann er bereits in der dort vorgeschlagenen Form ein Leitfaden im klinischen Alltag sein. Eine web-basierte Version soll entwickelt werden.

Die EULAR empfiehlt aktuell als Konsensentscheidung minimal ≤ 5 mg/Tag (Fanouriakis et al., 2024). bei langsamem Ausschleichen der Glukokortikoide unter strukturiertem Monitoring. Entscheidend ist, dass die Kontrolle der Krankheitsaktivität langfristig primär durch eine Optimierung der DMARD-Therapie oder durch Biologika erreicht werden soll.

Die Ergebnisse von sog. *Glukokortikoid-withdrawal*-Studien sind heterogen, wichtige Variablen scheinen der Zeitpunkt der Glukokortikoid-Reduktion im Krankheitsverlauf, das Erreichen einer serologischen Inaktivität und die Art der Organbeteiligung im Rahmen des SLE zu sein. In einer Metaanalyse von 738 erwachsenen SLE-PatientInnen war das Absetzen von Glukokortikoiden mit

einem erhöhten Risiko für Krankheitsschübe assoziiert, aber nicht für schwere Manifestationen dieser Rezidive. Hingegen war die GC-Reduktion mit einem etwas niedrigeren Krankheitsschaden vergesellschaftet (RR 0.64 95[CI 0.38, 1.09]) (Ji et al., 2021). Eine französische monozentrische randomisierte *open label* Studie mit 124 SLE-PatientInnen in Remission zeigte, dass ein abruptes Absetzen von Glukokortikoiden, begonnen frühestens ein Jahr nach Remissionserzielung, verglichen mit einer fortgeführten Erhaltungstherapie mit 5 mg Prednison mit einem signifikant höherem Risiko für Rezidive einhergeht, jedoch nicht mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen in einem Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten (Mathian et al., 2020). Hingegen zeigte sich, dass nach einer längeren Phase von mindestens 2 Jahren kompletter Remission bei konstanter Therapie mit 5mg/Tag Prednisolon eine langsame Glukokortikoidreduktion bei SLE-PatientInnen nicht mit einem generell höheren Risiko für Rezidive verbunden war, wobei sich als Subgruppe mit erhöhtem Rezidivrisiko PatientInnen mit klinisch silentem aber serologisch aktivem SLE bzw. mit renalem SLE (Fasano et al., 2021) identifizieren ließ. Eine vergleichbare *withdrawal*-Studie nach mindestens 2 Jahren kompletter Remission bei konstanter Therapie mit 5mg/Tag Prednisolon zeigte bei einer graduellen Glukokortikoidreduktion über 7 Wochen im Vergleich zu einer Erhaltungstherapie mit 5mg bei 204 PatientInnen (102/Gruppe, *matched pairs*) über einen Beobachtungszeitraum von 12 und 24 Monaten keine höhere Rezidivrate in der Gruppe ohne Glukokortikoide bei zudem niedrigerem Organschaden (Tselios et al., 2021). Bei erwachsenen SLE-PatientInnen liegen Rezidivraten in Therapiereduktionsphasen bei ca. 25% bis 40% (Floris et al., 2022).

Die kumulative GC-Dosis ist neben männlichem Geschlecht, niedriger Ausgangsgröße bei Diagnosestellung und niedrigem Gewicht bei Erreichen der Endgröße ein unabhängiger Risikofaktor für eine niedrige Endgröße bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE (Jongvilaikasem & Rianthavorn, 2021). Im Vergleich zu einer Erwachsenenkohorte hatten Kinder und Jugendliche mit jSLE ein höheres Risiko für *steroid-related damage*, unabhängig von der Krankheitsdauer (Heshin-Bekenstein et al., 2019). Bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE zeigte eine retrospektive Studie mit 473 PatientInnen neben anderen Faktoren (z.B. PatientInnen-Charakteristika wie Ethnizität, frühe Diagnose, lebensbedrohliche Organmanifestation) GC-Dosis und CYC als Prädiktor für Damage, während Hydroxychloroquin protektiv war (Lim et al., 2017). GC-Dosen >7.5mg waren in einer retrospektiven Kohortenanalyse von 1472 Kindern und Jugendlichen mit jSLE mit einem signifikant höheren Risiko für avaskuläre Nekrosen als Glukokortikoid-induziertem Schaden assoziiert. Hydroxychloroquin hingegen hatte einen protektiven Effekt (Tsai et al., 2020).

Glukokortikoide wirken dosisabhängig sowohl anti-inflammatorisch als auch immunsuppressiv. Die Hauptwirkungen der GC entstehen durch die Expressionskontrolle verschiedener Gene (z.B. für Zytokine). Diese Effekte der anti-inflammatorischen und immunsupprimierenden Wirkungen werden über differentielle Regulation von verschiedenen Genen verursacht. Dabei werden z.B. in Monozyten Phagozytose und Motilität induziert, während Adhäsion, Apoptose und oxidativer Burst vermindert sind (Ehrchen et al., 2007). Im Hochdosisbereich (>2mg/kg KG pro Tag bzw. ≥250-300mg/Tag) und insbesondere bei der intravenösen Methylprednisolon-Therapie, treten additive Effekte hinzu, wie z.B. direkte Rezeptor-vermittelte Effekte, Apoptose und sog. physiochemische Interaktionen mit Zellmembranen sowie immunmetabolische Effekte (Auger et al., 2024; Deng et al., 2019; Pan et al., 2023).

Zusammenfassend sollte eine längerfristige Glukokortikoidgabe Risikosubgruppen vorbehalten bleiben und durch Optimierung der Therapie vermieden werden. Glukokortikoidgaben und -dosierungen sollen stets longitudinal überwacht werden (Deng et al., 2019). Bei einer Glukokortikoiddosis ≤0,10 mg/kg oder ≤5 mg PrednisolonÄquivalent ist unter Berücksichtigung der

klinischen und serologischen Krankheitsaktivität, des initialen Organbefalls und der bisherigen Gesamtdauer der Therapie eine langsame Glukokortikoid-Reduktion gegenüber einer längerfristigen Erhaltungstherapie über 2 bis 3 Jahre individuell abzuwägen. Eine Metaanalyse an über 1800 erwachsenen PatientInnen zeigte keine erhöhte Rezidivrate bei einer langsamen Steroidreduktion in Schritten von 1 mg, erzielte jedoch eine Verminderung des Krankheitsschadens (Katsumata et al., 2024).

Für die Subgruppe der Kinder mit Lupus Nephritis Klasse III oder IV sind GC anfangs Bestandteil der Erhaltungstherapie. Im Rahmen dieser Leitlinie wird empfohlen, dass in Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und – schaden nach 3 Jahren bei Lupus Nephritis Klasse III oder IV eine Steroidreduktion geprüft werden kann mit dem Ziel, die GC ganz abzusetzen. Individuelle Therapie-Entscheidungen sollten gemeinsam mit den betroffenen Kindern, Jugendlichen und ihren Familien getroffen werden.

Empfehlung 12b

Konsensstärke: 80%

Bei akuten schweren jSLE-Manifestationen sollte frühzeitig eine Methylprednisolon Pulstherapie (10-30 mg/kg KG i.v., Maximaldosis 1g über 3-5 Tage) eingesetzt werden.

Siehe auch unter „Medikamente für die schwere Organmanifestation“ Empfehlung 14b.

Für die Therapie der schweren Organmanifestationen kommen außer einer Methylprednisolon-Pulstherapie auch die Therapeutika unter „Medikamente für schwere Organmanifestationen“ in Betracht. Vor Einsatz einer dieser Therapeutika soll das erhöhte Risiko für eine Infektion (bzw. eine aktive Infektion) berücksichtigt werden.

Tabelle 7: Qualitätsindikatoren für das Monitoring von Glukokortikoiden (GC) beim jSLE

1.	Wenn bei einem Kind oder Jugendlichen mit jSLE dauerhaft die akzeptable GC-Dosis nicht erreicht werden kann, dann sollte die Behandlung um ein immunmodulierendes Medikament (DMARD)/Biologikum ergänzt oder dessen Dosis erhöht werden.
2.	Wenn ein Patient mit jSLE längerfristig systemische GC erhält, sollte er bei Hinweisen auf eine reduzierte Knochengesundheit (z.B. chronische Skelettschmerzen, Abnahme der Körperlänge als Ausdruck von Wirbelkörpersinterungen oder Frakturen) eine seitliche Röntgenaufnahme der Wirbelsäule erhalten; Liegen Veränderungen an den Wirbelkörpern vor (Sinterungen, Keilwirbel, Fischwirbel), sollte eine Bestimmung der Knochenflächendichte an der Lendenwirbelsäule per DXA durchgeführt werden. Nach Erreichen der endgültigen Körperhöhe sollten Kinder und Jugendliche, die längerfristige GC erhalten haben, eine Bestimmung der Knochenflächendichte per DXA erhalten. Die Untersuchung der Knochenflächendichte per DXA soll durch einen in der pädiatrischen Osteologie erfahrenen Kinder- und Jugendmediziner mit einem für Kinder spezialisierten DXA-Gerät erfolgen, da alters- und größenkorrelierte Referenzwerte verwendet werden müssen.

3.	Wenn ein Patient mit jSLE >3 Monate systemische GC bekommt, sollte eine Vitamin D-Supplementation begonnen werden. Eine Calciumsupplementation sollte gemäß dem altersentsprechenden täglichen Bedarf erfolgen.
4.	Ein Patient mit jSLE, der GC einnimmt, sollte jährlich eine augenärztliche Kontrolle erhalten.
5.	Ein Patient mit jSLE, der GC erhält sollte über die GC-Nebenwirkungen aufgeklärt werden und sowohl eine Ernährungsberatung als auch eine Sportberatung erhalten.

Modifiziert nach Deng et al., 2019

Literatur Glukokortikoide:

- Auger, J.-P., Zimmermann, M., Faas, M., Stifel, U., Chambers, D., Krishnacoumar, B., Taudte, R. V., Grund, C., Erdmann, G., Scholtyssek, C., Uderhardt, S., Ben Brahim, O., Pascual Maté, M., Stoll, C., Böttcher, M., Palumbo-Zerr, K., Mangan, M. S. J., Dzamukova, M., Kieler, M., ... Krönke, G. (2024). Metabolic rewiring promotes anti-inflammatory effects of glucocorticoids. *Nature*, 629(8010), 184–192. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07282-7>
- Buttgereit, F., da Silva, J. A., Boers, M., Burmester, G. R., Cutolo, M., Jacobs, J., Kirwan, J., Kohler, L., Van Riel, P., Vischer, T., & Bijlsma, J. W. (2002). Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: Current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*, 61(8), 718–722. <https://doi.org/10.1136/ard.61.8.718>
- Chalhoub, N. E., Wenderfer, S. E., Levy, D. M., Rouster-Stevens, K., Aggarwal, A., Savani, S. I., Ruth, N. M., Arkachaisri, T., Qiu, T., Merritt, A., Onel, K., Goilav, B., Khubchandani, R. P., Deng, J., Fonseca, A. R., Ardoin, S. P., Ciurtin, C., Kasapcopur, O., Jelusic, M., ... the Pediatric Rheumatology European Society Lupus Working, P. (2022). International Consensus for the Dosing of Corticosteroids in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus With Proliferative Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*, 74(2), 263–273. <https://doi.org/10.1002/art.41930>
- Deng, J., Chalhoub, N. E., Sherwin, C. M., Li, C., & Brunner, H. I. (2019). Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 49(2), 251–259. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.03.010>
- Ehrchen, J., Steinmüller, L., Barczyk, K., Tenbrock, K., Nacken, W., Eisenacher, M., Nordhues, U., Sorg, C., Sunderkötter, C., & Roth, J. (2007). Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. *Blood*, 109(3), 1265–1274. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-001115>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Andersen, J., Aringer, M., Arnaud, L., Bae, S.-C., Boletis, J., Bruce, I. N., Cervera, R., Doria, A., Dörner, T., Furie, R. A., Gladman, D. D., Houssiau, F. A., Inês, L. S., Jayne, D., Kouloumas, M., Kovács, L., Mok, C. C., ... Boumpas, D. T. (2024). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(1), 15–29. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224762>
- Fasano, S., Coscia, M. A., Pierro, L., & Ciccia, F. (2021). Which patients with systemic lupus erythematosus in remission can withdraw low dose steroids? Results from a single inception cohort study. *Lupus*, 30(6), 991–997. <https://doi.org/10.1177/09612033211002269>
- Floris, A., Chessa, E., Sebastiani, G. D., Prevete, I., Iannone, F., Coladonato, L., Govoni, M., Bortoluzzi, A., Mosca, M., Tani, C., Doria, A., Iaccarino, L., Franceschini, F., Fredi, M., Conti, F., Spinelli, F. R., Bellisai, F., D'Alessandro, R., Zanetti, A., ... study group on Early SLE of the Italian Society of Rheumatology (SIR). (2022). Glucocorticoid tapering and associated outcome in patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus: The real-world GULP prospective observational study. *RMD Open*, 8(2), e002701. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002701>
- Heshin-Bekenstein, M., Trupin, L., Yelin, E., von Scheven, E., Yazdany, J., & Lawson, E. F. (2019). Longitudinal disease- and steroid-related damage among adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 49(2), 267–272. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.05.010>
- Ji, L., Xie, W., & Zhang, Z. (2021). Low-dose glucocorticoids should be withdrawn or continued in systemic lupus erythematosus? A systematic review and meta-analysis on risk of flare and damage accrual. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(12), 5517–5526. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab149>
- Jongvilaiksem, P., & Rianthavorn, P. (2021). Longitudinal growth patterns and final height in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Eur J Pediatr*, 180(5), 1431–1441. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03910-2>
- Katsumata, Y., Inoue, E., Harigai, M., Cho, J., Louthrenoo, W., Hoi, A., Golder, V., Lau, C. S., Lateef, A., Chen, Y.-H., Luo, S.-F., Wu, Y.-J. J., Hamijoyo, L., Li, Z., Sockalingam, S., Navarra, S., Zamora, L., Hao, Y., Zhang, Z., ... Asia-Pacific Lupus Collaboration. (2024). Risk of flare and damage accrual after tapering glucocorticoids in modified serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus: A multinational observational cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(8), 998–1005. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225369>
- Lim, L. S. H., Pullenayegum, E., Lim, L., Gladman, D., Feldman, B., & Silverman, E. (2017). From Childhood to Adulthood: The Trajectory of Damage in Patients With Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 69(11), 1627–1635. <https://doi.org/10.1002/acr.23199>

- Mathian, A., Pha, M., Haroche, J., Cohen-Aubart, F., Hié, M., Pineton de Chambrun, M., Boutin, T. H. D., Miyara, M., Gorochoy, G., Yssel, H., Cherin, P., Devilliers, H., & Amoura, Z. (2020). Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: A randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(3), 339–346. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216303>
- Pan, L., Liu, J., Liu, C., Guo, L., Punaro, M., & Yang, S. (2023). Childhood-onset systemic lupus erythematosus: Characteristics and the prospect of glucocorticoid pulse therapy. *Frontiers in Immunology*, 14, 1128754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128754>
- Smith, E. M. D., Aggarwal, A., Ainsworth, J., Al-Abadi, E., Avcin, T., Bortey, L., Burnham, J., Ciurtin, C., Hedrich, C. M., Kamphuis, S., Lambert, L., Levy, D. M., Lewandowski, L., Maxwell, N., Morand, E., Özen, S., Pain, C. E., Ravelli, A., Saad Magalhaes, C., ... International cSLE T2T Task Force. (2024). Defining remission in childhood-onset lupus: PReS-endorsed consensus definitions by an international task force. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 263, 110214. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.110214>
- Tsai, H. L., Chang, J. W., Lu, J. H., & Liu, C. S. (2020). Epidemiology and risk factors for avascular necrosis in childhood systemic lupus erythematosus in a Taiwanese population. *Sci Rep*, 10(1), 15563. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71923-w>
- Tselios, K., Gladman, D. D., Su, J., & Urowitz, M. B. (2021). Gradual Glucocorticosteroid Withdrawal Is Safe in Clinically Quiescent Systemic Lupus Erythematosus. *ACR Open Rheumatology*, 3(8), 550–557. <https://doi.org/10.1002/acr2.11267>

6.3 Allgemein glukokortikoidsparende Medikamente

Empfehlung 13

Konsensstärke 100%

Als steroidsparende Medikamente sollten zum Einsatz kommen: Azathioprin, Belimumab, Calcineurininhibitoren, Methotrexat und Mycophenolsäure/MMF.

Im Weiteren wird jetzt auf die einzelnen Medikamente in alphabetischer Reihenfolge eingegangen, wobei eine die Zulassungssituation und publizierte Erfahrung berücksichtigt wird und eine Wichtung in den beiden Übersichtstabellen/Bildern am Ende des Kapitels erfolgt.

Azathioprin

Azathioprin ist für den SLE und jSLE zugelassen. Es wird seit langem als Glukokortikoidsparendes Basismedikament insbesondere zum Remissionserhalt beim jSLE eingesetzt und hat als solches Eingang in die gängigen internationalen Empfehlungen gefunden (Groot et al., 2017). Kontrollierte Studien zu Azathioprin fehlen im Kindesalter, das Medikament wurde jedoch in Einzelberichten und kleinen Fallserien bei verschiedenen Organmanifestationen (Leber, Lunge, Haut, hämatologischen Manifestationen) eingesetzt und hat zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität geführt ebenso wie zum Remissionserhalt nach erfolgreicher Induktionstherapie (Aringer et al., 2012; Deen et al., 2009; Kheir et al., 2018; Macêdo et al., 2012; Muangchan et al., 2015; Şişmanlar Eyüboğlu et al., 2018; Sönmez et al., 2017; Thorbinson et al., 2016). Bei Erwachsenen zeigte sich Azathioprin in einer RCT mit 240 SLE-PatientInnen ohne renale Beteiligung dem MMF unterlegen (Ordi-Ros et al., 2017). Bei Kindern und Jugendlichen mit proliferativer LN wurden in Beobachtungs- und Registerstudien eine leichte Überlegenheit von MMF im Vergleich zu AZA bzgl. der Vermeidung von Rezidiven gezeigt (Baskin et al., 2010; Demir et al., 2022; Smith et al., 2019; Suhlrie et al., 2020a). In Situationen mit Schwangerschaftswunsch bietet sich Azathioprin bei jungen Frauen jedoch an, da es im Gegensatz zum teratogenen Mycophenolat keiner Kontrazeption bedarf. Thiopurinmethyltransferase-Messung sind hauptsächlich bei homozygoten PatientInnen aussagekräftig, insgesamt gilt es, gerade bei SLE-PatientInnen auch bei unauffälliger TPMT-Enzymaktivität auf Neutropenien zu achten (Naughton et al., 1999). Zudem kommen Azathioprin-induzierte Hepatitiden vor.

Literatur Azathioprin

Aringer, M., Burkhardt, H., Burmester, G. R., Fischer-Betz, R., Fleck, M., Graninger, W., Hiepe, F., Jacobi, A. M., Kotter, I., Lakomek, H. J., Lorenz, H. M., Manger, B., Schett, G., Schmidt, R. E., Schneider, M., Schulze-Koops, H., Smolen, J. S., Specker, C., Stoll, T., ... Dörner, T. (2012). Current state of evidence on „off-label“ therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland—A consensus report. *Lupus*, 21(4), 386–401. <https://doi.org/10.1177/0961203311426569>

Baskin, E., Ozen, S., Cakar, N., Bayrakci, U. S., Demirkaya, E., & Bakkaloglu, A. (2010). The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 25(1), 111–117. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1291-x>

- Deen, M. E., Porta, G., Fiorot, F. J., Campos, L. M., Sallum, A. M., & Silva, C. A. (2009). Autoimmune hepatitis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 18(8), 747–751. <https://doi.org/10.1177/0961203308100559>
- Demir, S., Gülhan, B., Özen, S., Çeleğen, K., Batu, E. D., Taş, N., Orhan, D., Bilginer, Y., Düzova, A., Ozaltın, F., & Topaloğlu, R. (2022). Long-term renal survival of paediatric patients with lupus nephritis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 37(6), 1069–1077. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab152>
- Groot, N., de Graeff, N., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Brogan, P., Dolezalova, P., Feldman, B., Kone-Paut, I., Lahdenne, P., Marks, S. D., McCann, L., Ozen, S., Pilkington, C., Ravelli, A., Royen-Kerkhof, A. V., Uziel, Y., Vastert, B., Wulffraat, N., Kamphuis, S., & Beresford, M. W. (2017). European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 76(11), 1788–1796. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210960>
- Kheir, J. M., Guthridge, C. J., Johnston, J. R., Adams, L. J., Rasmussen, A., Gross, T. F., Munroe, M. E., Bourn, R. L., Sivils, K. L., Guthridge, J. M., Weisman, M. H., Wallace, D. J., Anaya, J. M., Rojas Villarraga, A., Jarvis, J. N., Harley, J. B., & James, J. A. (2018). Unique clinical characteristics, autoantibodies and medication use in Native American patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*, 5(1), e000247. <https://doi.org/10.1136/lupus-2017-000247>
- Macedo, P. A., Garcia, C. B., Schmitz, M. K., Jales, L. H., Pereira, R. M., & Carvalho, J. F. (2012). Juvenile systemic lupus erythematosus and dermatomyositis associated with urticarial vasculitis syndrome: A unique presentation. *Rheumatol Int*, 32(11), 3643–3646. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1484-4>
- Muangchan, C., van Vollenhoven, R. F., Bernatsky, S. R., Smith, C. D., Hudson, M., Inanc, M., Rothfield, N. F., Nash, P. T., Furie, R. A., Senecal, J. L., Chandran, V., Burgos-Vargas, R., Ramsey-Goldman, R., & Pope, J. E. (2015). Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 67(9), 1237–1245. <https://doi.org/10.1002/acr.22589>
- Naughton, M. (1999). Identification of thiopurine methyltransferase (TPMT) polymorphisms cannot predict myelosuppression in systemic lupus erythematosus patients taking azathioprine. *Rheumatology*, 38(7), 640–644. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.7.640>
- Ordi-Ros, J., Sáez-Comet, L., Pérez-Conesa, M., Vidal, X., Mitjavila, F., Castro Salomó, A., Cuquet Pedragosa, J., Ortiz-Santamaria, V., Mauri Plana, M., & Cortés-Hernández, J. (2017). Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(9), 1575–1582. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210882>
- Sismanlar Eyuboglu, T., Aslan, A. T., Ozdemir, Y., Gezgin Yildirim, D., Buyan, N., & Boyunaga, O. (2018). Isolated acute lupus pneumonitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus in an 8-year-old girl. *Auto Immun Highlights*, 9(1), 4. <https://doi.org/10.1007/s13317-018-0104-2>
- Smith, E., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Ciurtin, C., Davidson, J., Gardner-Medwin, J., Haslam, K., Hawley, D., Leahy, A., Leone, V., McErlane, F., Mewar, D., Modgil, G., Moots, R., Pilkington, C., Ramanan, A., Rangaraj, S., Riley, P., ... Hedrich, C. M. (2019). Outcomes following mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide induction treatment for proliferative juvenile-onset lupus nephritis. *Lupus*, 28(5), 613–620. <https://doi.org/10.1177/0961203319836712>
- Sonmez, H. E., Karhan, A. N., Batu, E. D., Bilginer, Y., Gumus, E., Demir, H., Yuce, A., & Ozen, S. (2017). Gastrointestinal system manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 36(7), 1521–1526. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3571-3>
- Suhlrie, A., Hennies, I., Gellermann, J., Büscher, A., Hoyer, P., Waldegger, S., Wygoda, S., Beetz, R., Lange-Sperandio, B., Klaus, G., Konrad, M., Holder, M., Staude, H., Rascher, W., Oh, J., Pape, L., Tönshoff, B., Haffner, D., & German Society of Paediatric Nephrology. (2020). Twelve-month outcome in juvenile proliferative lupus nephritis: Results of the German registry study. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 35(7), 1235–1246. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04501-x>
- Thorbinson, C., Oni, L., Smith, E., Midgley, A., & Beresford, M. W. (2016). Pharmacological Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs*, 18(3), 181–195. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0170-8>

Belimumab

Belimumab ist zugelassen für den mittelschweren Lupus mit Ausnahme der schweren aktiven NP-SLE- und der primären Behandlung der LN im Kindes- und Jugendalter. Belimumab kann bei Kindern und Jugendlichen mit unzureichendem Ansprechen als ergänzende Medikation in Erwägung gezogen werden. In Nordamerika ist Belimumab für die LN zugelassen.

In der pädiatrischen Zulassungsstudie, der sog PLUTO-Studie, konnte gezeigt werden, dass Belimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg intravenös alle 4 Woche verabreicht eine sichere und effektive

Therapie beim jSLE ist. In dieser RCT wurden 93 Kinder und Jugendliche im Alter von 5-17 Jahren inkludiert, dabei waren allerdings eine schwere aktive Nephritis sowie ein neuropsychiatrischer SLE-Ausschlusskriterien. Nach 52 Wochen wies die mit Belimumab therapierte Gruppe einen höheren SLE responder index (52,8% vs 43,6%) im Vergleich zu Placebo auf. Schwere Rezidive waren in der Therapiegruppe um 62% geringer. Aufgrund der Seltenheit des jSLE war diese Studie lediglich auf eine deskriptive Evaluierung der Wirksamkeit angelegt, es bestand keine ausreichende Power für eine statistische Signifikanz (Brunner, et al. 2020) Die klinische Verbesserung war dabei vergleichbar mit den Daten bei Erwachsenen (Guzman & Hui-Yuen, 2020).

Die Zulassung in Deutschland für Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren mit aktivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, erfolgte im Jahr 2019. Das Medikament wird aufgrund mangelnder Studienlage nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche mit schwerem, aktivem NP-SLE. Bei aktiver LN liegt im Erwachsenenalter inzwischen die Indikation als ergänzende Therapie zu Cyclophosphamid oder Mycophenolat vor. Bei HIV, oder Hepatitis B/C Infektion, einer Hypogammaglobulinämie IgG<400 mg/dl oder IgA <10 mg/dl, oder Z.n. Organ- oder Stammzell-/Knochenmarktransplantation ist es kontraindiziert.

Ebenfalls 2019 wurde ein Rote-Hand-Brief publiziert mit dem Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende psychiatrische Ereignisse wie Depressionen, suizidales Verhalten und Selbstverletzungen.

Literatur Belimumab

Brunner, H. I., Abud-Mendoza, C., Viola, D. O., Calvo Penades, I., Levy, D., Anton, J., Calderon, J. E., Chasnyk, V. G., Ferrandiz, M. A., Keltsev, V., Paz Gastanaga, M. E., Shishov, M., Boteanu, A. L., Henrickson, M., Bass, D., Clark, K., Hammer, A., Ji, B. N., Nino, A., ... Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). (2020). Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: Results from a randomised, placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(10), 1340–1348. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217101>

Guzman, M., & Hui-Yuen, J. S. (2020). Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Belimumab. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 2503–2513. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S216193>

Calcineurininhibitoren

Calcineurininhibitoren (CNI) (Cyclosporin, Tacrolimus) werden seit langem als Glukokortikoid-sparendes Basismedikament beim jSLE und insbesondere bei renaler Beteiligung eingesetzt und haben Eingang in die gängigen internationalen Empfehlungen gefunden (Groot et al., 2017). Kontrollierte Studien zu CsA fehlen jedoch im Kindesalter. Als Einzelfallentscheidung sieht auch diese Leitlinie die Option einer Kombination aus CNI plus MMF nach unzureichendem Ansprechen auf eine Induktion mit MMF oder CYC als Monotherapie. Der erfolgreiche Einsatz von CNI wurde auch in Einzelberichten und kleinen Fallserien insbesondere bei MAS und interstitieller Lungenerkrankung im Rahmen von pädiatrischem Lupus beschrieben (Aytaç et al., 2016; Bennett et al., 2012; Deng et al., 2021; Trindade et al., 2021). Tacrolimus wurde in Einzelberichten und kleinen Fallserien als Lokalthherapie bei kutanem Lupus erfolgreich eingesetzt (Trindade et al., 2021).

Literatur Calcineurininhibitoren

- Aytac, S., Batu, E. D., Unal, S., Bilginer, Y., Cetin, M., Tuncer, M., Gumruk, F., & Ozen, S. (2016). Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, 36(10), 1421–1429. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3545-9>
- Bennett, T. D., Fluchel, M., Hersh, A. O., Hayward, K. N., Hersh, A. L., Brogan, T. V., Srivastava, R., Stone, B. L., Korgenski, E. K., Mundorff, M. B., Casper, T. C., & Bratton, S. L. (2012). Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 64(12), 4135–4142. <https://doi.org/10.1002/art.34661>
- Deng, L., Chen, Y., Hu, X., Zhou, J., & Zhang, Y. (2021). Case Report: Successful Treatment of Refractory Interstitial Lung Disease With Cyclosporine A and Pirfenidone in a Child With SLE. *Front Immunol*, 12, 708463. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708463>
- Groot, N., de Graeff, N., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Brogan, P., Dolezalova, P., Feldman, B., Kone-Paut, I., Lahdenne, P., Marks, S. D., McCann, L., Ozen, S., Pilkington, C., Ravelli, A., Royen-Kerkhof, A. V., Uziel, Y., Vastert, B., Wulffraat, N., Kamphuis, S., & Beresford, M. W. (2017). European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 76(11), 1788–1796. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210960>
- Trindade, V. C., Carneiro-Sampaio, M., Bonfa, E., & Silva, C. A. (2021). An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs*, 23(4), 331–347. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00457-z>

Immunglobuline (IVIG)

Als Wirkprinzip einer Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) werden die Sättigung von aktivierenden Fc-Rezeptoren sowie die Stimulation inhibierender Fc-Rezeptoren und damit die verminderte Bindung und Wirkung von Autoantikörpern vermutet. IVIG werden daher schon lange als Therapieform bei immunkomplex-vermittelten Erkrankungen eingesetzt. Es gibt wenig kontrollierte Studien zu IVIG, darunter eine, bei der bei schwangeren SLE-PatientInnen mit entsprechender Antikörper-Konstellation durch eine Gabe von IVIG in einer Höhe von 400mg/kgKG alle 3 Wochen das Auftreten eines kongenitalen AV-Blocks verhindert werden sollte (Friedman et al., 2010). Die Medikation war sicher, aber die Studie mit dem Endpunkt „Verminderung von AV-Block“ war nicht erfolgreich. Ansonsten werden IVIG insbesondere bei Thrombopenien und hämolytischen Anämien im Rahmen des jSLE (Akca et al., 2021; Arnal et al., 2002; Gokce et al., 2012) sowie zur Substitution nach B-Zell depletierenden Therapien (Yildirim-Toruner & Diamond, 2011) erfolgreich eingesetzt.

Einzelne Fallstudien berichten über Effekte bei NP-SLE, Chorea, Polyradikulitis, Pneumonitis, Myokarditis und Myelofibrose (Yildirim-Toruner & Diamond, 2011).

Auch bei cAPS können IVIG-Bestandteil der Therapie sein (Legault et al., 2018).

Als Reservemedikation kommt hochdosiertes intravenöses Immunglobulin G (2 g/kg Körpergewicht) auch bei proliferativer LN in Betracht, wenn Kontraindikationen für eine Erhöhung der Glukokortikoide oder anderer immunsuppressiver Medikamente bestehen, wie z. B. bei Infektionen (Sakthiswary & D’Cruz, 2014).

Einen festen Platz haben IVIG in Substitutionsdosis bei IgG-Mangel nach B-Zell-Depletion.

Literatur Immunglobuline:

- Akca, Ü. K., Batu, E. D., Kisaarslan, A. P., Poyrazoğlu, H., Ayaz, N. A., Sözeri, B., Sağ, E., Atalay, E., Demir, S., Karadağ, Ş. G., Demir, F., Bilginer, Y., Gümrük, F., & Özen, S. (2021). Hematological involvement in pediatric systemic lupus erythematosus: A multi-center study. *Lupus*, 30(12), 1983–1990. <https://doi.org/10.1177/09612033211038824>

- Arnal, C., Piette, J., Léone, J., Taillan, B., Hachulla, E., Roudot-Thoraval, F., Papo, T., Schaeffer, A., Bierling, P., & Godeau, B. (2002). Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *The Journal of Rheumatology*, 29(1), 75–83.
- Friedman, D. M., Llanos, C., Izmirly, P. M., Brock, B., Byron, J., Copel, J., Cumiskey, K., Dooley, M. A., Foley, J., Graves, C., Hendershott, C., Kates, R., Komissarova, E. V., Miller, M., Paré, E., Phoon, C. K. L., Prosen, T., Reisner, D., Ruderman, E., ... Buyon, J. P. (2010). Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*, 62(4), 1138–1146. <https://doi.org/10.1002/art.27308>
- Gokce, M., Bilginer, Y., Besbas, N., Ozaltin, F., Cetin, M., Gumruk, F., & Ozen, S. (2012). Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: Suggesting management strategies in children. *Lupus*, 21(8), 878–884. <https://doi.org/10.1177/0961203312443721>
- Legault, K., Schunemann, H., Hillis, C., Yeung, C., Akl, E. A., Carrier, M., Cervera, R., Crowther, M., Dentali, F., Erkan, D., Espinosa, G., Khamashta, M., Meerpohl, J. J., Moffat, K., O'Brien, S., Pengo, V., Rand, J. H., Rodriguez Pinto, I., Thom, L., & Iorio, A. (2018). McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(8), 1656–1664. <https://doi.org/10.1111/jth.14192>
- Sakthiswary, R., & D'Cruz, D. (2014). Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 93(16), e86. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000086>
- Yildirim-Toruner, C., & Diamond, B. (2011). Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(2), 303–312. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1087>

Methotrexat (MTX)

MTX wird seit langem als immunmodulierendes Basismedikament beim SLE eingesetzt und hat Eingang in die gängigen internationalen Empfehlungen gefunden (Groot et al., 2017), ist aber in dieser Indikation formal off label. Kontrollierte Studien zu MTX fehlen im Kindesalter, das Medikament wurde jedoch in Einzelberichten und kleinen Fallserien insbesondere bei Arthritis erfolgreich eingesetzt (Fanouriakis et al., 2021; Muangchan et al., 2015; Pego-Reigosa et al., 2013; Pego-Reigosa et al., 2015; Sönmez et al., 2017; Thorbinson et al., 2016). Die Kontraindikation der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz ist zu beachten. Zudem ist wichtig, dass MTX nur einmalig wöchentlich eingenommen wird. Eine begleitende Folsäuregabe (5-10 mg/Woche) wird empfohlen. Ab der Postmenarche ist eine zuverlässige Antikonzeption nötig.

Literatur Methotrexat

- Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsias, G., & Boumpas, D. T. (2021). Update omicronn the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 80(1), 14–25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272>
- Groot, N., de Graeff, N., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Brogan, P., Dolezalova, P., Feldman, B., Kone-Paut, I., Lahdenne, P., Marks, S. D., McCann, L., Ozen, S., Pilkington, C., Ravelli, A., Royen-Kerkhof, A. V., Uziel, Y., Vastert, B., Wulffraat, N., Kamphuis, S., & Beresford, M. W. (2017). European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 76(11), 1788–1796. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210960>
- Muangchan, C., van Vollenhoven, R. F., Bernatsky, S. R., Smith, C. D., Hudson, M., Inanc, M., Rothfield, N. F., Nash, P. T., Furie, R. A., Senecal, J. L., Chandran, V., Burgos-Vargas, R., Ramsey-Goldman, R., & Pope, J. E. (2015). Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 67(9), 1237–1245. <https://doi.org/10.1002/acr.22589>
- Pego-Reigosa, J. M., Rua-Figueroa, I., Lopez-Longo, F. J., Galindo-Izquierdo, M., Calvo-Alen, J., Olive-Marques, A., del Campo, V., Garcia-Yebenes, M. J., Loza-Santamaria, E., Blanco, R., Melero-Gonzalez, R., Vela-Casasempere, P., Oton-Sanchez, T., Tomero-Muriel, E., Uriarte-Isacelaya, E., Fito-Manteca, M. C., Freire-Gonzalez, M., Narvaez, J., Fernandez-Nebro, A., ... Relesser Group, from the S. S. of R. S. A. D. S. G. (2015). Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(7), 720–729. <https://doi.org/10.1177/0961203314563818>
- Sönmez, H. E., Karhan, A. N., Batu, E. D., Bilginer, Y., Gumus, E., Demir, H., Yuce, A., & Ozen, S. (2017). Gastrointestinal system manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 36(7), 1521–1526. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3571-3>

Mycophenolatmofetil (MMF)

MMF wird seit längerem als immunsuppressives Basismedikament beim jSLE eingesetzt und hat Eingang in die gängigen internationalen Empfehlungen gefunden (Groot et al., 2017). Es wird z.B. für die Remissionsinduktion bei renalem Lupus eingesetzt. In einem britischen Register und bei einer Analyse des GPN-Registers für Kinder mit renalem Lupus wurden keine signifikanten Unterschiede im Outcome nach MMF gegenüber i.v. CYC festgestellt (Smith et al., 2019; Suhlrie et al., 2020b). In unserer Leitlinie wird somit auch MMF in Verbindung mit Glukokortikoiden als eine mögliche Induktionstherapie für Kinder mit Lupusnephritis Klasse III, IV und V empfohlen. Nur bei ungünstigen klinischen oder histologischen Risikofaktoren wird – in Anlehnung an Studien mit erwachsenen SLE-PatientInnen – dem CYC ein möglicher Vorrang eingeräumt. Erwähnt werden muss, dass MMF weder für den SLE noch für den jSLE eine Zulassung besitzt.

Für den nicht-renalen SLE zeigt eine RCT, dass MMF bei 240 SLE-PatientInnen ohne renale Beteiligung dem Azathioprin überlegen war (Ordi-Ros et al., 2017). Mehrere Fallberichte und Fallserien bestätigen, dass MMF in dieser Indikation erfolgreich eingesetzt wurde (Frittoli et al., 2021; Kreindler et al., 2005; Moradinejad, 2009; Muangchan et al., 2015; Nelson et al., 2022; Şişmanlar Eyüboğlu et al., 2018).

Für die NP-SLE-Manifestation gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien, jedoch einige Fallberichte und Fallserien, in denen MMF als Therapie erfolgreich bei Neuro-Lupus eingesetzt wurde (Gupta et al., 2017; Lim et al., 2021; Wahadat et al., 2021). Im Erwachsenenalter verhindert MMF den kognitiven Abbau, der mit dem NP- Lupus einhergehen kann (Dobrowolski et al., 2022).

Dosierungsempfehlungen: Diese sind adaptiert an die Dosierung bei Nierentransplantation und betragen: Für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren beträgt die empfohlene Dosis 600 mg/m² zweimal täglich oral verabreicht. Die maximale Tagesdosis sollte 2 g nicht überschreiten. Bei Kindern mit einer Körperoberfläche von 1,25 m² bis 1,5 m² kann eine Dosis von zweimal täglich 750 mg (Tagesdosis: 1,5 g) verordnet werden. Bei Kindern mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,5 m² kann eine Dosis von zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g) verordnet werden.

Zur Therapieoptimierung kann bei unzureichendem Ansprechen ein *drug monitoring* mit einem Zielbereich für die MPA-*area under the curve* (AUC) von >45 mg x h/L ((Godron-Dubrasquet et al., 2021; Woillard et al., 2014; Bergan 2021) erfolgen. MMF wurde in Kombination mit Belimumab, Rituximab bzw. Obinutizumab und CNI bei schweren renalen und nicht-renalen Lupusmanifestationen eingesetzt (Lei et al., 2021; Malvar et al., 2023; Rovin et al., 2012; Rovin, Teng, et al., 2021; Rovin, et al., 2024). Ab der Postmenarche ist wegen der gesicherten Teratogenität der Substanz eine zuverlässige Antikonception nötig.

Literatur Mycophenolatmofetil

Bergan, S., Brunet, M., Hesselink, D. A., Johnson-Davis, K. L., Kunicki, P. K., Lemaitre, F., Marquet, P., Molinaro, M., Noceti, O., Pattanaik, S., Pawinski, T., Seger, C., Shipkova, M., Swen, J. J., van Gelder, T., Venkataramanan, R., Wieland, E., Woillard, J.-B., Zwart, T. C., ... Langman, L. J. (2021). Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic

- Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Therapeutic Drug Monitoring, 43(2), 150–200. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000871>
- Dale, R. C., Brilot, F., Duffy, L. V., Twilt, M., Waldman, A. T., Narula, S., Muscal, E., Deiva, K., Andersen, E., Eyre, M. R., Eleftheriou, D., Brogan, P. A., Kneen, R., Alper, G., Anlar, B., Wassmer, E., Heineman, K., Hemingway, C., Riney, C. J., ... Lim, M. (2014). Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology*, 83(2), 142–150. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000570>
- Dobrowolski, C., McGinley, J., Fazzari, M., Su, J., Bingham, K. S., Anderson, N., Ruttan, L., Beaton, D. E., Wither, J. E., Tartaglia, M. C., Kakvan, M., Bonilla, D., Choi, M. Y., Fritzler, M. J., Diaz Martinez, J. P., Katz, P., Green, R., Putterman, C., & Touma, Z. (2022). Association of mycophenolate and azathioprine use with cognitive function in systemic lupus. *Rheumatology (Oxford, England)*, keac540. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac540>
- Frittoli, R. B., Vivaldo, J. F., Costallat, L. T. L., & Appenzeller, S. (2021). Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Transl Autoimmun*, 4, 100106. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100106>
- Groot, N., de Graeff, N., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Brogan, P., Dolezalova, P., Feldman, B., Kone-Paut, I., Lahdenne, P., Marks, S. D., McCann, L., Ozen, S., Pilkington, C., Ravelli, A., Royen-Kerkhof, A. V., Uziel, Y., Vastert, B., Wulffraat, N., Kamphuis, S., & Beresford, M. W. (2017). European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 76(11), 1788–1796. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210960>
- Gupta, N., Ganpati, A., Mandal, S., Mathew, J., Goel, R., Mathew, A. J., Nair, A., Ramasamy, P., & Danda, D. (2017). Mycophenolate mofetil and deflazacort combination in neuropsychiatric lupus: A decade of experience from a tertiary care teaching hospital in southern India. *Clin Rheumatol*, 36(10), 2273–2279. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3775-6>
- Kreindler, J., Ellis, D., Vats, A., Kurland, G., Ranganathan, S., & Moritz, M. L. (2005). Infantile systemic lupus erythematosus presenting with pulmonary hemorrhage. *Pediatr Nephrol*, 20(4), 522–525. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1722-7>
- Lei, Y., Loutan, J., & Anders, H.-J. (2021). B-cell depletion or belimumab or voclosporin for lupus nephritis? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 30(2), 237–244. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000662>
- Lim, S. C., Md-Yusof, Y. L., Johari, B., Abdul-Kadir, R. F., & Tang, S. P. (2021). Neuropsychiatric lupus in Malaysian children: Clinical characteristics, imaging features and 12-month outcomes. *Turk J Pediatr*, 63(5), 743–751. <https://doi.org/10.24953/turkjp.2021.05.002>
- Malvar, A., Alberton, V., Recalde, C., & Heguilen, R. (2023). Repeat kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in clinical remission treated with Mycophenolate associated with Belimumab or Mycophenolate plus standard of care therapy. A „post-hoc“ analysis of participants in the BLISS-LN and open label extension study belonging to a single center. *Lupus*, 32(12), 1394–1401. <https://doi.org/10.1177/09612033231204070>
- Moradinejad, M. H. (2009). Treatment of intractable pulmonary hemorrhage in two patients with childhood systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, 29(9), 1113–1115. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0886-7>
- Muangchan, C., van Vollenhoven, R. F., Bernatsky, S. R., Smith, C. D., Hudson, M., Inanc, M., Rothfield, N. F., Nash, P. T., Furie, R. A., Senecal, J. L., Chandran, V., Burgos-Vargas, R., Ramsey-Goldman, R., & Pope, J. E. (2015). Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 67(9), 1237–1245. <https://doi.org/10.1002/acr.22589>
- Nelson, M. C., Chandrakasan, S., Ponder, L., Sanz, I., Goldberg, B., Ogbu, E. A., Rouster-Stevens, K., & Prahalad, S. (2022). Clinical Determinants of Childhood Onset Systemic Lupus Erythematosus among Early and Peri-Adolescent Age Groups. *Children (Basel)*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/children9121865>
- Ordi-Ros, J., Sáez-Comet, L., Pérez-Conesa, M., Vidal, X., Mitjavila, F., Castro Salomó, A., Cuquet Pedragosa, J., Ortiz-Santamaria, V., Mauri Plana, M., & Cortés-Hernández, J. (2017). Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(9), 1575–1582. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210882>
- Rovin, B. H., Furie, R. A., Ross Terres, J. A., Giang, S., Schindler, T., Turchetta, A., Garg, J. P., Pendergraft, W. F., & Malvar, A. (2024). Kidney Outcomes and Preservation of Kidney Function With Obinutuzumab in Patients With Lupus Nephritis: A Post Hoc Analysis of the NOBILITY Trial. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 76(2), 247–254. <https://doi.org/10.1002/art.42734>
- Rovin, B. H., Furie, R., Latinis, K., Looney, R. J., Fervenza, F. C., Sanchez-Guerrero, J., Maciuga, R., Zhang, D., Garg, J. P., Brunetta, P., Appel, G., & LUNAR Investigator Group. (2012). Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis and Rheumatism*, 64(4), 1215–1226. <https://doi.org/10.1002/art.34359>
- Rovin, B. H., Teng, Y. K. O., Ginzler, E. M., Arriens, C., Caster, D. J., Romero-Diaz, J., Gibson, K., Kaplan, J., Lisk, L., Navarra, S., Parikh, S. V., Randhawa, S., Solomons, N., & Huizinga, R. B. (2021). Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 397(10289), 2070–2080. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X)

- Sismanlar Eyuboglu, T., Aslan, A. T., Ozdemir, Y., Gezgin Yildirim, D., Buyan, N., & Boyunaga, O. (2018). Isolated acute lupus pneumonitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus in an 8-year-old girl. *Auto Immun Highlights*, 9(1), 4. <https://doi.org/10.1007/s13317-018-0104-2>
- Smith, E., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Ciurtin, C., Davidson, J., Gardner-Medwin, J., Haslam, K., Hawley, D., Leahy, A., Leone, V., McErlane, F., Mewar, D., Modgil, G., Moots, R., Pilkington, C., Ramanan, A., Rangaraj, S., Riley, P., ... Hedrich, C. M. (2019). Outcomes following mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide induction treatment for proliferative juvenile-onset lupus nephritis. *Lupus*, 28(5), 613–620. <https://doi.org/10.1177/0961203319836712>
- Suhlrie, A., Hennies, I., Gellermann, J., Büscher, A., Hoyer, P., Waldegger, S., Wygoda, S., Beetz, R., Lange-Sperandio, B., Klaus, G., Konrad, M., Holder, M., Staude, H., Rascher, W., Oh, J., Pape, L., Tönshoff, B., Haffner, D., & German Society of Paediatric Nephrology. (2020). Twelve-month outcome in juvenile proliferative lupus nephritis: Results of the German registry study. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 35(7), 1235–1246. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04501-x>
- Wahadat, M. J., van den Berg, L., Timmermans, D., van Rijswijk, K., van Dijk-Hummelman, A., Bakx, S., Verkaaik, M., Versnel, M. A., & Kamphuis, S. (2021). LLDAS is an attainable treat-to-target goal in childhood-onset SLE. *Lupus Sci Med*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000571>

6.4 Medikamente für die schwere Organmanifestation

Empfehlung 14a

Konsensstärke 100%

Zur Behandlung von schweren oder lebensbedrohlichen Organmanifestationen des jSLE sollen zusätzlich zu GC Immunsuppressiva eingesetzt werden. Dafür können Mycophenolsäure/MMF, Cyclophosphamid/CYC, Rituximab, Calcineurin-inhibitoren, Immunglobuline und Plasmapherese erwogen werden, auch in Kombination.

Empfehlung 14b (s. auch 12b und 15d)

Konsensstärke: 80%

Bei akuten schweren jSLE-Manifestationen sollte eine Methylprednisolon Pulstherapie (10-30 mg/kg KG i.v., Maximaldosis 1g über 3-5 Tage) frühzeitig eingesetzt werden.

Die intravenöse Methylprednisolon Pulstherapie ist nach wie vor der zentrale Baustein der Therapie schwerer jSLE Manifestationen.

Das Medikament sollte in 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger NaCl-Lösung aufgelöst werden (z. B. 50–100 ml Volumen) und die Infusion auf keinen Fall in <30 min (Risiko von akuter arterieller Hypotonie oder Arrhythmien) idealerweise mit einer Infusionsdauer 60 min gegeben werden. Vor der Infusion sollten Temperatur, Puls, Atemfrequenz und Blutdruck kontrolliert werden. Während der Infusion ist die Kontrolle von Puls und Blutdruck alle 15 min erforderlich. Die Infusionsgeschwindigkeit muss bei signifikanten Blutdruck- oder Pulsveränderungen reduziert werden.

Die prompte Wirkung schneller Immunsuppression und Anti-Inflammation beruht primär auf nicht-genomischen Effekten (Deng et al., 2019; Pan et al., 2023). Es gibt kein evidenzbasiertes, standardisiertes Therapieregime oder Dosisempfehlungen für die intravenöse Methylprednisolon Pulstherapie beim SLE oder jSLE, so dass unsere konsensbasierte Empfehlung an der klinischen Erfahrung auch mit anderen schweren kinderrheumatologischen Krankheitsbildern wie der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (Batu, 2019; Oommen et al., 2022) und den Empfehlungen der pädiatrischen Nephrologen (s. Empfehlung 15d (Chalhoub et al., 2022) beruht. Aufgrund der anderen Pharmakologie sollte die Therapie nicht durch eine orale Therapie ersetzt werden.

Nach initialer Methylprednisolon-Pulstherapie allerdings kann die orale Steroid Therapie niedriger dosiert werden (s. Empfehlung 15d). Weiterhin zeigten Ruiz-Irastorza in einer longitudinalen Kohorten-Studie mit erwachsenen SLE PatientInnen, dass nach 5 Jahren die kumulative intravenöse Methylprednisolon Dosis weder mit Krankheitsschaden noch mit Steroidschaden assoziiert war (Ruiz-Arruza et al., 2014). Die beiden Lupus-Cruces and Lupus-Bordeaux Kohorten-Studien mit erwachsenen SLE PatientInnen (Ruiz-Arruza et al., 2014; Ruiz-Irastorza et al., 2019) untersuchen die Fragestellung, inwiefern repetitive Methylprednisolon Pulstherapien als Teil der Lupustherapie Krankheitsschaden und Steroidschäden reduzieren könnten. Dieser Behandlungsansatz ist für den pädiatrischen Lupus ebenso relevant (Pan et al., 2023). Die Wiederholung einer intravenösen Methylprednisolontherapie kann nach 2-4 Wochen überlegt werden.

Literatur Medikamente für die schwere Organmanifestation

- Batu, E. D. (2019). Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology International*, 39(1), 13–27. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4168-0>
- Deng, L., Chen, Y., Hu, X., Zhou, J., & Zhang, Y. (2021). Case Report: Successful Treatment of Refractory Interstitial Lung Disease With Cyclosporine A and Pirfenidone in a Child With SLE. *Frontiers in Immunology*, 12, 708463. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708463>
- Oommen, P. T., Strauss, T., Baltruschat, K., Foeldvari, I., Deuter, C., Ganser, G., Haas, J.-P., Hinze, C., Holzinger, D., Hospach, A., Huppertz, H.-I., Illhardt, A., Jung, M., Kallinich, T., Klein, A., Minden, K., Mönkemöller, K., Mrusek, S., Neudorf, U., ... Schuetz, C. (2022). Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care. *Clinical Immunology*, 245, 109143. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109143>
- Pan, L., Liu, J., Liu, C., Guo, L., Punaro, M., & Yang, S. (2023). Childhood-onset systemic lupus erythematosus: Characteristics and the prospect of glucocorticoid pulse therapy. *Frontiers in Immunology*, 14, 1128754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128754>
- Ruiz-Arruza, I., Ugarte, A., Cabezas-Rodríguez, I., Medina, J.-A., Moran, M.-A., & Ruiz-Irastorza, G. (2014). Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 53(8), 1470–1476. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu148>
- Ruiz-Irastorza, G., Ruiz-Estevez, B., Lazaro, E., Ruiz-Arruza, I., Duffau, P., Martin-Cascon, M., Richez, C., Ugarte, A., & Blanco, P. (2019). Prolonged remission in SLE is possible by using reduced doses of prednisone: An observational study from the Lupus-Cruces and Lupus-Bordeaux inception cohorts. *Autoimmunity Reviews*, 18(9), 102359. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102359>

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird seit langem als wirksames Medikament zur Induktion einer Remission beim jSLE eingesetzt. Dies gilt insbesondere bei schweren und lebensbedrohlichen Manifestationen wie Glomerulonephritis (GN) und ZNS-Vaskulitis. (Groot,et al., 2017). Bei der GN gibt es kontrollierte Studien für adoleszente PatientInnen, die eine Wirksamkeit zeigen. In unserer Leitlinie werden bei GN Risikofaktoren als mögliche Argumente für den Einsatz von Cyclophosphamid genannt (z.B. nephritisches Urinsediment und eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR 25 bis 80 ml/min/1,73 m²), prognostisch ungünstige Histologie (Halbmonde oder Nekrosen in >25% der Glomeruli) oder Non-Adheränz bzgl. der oralen immunsuppressiven Medikation. Darüber hinaus gibt es Fallberichte zum Einsatz bei Alveolarblutungen, Lupus-Pneumonitis, Lungenfibrose, Pankreatitis, mesenterialer Vaskulitis, retinaler Vaskulitis, bilateraler Optikusneuritis, SLE-assoziiertem MAS, thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) aufgrund von APS, katastrophalem APS, Lupus-Antikoagulanzen-Hypoprothrombinämie-Syndrom (LAHPS), und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura. Die Dosierung von Cyclophosphamid orientierte sich früher am **NIH-Schema** (6 Gaben mit 0.5-1g/m² KOF i.v. in monatlichen Abständen), heute wird fast ausschließlich das mit viel geringeren kumulativen Dosen einhergehende **EuroLupus Schema** (6 Gaben mit 0.5 g absolut alle 2 Wochen i.v. (Houssiau et al., 2004; Cannon et al. 2022) verwendet und von der internationalen Organisation KDIGO empfohlen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024b). Es gibt allerdings keine vergleichenden pädiatrischen Studien zur Effektivität der beiden Protokolle (Wang et al., 2022). Sowohl das NIH- als auch das Euro-Lupus-Schema sind nicht für den jSLE konzipiert. Extrapoliert auf das Kindes- und Jugendalter würden die 2-wöchentliche Gaben von 0.5 g/1,73 m² (max. 500 mg i.v. absolut) bei niedriger Körperoberfläche entsprechend nach unten angepasst. Bei

besonders schweren oder lebensbedrohlichen Organmanifestationen (insb. NP-SLE) wurde Cyclophosphamid auch in Kombination mit Glukokortikoiden, Rituximab oder Plasmapherese eingesetzt (siehe Absatz Rituximab), Nach Cyclophosphamid folgt eine Erhaltungstherapie mit MMF oder Azathioprin, ggf. jeweils in Kombination mit Belimumab, erst nach Ende des letzten Cyclophosphamid Pulses. Bei wiederholten Therapiezyklen ist die kumulative Toxizität zu bedenken.

Methoden zum Fertilitätserhalt, insbesondere GnRH-Analoga, sollten für alle menstruierenden Frauen mit SLE in Betracht gezogen werden, die mit alkylierenden Substanzen behandelt werden sollen (Andreoli et al., 2017; Manger et al., 2006, Brunner 2015).

Literatur Cyclophosphamid:

- Andreoli, L., Nalli, C., Motta, M., Norman, G. L., Shums, Z., Encabo, S., Binder, W. L., Nuzzo, M., Frassi, M., Lojcono, A., Avcin, T., Meroni, P.-L., & Tincani, A. (2011). Anti- 2-glycoprotein I IgG antibodies from 1-year-old healthy children born to mothers with systemic autoimmune diseases preferentially target domain 4/5: Might it be the reason for their „innocent“ profile? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(2), 380–383. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137281>
- Groot, N., de Graeff, N., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Brogan, P., Dolezalova, P., Feldman, B., Kone-Paut, I., Lahdenne, P., Marks, S. D., McCann, L., Ozen, S., Pilkington, C., Ravelli, A., Royen-Kerkhof, A. V., Uziel, Y., Vastert, B., Wulffraat, N., Kamphuis, S., & Beresford, M. W. (2017). European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*, 76(11), 1788–1796. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210960>
- Houssiau, F. A., Vasconcelos, C., D’Cruz, D., Sebastiani, G. D., de Ramon Garrido, E., Danieli, M. G., Abramovicz, D., Blockmans, D., Mathieu, A., Direskeneli, H., Galeazzi, M., Gül, A., Levy, Y., Petera, P., Popovic, R., Petrovic, R., Sinico, R. A., Cattaneo, R., Font, J., ... Cervera, R. (2004). Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis and Rheumatism*, 50(12), 3934–3940. <https://doi.org/10.1002/art.20666>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney International*, 105(1S), S1–S69. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.002>
- Manger, K., Wildt, L., Kalden, J. R., & Manger, B. (2006). Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide: The PREGO-Study. *Autoimmunity Reviews*, 5(4), 269–272. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.10.001>
- Wang, C. S., Sadun, R. E., Zhou, W., Miller, K. R., Pyle, L., Ardoin, S. P., Bacha, C., Hause, E., Hui-Yuen, J., Ling, N., Pereira, M., Riebschleger, M., Rouster-Stevens, K., Sarkissian, A., Shalen, J., Soulsby, W., Twilt, M., Wu, E. Y., Lewandowski, L. B., ... the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Lupus Nephritis Working Group. (2024). Renal Response Outcomes of the EuroLupus and National Institutes of Health Cyclophosphamide Dosing Regimens in Childhood-Onset Proliferative Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatology*, 76(3), 469–478. <https://doi.org/10.1002/art.42725>

Rituximab

Rituximab ist nicht beim SLE zugelassen und kann keine positiven kontrollierten klinischen Prüfungen nachweisen, hat seine Wirksamkeit allerdings gerade bei refraktären Manifestationen in vielen Beobachtungsstudien gezeigt. Es kann insbesondere bei fehlendem Ansprechen auf eine zugelassene Standardtherapie (inklusive Belimumab) erwogen werden (s.u.). Dabei sollte entweder eine Dosierung von 750 mg/m² (max 1 g) an Tag 1 und 15 oder 375 mg/m² einmal pro Woche für 4 Dosen verwendet werden.

B-Zell-Hyperreaktivität ist ein wichtiger Faktor in der Pathogenese des SLE (Szelinski et al., 2022). B-Zell-gerichtete Therapien bei SLE-PatientInnen erweitern als Biologika das Spektrum der Wirkmechanismen, sind dabei mit herkömmlichen csDMARDs kombinierbar, beeinflussen die

Zusammensetzung des B-Zellpools durch die Bildung von Autoantikörpern und sind somit eine wichtige Therapieoption bei Erwachsenen und Kindern.

Auch für Kinder mit SLE liegen keine kontrollierten Studien zu Rituximab vor, in Fallserien der letzten 15 Jahre wurden jedoch über 400 pädiatrische SLE-PatientInnen behandelt, die nach einer erfolglosen Standardtherapie – häufig mit lebensbedrohlichen Symptomen – überwiegend erfolgreich behandelt wurden. Es gibt auch ca. 50 Fallberichte mit Rituximab als Induktionstherapie, viele erhielten wiederholte Gaben bei Rezidiven, die im Rahmen der B- Zell-Repopulation auftraten, mit dann meist erneutem Therapieansprechen (Ale'ed et al., 2014; Lehman et al., 2014; M. Olfat et al., 2015; Podolskaya et al., 2008; Tambralli et al., 2015; Watson et al., 2015).

Beim jSLE erfolgt die Therapieplanung meist in Anlehnung an die bei Kindern (ab 2 Jahren) zugelassene Induktionsbehandlung für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) mit 4 x 375 mg/m² Körperoberfläche im wöchentlichen Abstand, begleitet durch einen zumindest einmaligen i. v. Glukokortikoidpuls über 3 Tage, gefolgt von einer ausschleichenden oralen Prednison-Therapie (beginnend meist mit ca. 1-2 mg/kg/Tag (max. 60 mg). Bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind Re-Therapien mit Rituximab 500-1000mg nach frühestens 4 Monaten zulässig. Bei Kindern mit SLE sind in der Literatur Re-Therapien im 6-12 Monate Abstand beschrieben und individuell bis zu 12 Rituximab-Zyklen pro Individuum verabreicht worden (Mahmoud et al., 2017). Eine Re-Therapie mit Rituximab oder Obinutuzumab nach 6 Monaten war auch fester Bestandteil in den großen RCTs bei Erwachsenen mit SLE (R. A. Furie et al., 2022; Merrill et al., 2010; Rovin et al., 2012). In Fallserien mit Rituximab bei Kindern, in denen B-Zell Messungen erfolgten, reagierte das noch reifende Immunsystem meist (>95%) mit einer kompletten B-Zell-Depletion (im peripheren Blut) (Gomez Mendez et al., 2018). Das Risiko, dass die Repopulation der B-Zellen nach Rituximabgabe bei Kindern ausbleibt, war bei repetitiven Rituximabzyklen nicht höher als bei einzelnen Zyklen (Speth et al., 2018; Stahl et al., 2017). Die Repopulation der B-Zellen im peripheren Blut beginnt meist 6-12 Monaten nach der letzten Rituximabgabe (Alexeeva et al., 2011; Dale et al., 2014; El-Hallak et al., 2007; Jansson et al., 2011; Mahmoud et al., 2017; Speth et al., 2018, 2018; Watson et al., 2015). In den bisherigen Fallserien erhielten Kinder mit SLE Rituximab additiv (vergleichbar der Anwendung von Belimumab) mit nachfolgenden Standardtherapien: zusätzlich zu Rituximab (1-2x 375-750mg/m² pro Rituximab Zyklus, 7 Studien, N=123) entweder Cyclophosphamid, MMF (mind. 5 Studien, n=53) sowie Azathioprin und Ciclosporin (Ale'ed et al., 2014; Lehman et al., 2014; M. Olfat et al., 2015; Podolskaya et al., 2008; Tambralli et al., 2015; Watson et al., 2015; Willems et al., 2006); (Basu et al., 2017; Hogan et al., 2018; T. Pereira et al., 2011; Trachana et al., 2013). Als Supportivmaßnahme ist die Immunglobulin-Ersatztherapie (s.c. und i.v.) mittlerweile für PatientInnen mit erworbener (sekundärer) Immundefizienz zugelassen (z.B. für den Zeitraum einer B-Zell Depletion nach Rituximab) für den Fall, dass z.B. schwere oder wiederkehrende Infektionen auftreten, antimikrobielle Therapien nicht greifen und Impfungen keinen relevanten Boostereffekt erzielen oder der IgG-Serumspiegel auf Werte von <4 g/l abfällt. Zusammenfassend wird allgemein die Messung der CD19+ B-Zellen und der Immunglobulin-Spiegel im Blut (IgG und IgM) nach B-Zell Depletion empfohlen, um Wirkintensität und -dauer sowie unerwünschte Wirkungen der Therapie individuell abzuschätzen und evtl. Gegenmaßnahmen zu treffen (Ahmed & Kaveri, 2018; Barmettler et al., 2018; Khojah et al., 2019; Makatsori et al., 2014; Willems et al., 2006). Die geschätzte globale Nebenwirkungsrate nach Rituximab liegt bei ca. 12-18%, am häufigsten löst der Antikörper Infusionsreaktionen und Serumkrankheit aus, gefolgt von viralen und bakteriellen Infektionen, selten zeigt sich ein Verlust von Impf-Antikörpern und eine sog. Late-Onset-Neutropenie (3-5%), sehr selten bleibt die B-Zell Repopulation aus (0-10%) (Alexeeva et al., 2011; Dale et al., 2014; El-Hallak et al., 2007; Jansson et al., 2011; Kapoor et al., 2020; Mahmoud et al.,

2017; Speth et al., 2018; Watson et al., 2015). Obwohl nur Einzelfälle opportunistischer Infektionen bei Kindern nach Rituximabgabe dokumentiert sind, empfiehlt die Fachinformation bei Kindern und Jugendlichen mit AAV eine Prophylaxe gegen Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (PJP) während der Phase der B-Zell Depletion. Eine Prophylaxe sollte daher über 6 Monate erfolgen.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Rituximab zu erhöhen, werden nachfolgende Maßnahmen als sinnvoll erachtet: Impfstatus überprüfen und ggf. komplettieren, Messung von CD19 und IgG/ IgM vor und nach Therapie, individuelle Entscheidung über den Einsatz von Cotrimoxazol und/oder einer Immunglobulinsersatztherapie.

Im Anhang werden Fallserien zu Rituximab bei refraktären jSLE-Verläufen, bei Lupusnephritis Klasse III-IV bzw. nicht-renalem jSLE, neuropsychiatrischem jSLE, Immun-Zytopenien bei jSLE und bei anderen seltenen Organbeteiligungen zusammengefasst (siehe Anhang I.a).

Anifrolumab – eine Einzelfallentscheidung

Der bei Erwachsenen für den nicht-renalen SLE seit 2022 zugelassene Antikörper blockiert den gemeinsamen Rezeptor aller Typ I-Interferone (IFN- α , β , ϵ , κ , σ). Für den jSLE ist er bisher nicht zugelassen; es gibt vorerst lediglich Fallberichte zur Wirksamkeit beim diskoiden Lupus im Jugendalter (Shaw et al. 2023). Anifrolumab hat rasche und deutlich Effekte insbesondere auf Haut- und Schleimhautmanifestationen, aber auch auf die Gelenkbeteiligung, vaskuläre Manifestationen und Thrombozytopenie sowie Leukopenie (Morand et al. 2022). Langzeitstudien mit einer Nachbeobachtung von bis zu drei Jahren bei Erwachsenen berichten über anhaltende Remissionen und eine Reduktion der GC Dosis (Kalunian et al. 2023). Die Verträglichkeit ist insgesamt gut, eine leicht erhöhte Anfälligkeit für Virusinfektionen wurde beschrieben, auch auf SARS-CoV2. Eindeutig ist eine erhöhte Inzidenz von Herpes zoster (Tummala et al. 2021), so dass bei Erwachsenen die Impfung empfohlen wird.

Januskinase (JAK)-Inhibitoren – eine Einzelfallentscheidung

JAK-Inhibitoren blockieren mit unterschiedlicher Selektivität die Januskinasen (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) des JAK-STAT Signalwegs und die für die Pathophysiologie des SLE relevanten Zytokine (Ohl & Tenbrock, 2011). Baricitinib (Blockade von JAK 1 und 2) und Tofacitinib (Blockade von JAK 1 und 3) sind für die Behandlung der Juvenilen idiopathischen Arthritis ab dem zweiten Lebensjahr zugelassen. JAK Inhibitoren werden aktuell in mehreren Zulassungs Studien für den SLE untersucht (zum Überblick (Ceobanu & Edwards, 2024). Eine retrospektive Fallanalyse aus China beschreibt den Einsatz von Tofacitinib (JAK 1 und 3) bei 9 Mädchen mit therapierefraktärem jSLE, davon 3 mit schwerer und 6 mit mittlerer Krankheitsaktivität. Vier der 5 PatientInnen zeigten eine Reduktion der Krankheitsaktivität und auch der Steroidmedikation, relevante Nebenwirkungen traten nicht auf (Hou et al., 2024). Im Erwachsenenalter sind die Studien-Ergebnisse der unterschiedlichen JAK Inhibitoren sehr verschieden und mehrere Zulassungstudien wurden abgebrochen. Die beste Wirksamkeit zeigte sich bei Gelenk- und Hautmanifestationen (Ceobanu & Edwards, 2024). Bei PatientInnen mit rheumatoider Arthritis, die bestimmte Risikofaktoren aufwiesen und mit JAK-Inhibitoren behandelt wurden, wurde eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, schwerwiegenden Infektionen, venösen Thromboembolien und Mortalität im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren beobachtet. Daher wurde in einem roten Hand Brief im März 2023 eine Warnung

ausgesprochen, diese Medikamentengruppe unter anderem bei Patientinnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Risiken für venöse Thromboembolien nur bei mangelnden Behandlungsalternativen einzusetzen (BfArM - Risikoinformationen - Rote-Hand-Brief zu Januskinase-Inhibitoren: Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken, o. J.). Daher sollte der Einsatz bei jSLE wohlüberlegt sein und das Atherosklerose Risiko der Grunderkrankung (Liu & Kaplan, 2018) ebenso berücksichtigen wie das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern.

Chimäre Antigenrezeptor (CAR) T-Zellen – eine Einzelfallentscheidung

Eine B-zellgerichtete Therapie durch Depletion (Rituximab) oder Modulation des Überlebenssignals von B Zellen (Belimumab) kann sehr effektiv sein, aber nicht immer zur Remission führen. Seit wenigen Jahren gibt es beim therapierefraktären SLE erste Erfahrungen mit den sogenannten CAR-T-Zellen (Mackensen et al., 2022). Genetisch veränderte Rezeptoren dieser ex vivo manipulierten autologen T-Zellen können Zielzellen (z.B. Tumorzellen, B-Zellen) direkt erkennen und in Apoptose treiben. Somit kann eine sehr effektive B-Zelldepletion erreicht werden, weil CAR-T-Zellen gleichermassen an schädliche wie auch normale B-Zellen und Plasmablasten binden. Seit 2017 sind CAR T-Zellen im Kindesalter für die häufigste Leukämieform (die common ALL) zugelassen (Boettcher et al., 2022), aber noch nicht für den jSLE oder andere Autoimmunerkrankungen. Erfahrungen bei 12 jungen Erwachsenen mit SLE sind durchweg positiv: die erste Patientin ist zwei Jahre nach CAR-T-Zelltherapie weiterhin ohne DMARDs in Vollremission (Müller et al., 2024). Derzeit laufen weltweit mehrere klinische Studien mit diesem neuen personalisierten Therapieansatz bei Patientinnen mit refraktären Autoimmunerkrankungen (Stojkic et al., 2024).

Plasmapherese und Immunadsorption

Plasmapherese ist eine invasive Therapieform, die selten zum Einsatz kommt und dann in der Regel bei schweren, refraktären Krankheitsbildern wie Lungenblutung, Shrinking Lung Syndrome, thrombozytisch-thrombopenischer Purpura, NP-SLE, therapierefraktärer rasch progredienten Glomerulonephritis oder katastrophalem APS verwendet wird. Therapieprinzipien der Plasmapherese ist die physikalische Depletion von Plasmaproteinen und damit von Immunkomplexen und Autoantikörpern und der Ersatz durch humane Plasmaproducte und erfolgt meist additiv zu klassischer Immunsuppression (wobei IVIG und Biologika möglichst erst nach Ende der Plasmapherese erfolgen sollten, um deren Wirkung nicht abzuschwächen). Die überwiegende Anzahl an Publikationen zu Plasmapherese bei jSLE stammt aus den Jahren vor 2010. Kontrollierte Studien bei Erwachsenen sprachen gegen eine ausreichende Wirksamkeit, während die synchronisierte Kombination mit Cyclophosphamid lebensbedrohliche Infektionen begünstigte (Aringer et al. A&R 1998 41(3):414-20). Die Immunadsorption ist eher in der Lage, die Autoantikörperproduktion zu überwinden (u.a. Stummvoll et al).

Literatur Rituximab, Chimäre Antigenrezeptor (CAR), Januskinase (JAK)-Inhibitoren, Anifrolumab, Plasmapherese und Immunadsorption

Appel, G. B., Cohen, D. J., Pirani, C. L., Meltzer, J. I., & Estes, D. (1987). Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. The American Journal of Medicine, 83(5), 877–885. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90645-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90645-0)

- Appel, G. B., Contreras, G., Dooley, M. A., Ginzler, E. M., Isenberg, D., Jayne, D., Li, L.-S., Mysler, E., Sánchez-Guerrero, J., Solomons, N., Wofsy, D., & Aspreva Lupus Management Study Group. (2009). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 20(5), 1103–1112. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008101028>
- Aragon, E., Chan, Y. H., Ng, K. H., Lau, Y. W., Tan, P. H., & Yap, H. K. (2010). Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus*, 19(8), 965–973. <https://doi.org/10.1177/0961203310366855>
- Arriens, C., Chen, S., Karp, D. R., Saxena, R., Sambandam, K., Chakravarty, E., James, J. A., & Merrill, J. T. (2017). Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: Histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end stage renal disease and death. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 185, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.11.019>
- Bajema, I. M., Wilhelmus, S., Alpers, C. E., Bruijn, J. A., Colvin, R. B., Cook, H. T., D'Agati, V. D., Ferrario, F., Haas, M., Jennette, J. C., Joh, K., Nast, C. C., Noël, L.-H., Rijnink, E. C., Roberts, I. S. D., Seshan, S. V., Sethi, S., & Fogo, A. B. (2018). Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney International*, 93(4), 789–796. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>
- Baldwin, D. S., Gluck, M. C., Lowenstein, J., & Gallo, G. R. (1977). Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *The American Journal of Medicine*, 62(1), 12–30. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90345-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90345-x)
- Bergan, S., Brunet, M., Hesselink, D. A., Johnson-Davis, K. L., Lunicki, P. K., Lemaitre, F., Marquet, P., Molinaro, M., Noceti, O., Pattanaik, S., Pawinski, T., Seger, C., Shipkova, M., Swen, J. J., van Gelder, T., Venkataramanan, R., Wieland, E., Woillard, J.-B., Zwart, T. C., ... Langman, L. J. (2021). Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring*, 43(2), 150–200. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000871>
- BfArM - Risikoinformationen—Rote-Hand-Brief zu Januskinase-Inhibitoren: Aktualisierte Empfehlungen zur Minimierung der Risiken. (o. J.). Abgerufen 14. November 2024, von <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-januskinase.html>
- Boedecker-Lips, S. C., & Weinmann-Menke, J. (2021). Systemischer Lupus erythematodes: Was ist neu? *Der Nephrologe*, 16(5), 319–330. <https://doi.org/10.1007/s11560-021-00519-w>
- Boettcher, M., Joechner, A., Li, Z., Yang, S. F., & Schlegel, P. (2022). Development of CAR T Cell Therapy in Children—A Comprehensive Overview. *Journal of Clinical Medicine*, 11(8), 2158. <https://doi.org/10.3390/jcm11082158>
- Bogdanović, R., Nikolić, V., Pasić, S., Dimitrijević, J., Lipkovska-Marković, J., Erić-Marinković, J., Ognjanović, M., Minić, A., & Stajić, N. (2004). Lupus nephritis in childhood: A review of 53 patients followed at a single center. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 19(1), 36–44. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1278-y>
- Boneparth, A., Ilowite, N. T., & CARRA Registry Investigators. (2014). Comparison of renal response parameters for juvenile membranous plus proliferative lupus nephritis versus isolated proliferative lupus nephritis: A cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *Lupus*, 23(9), 898–904. <https://doi.org/10.1177/0961203314531841>
- Boneparth, A., Wenderfer, S. E., Moorthy, L. N., Radhakrishna, S. M., Sagcal-Gironella, A. C. P., von Scheven, E., & CARRA Registry investigators. (2017). Clinical characteristics of children with membranous lupus nephritis: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Lupus*, 26(3), 299–306. <https://doi.org/10.1177/0961203316662720>
- Cameron, J. S. (1994). Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 8(2), 230–249. <https://doi.org/10.1007/BF00865490>
- Ceobanu, G., & Edwards, C. J. (2024). JAK inhibitors in systemic lupus erythematosus: Translating pathogenesis into therapy. *Lupus*, 33(13), 1403–1415. <https://doi.org/10.1177/09612033241287594>
- Chandar, J., Gómez-Marín, O., del Pozo, R., Sanders, L., Montane, B., Abitbol, C., Strauss, J., & Zilleruelo, G. (2005). Role of routine urinalysis in asymptomatic pediatric patients. *Clinical Pediatrics*, 44(1), 43–48. <https://doi.org/10.1177/000992280504400105>
- Christopher-Stine, L., Siedner, M., Lin, J., Haas, M., Parekh, H., Petri, M., & Fine, D. M. (2007). Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *The Journal of Rheumatology*, 34(2), 332–335.
- Dall'Era, M., Cisternas, M. G., Smilek, D. E., Straub, L., Houssiau, F. A., Cervera, R., Rovin, B. H., & Mackay, M. (2015). Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: Lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(5), 1305–1313. <https://doi.org/10.1002/art.39026>
- Davidson, J. E., Fu, Q., Ji, B., Rao, S., Roth, D., Magder, L. S., & Petri, M. (2018). Renal Remission Status and Longterm Renal Survival in Patients with Lupus Nephritis: A Retrospective Cohort Analysis. *The Journal of Rheumatology*, 45(5), 671–677. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161554>

- Demir, S., Gülhan, B., Özen, S., Çeleğen, K., Batu, E. D., Taş, N., Orhan, D., Bilginer, Y., Düzova, A., Ozaltın, F., & Topaloğlu, R. (2022). Long-term renal survival of paediatric patients with lupus nephritis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 37(6), 1069–1077. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab152>
- Emre, S., Bilge, I., Sirin, A., Kilicaslan, I., Nayir, A., Oktem, F., & Uysal, V. (2001). Lupus nephritis in children: Prognostic significance of clinicopathological findings. *Nephron*, 87(2), 118–126. <https://doi.org/10.1159/000045899>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M., Houssiau, F., Jayne, D., Kouloumas, M., Kuhn, A., Larsen, J. L., Lerstrom, K., Moroni, G., Mosca, M., Schneider, M., ... Boumpas, D. T. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 78(6), 736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Andersen, J., Aringer, M., Arnaud, L., Bae, S.-C., Boletis, J., Bruce, I. N., Cervera, R., Doria, A., Dörner, T., Furie, R. A., Gladman, D. D., Houssiau, F. A., Inês, L. S., Jayne, D., Kouloumas, M., Kovács, L., Mok, C. C., ... Boumpas, D. T. (2024). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(1), 15–29. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224762>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Cheema, K., Anders, H.-J., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J., Frangou, E., Houssiau, F. A., Hollis, J., Karras, A., Marchiori, F., Marks, S. D., Moroni, G., Mosca, M., Parodis, I., Praga, M., Schneider, M., Smolen, J. S., ... Boumpas, D. T. (2020). 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 713–723. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>
- Furie, R., Aroca, G., Alvarez, A., Fragoso-Loyo, H., Zuta Santillán, E., Rovin, B., Schindler, T., Hassan, I., Cascino, M., Garg, J., & Malvar, A. (2019). A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab or Placebo in Combination with Mycophenolate Mofetil in Patients with Active Class III or IV Lupus Nephritis [abstract]. 71 (suppl 10).
- Gellermann, J., Weber, L., Pape, L., Tönshoff, B., Hoyer, P., Querfeld, U., & Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). (2013). Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 24(10), 1689–1697. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012121200>
- Godron-Dubrasquet, A., Woillard, J.-B., Decramer, S., Fila, M., Guignon, V., Tellier, S., Morin, D., Sordet, M., Saint-Marcoux, F., & Harambat, J. (2021). Mycophenolic acid area under the concentration-time curve is associated with therapeutic response in childhood-onset lupus nephritis. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 36(2), 341–347. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04733-x>
- Gomez Mendez, L. M., Cascino, M. D., Garg, J., Katsumoto, T. R., Brakeman, P., Dall’Era, M., Looney, R. J., Rovin, B., Dragone, L., & Brunetta, P. (2018). Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 13(10), 1502–1509. <https://doi.org/10.2215/CJN.01070118>
- Groot, N., Shaikhani, D., Teng, Y. K. O., de Leeuw, K., Bijl, M., Dolhain, R. J. E. M., Zirkzee, E., Fritsch-Stork, R., Bultink, I. E. M., & Kamphuis, S. (2019). Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 71(2), 290–301. <https://doi.org/10.1002/art.40697>
- Hackl, A., Becker, J. U., Körner, L. M., Ehren, R., Habbig, S., Nüsken, E., Nüsken, K.-D., Ebner, K., Liebau, M. C., Müller, C., Pohl, M., & Weber, L. T. (2018). Mycophenolate mofetil following glucocorticoid treatment in Henoch-Schönlein purpura nephritis: The role of early initiation and therapeutic drug monitoring. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 33(4), 619–629. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3846-6>
- Hackl, Á., Cseppekál, O., Gessner, M., Liebau, M. C., Habbig, S., Ehren, R., Müller, C., Taylan, C., Dötsch, J., & Weber, L. T. (2016). Mycophenolate Mofetil Therapy in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome: Does Therapeutic Drug Monitoring Make a Difference? *Therapeutic Drug Monitoring*, 38(2), 274–279. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000258>
- Hari, P., Bagga, A., Mahajan, P., & Dinda, A. (2009). Outcome of lupus nephritis in Indian children. *Lupus*, 18(4), 348–354. <https://doi.org/10.1177/0961203308097570>
- Hogan, J., Godron, A., Baudouin, V., Kwon, T., Harambat, J., Deschênes, G., & Niel, O. (2018). Combination therapy of rituximab and mycophenolate mofetil in childhood lupus nephritis. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 33(1), 111–116. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3767-4>
- Hogg, R. J., Furth, S., Lemley, K. V., Portman, R., Schwartz, G. J., Coresh, J., Balk, E., Lau, J., Levin, A., Kausz, A. T., Eknoyan, G., Levey, A. S., & National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. (2003). National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: Evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*, 111(6 Pt 1), 1416–1421. <https://doi.org/10.1542/peds.111.6.1416>
- Hou, L., Zhou, P., Zhao, C., Wang, X., & Du, Y. (2024). Tofacitinib for child-onset systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Immunology*, 15, 1457821. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1457821>

- Hu, W., Chen, Y., Wang, S., Chen, H., Liu, Z., Zeng, C., Zhang, H., & Liu, Z. (2016). Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 11(4), 585–592. <https://doi.org/10.2215/CJN.06720615>
- Hu, W. X., Chen, Y. H., Bao, H., Liu, Z. Z., Wang, S. F., Zhang, H. T., & Liu, Z. H. (2015). Glucocorticoid with or without additional immunosuppressant therapy for patients with lupus podocytopathy: A retrospective single-center study. *Lupus*, 24(10), 1067–1075. <https://doi.org/10.1177/0961203315578766>
- Hugle, B., Silverman, E. D., Tyrrell, P. N., Harvey, E. A., Hébert, D., & Benseler, S. M. (2015). Presentation and outcome of paediatric membranous non-proliferative lupus nephritis. *Pediatric Nephrology*, 30(1), 113–121. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2908-2>
- Kajawo, S., Botha, F. C. J., & Okpechi, I. G. (2017). Clinico-pathological features of repeat renal biopsies in patients with lupus nephritis at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *Lupus*, 26(12), 1339–1346. <https://doi.org/10.1177/0961203317695466>
- Katsuno, T., Ozaki, T., Ozeki, T., Hachiya, A., Kim, H., Kato, N., Ishimoto, T., Kato, S., Kosugi, T., Tsuboi, N., Mizuno, M., Ito, Y., & Maruyama, S. (2018). Investigation on the benefits of mycophenolate mofetil and therapeutic drug monitoring in the treatment of Japanese patients with lupus nephritis. *Clinical and Experimental Nephrology*, 22(6), 1341–1350. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1590-2>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, 100(4S), S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- Lau, K. K., Ault, B. H., Jones, D. P., & Butani, L. (2008). Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis: Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil. *Journal of Pediatric Health Care: Official Publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*, 22(5), 282–288. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2007.07.006>
- Lertdumrongluk, P., Somporn, P., Kittanamongkolchai, W., Traitanon, O., Vadcharavivad, S., & Avihingsanon, Y. (2010). Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney International*, 78(4), 389–395. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.170>
- Liu, Y., & Kaplan, M. J. (2018). Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: An update. *Current Opinion in Rheumatology*, 30(5), 441–448. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000528>
- Lurbe, E., Agabiti-Rosei, E., Cruickshank, J. K., Dominiczak, A., Erdine, S., Hirth, A., Invitti, C., Litwin, M., Mancia, G., Pall, D., Rascher, W., Redon, J., Schaefer, F., Seeman, T., Sinha, M., Stabouli, S., Webb, N. J., Wühl, E., & Zanchetti, A. (2016). 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*, 34(10), 1887–1920. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>
- Łuszczńska, P., Pawiński, T., Kunicki, P. K., Durlik, M., Augustyniak-Bartosik, H., & Hurkacz, M. (2019). Pharmacokinetics of free and total mycophenolic acid in adult lupus nephritis patients-implications for therapeutic drug monitoring. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 371–379. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2599-x>
- Mackensen, A., Müller, F., Mougiakakos, D., Böltz, S., Wilhelm, A., Aigner, M., Völkl, S., Simon, D., Kleyer, A., Munoz, L., Kretschmann, S., Kharboutli, S., Gary, R., Reimann, H., Rösler, W., Uderhardt, S., Bang, H., Herrmann, M., Ekici, A. B., ... Schett, G. (2022). Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nature Medicine*, 28(10), 2124–2132. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02017-5>
- Müller, F., Taubmann, J., Bucci, L., Wilhelm, A., Bergmann, C., Völkl, S., Aigner, M., Rothe, T., Minopoulou, I., Tur, C., Knitza, J., Kharboutli, S., Kretschmann, S., Vasova, I., Spoerl, S., Reimann, H., Munoz, L., Gerlach, R. G., Schäfer, S., ... Schett, G. (2024). CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease—A Case Series with Follow-up. *New England Journal of Medicine*, 390(8), 687–700. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308917>
- Neumann, I., Fuhrmann, H., Fang, I.-F., Jaeger, A., Bayer, P., & Kovarik, J. (2008). Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 23(11), 3514–3520. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn360>
- Ohl, K., & Tenbrock, K. (2011). Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2011, 432595. <https://doi.org/10.1155/2011/432595>
- Pawinski, T. (2010). Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: A potential treatment for lupus nephritis. *Kidney International*, 78(4), 335–336. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.181>
- Pereira, M., Muscal, E., Eldin, K., Hicks, M. J., Sagcal-Gironella, A. C. P., DeGuzman, M., & Wenderfer, S. E. (2017). Clinical presentation and outcomes of childhood-onset membranous lupus nephritis. *Pediatric Nephrology*, 32(12), 2283–2291. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3743-z>
- Pottel, H., Hoste, L., Dubourg, L., Ebert, N., Schaeffner, E., Eriksen, B. O., Melsom, T., Lamb, E. J., Rule, A. D., Turner, S. T., Glasscock, R. J., De Souza, V., Selistre, L., Mariat, C., Martens, F., & Delanaye, P. (2016). An estimated glomerular filtration rate equation for the full age

- spectrum. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 31(5), 798–806. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv454>
- Pourafshar, N., Karimi, A., Wen, X., Sobel, E., Pourafshar, S., Agrawal, N., Segal, E., Mohandas, R., & Segal, M. S. (2019). The utility of trough mycophenolic acid levels for the management of lupus nephritis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 34(1), 83–89. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy026>
- Ranganathan, D., Abdul-Aziz, M. H., John, G. T., McWhinney, B. C., Fassett, R. G., Healy, H., Kubler, P., Lim, A., Lipman, J., Purvey, M., Roberts, M., Reyaldene, R., Ungerer, J., & Roberts, J. A. (2019). Pharmacokinetics of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Lupus Nephritis (POEMSLUN). *Therapeutic Drug Monitoring*, 41(6), 703–713. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000658>
- Rovin, B. H., Adler, S. G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdige, K. A., Chan, T. M., Cook, H. T., Fervenza, F. C., Gibson, K. L., Glasscock, R. J., Jayne, D. R. W., Jha, V., Liew, A., Liu, Z.-H., Mejía-Vilet, J. M., Nester, C. M., Radhakrishnan, J., Rave, E. M., Reich, H. N., ... Floege, J. (2021). Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, 100(4), 753–779. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
- Rovin, B. H., Solomons, N., Pendergraft, W. F., Dooley, M. A., Tumlin, J., Romero-Diaz, J., Lysenko, L., Navarra, S. V., Huizinga, R. B., & AURA-LV Study Group. (2019). A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney International*, 95(1), 219–231. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.025>
- Ruggiero, B., Vivarelli, M., Gianviti, A., Benetti, E., Peruzzi, L., Barbano, G., Corona, F., Ventura, G., Pecoraro, C., Murer, L., Ghiggeri, G. M., Pennesi, M., Edefonti, A., Coppo, R., & Emma, F. (2013). Lupus nephritis in children and adolescents: Results of the Italian Collaborative Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(6), 1487–1496. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs589>
- Sakthiswary, R., & D'Cruz, D. (2014). Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 93(16), e86. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000086>
- Schmitt, R. (2022). Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems: Einfluss auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung. *Der Nephrologe*, 17(1), 26–33. <https://doi.org/10.1007/s11560-021-00525-y>
- Schwartz, G. J., & Work, D. F. (2009). Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 4(11), 1832–1843. <https://doi.org/10.2215/CJN.01640309>
- Smith, E., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Ciurtin, C., Davidson, J., Gardner-Medwin, J., Haslam, K., Hawley, D., Leahy, A., Leone, V., McErlane, F., Mewar, D., Modgil, G., Moots, R., Pilkington, C., Ramanan, A., Rangaraj, S., Riley, P., ... Hedrich, C. M. (2019). Outcomes following mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide induction treatment for proliferative juvenile-onset lupus nephritis. *Lupus*, 28(5), 613–620. <https://doi.org/10.1177/0961203319836712>
- Smith, E. M. D., Yin, P., Jorgensen, A. L., & Beresford, M. W. (2018). Clinical predictors of active LN development in children—Evidence from the UK JSLE Cohort Study. *Lupus*, 27(13), 2020–2028. <https://doi.org/10.1177/0961203318801526>
- Staples, A., LeBlond, R., Watkins, S., Wong, C., & Brandt, J. (2010). Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 25(11), 2321–2326. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1598-7>
- Stojkic, I., Harper, L., Coss, S., Kallash, M., Driest, K., Lamb, M., Ardoin, S. P., & Akoghlianian, S. (2024). CAR T cell therapy for refractory pediatric systemic lupus erythematosus: A new era of hope? *Pediatric Rheumatology*, 22(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12969-024-00990-4>
- Suhlrie, A., Hennies, I., Gellermann, J., Büscher, A., Hoyer, P., Waldegger, S., Wygoda, S., Beetz, R., Lange-Sperandio, B., Klaus, G., Konrad, M., Holder, M., Staude, H., Rascher, W., Oh, J., Pape, L., Tönshoff, B., Haffner, D., & German Society of Paediatric Nephrology. (2020). Twelve-month outcome in juvenile proliferative lupus nephritis: Results of the German registry study. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 35(7), 1235–1246. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04501-x>
- Taheri, S., & Beiraghdar, F. (2011). Lupus Nephritis in Iranian Children: A Review of 60 Patients. *Renal Failure*, 33(5), 499–505. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.573897>
- Tamirou, F., D'Cruz, D., Sangle, S., Remy, P., Vasconcelos, C., Fiehn, C., Ayala Gutierrez, M. del M., Gilboe, I.-M., Tektonidou, M., Blockmans, D., Ravelingien, I., le Guern, V., Depresseux, G., Guillevin, L., Cervera, R., Houssiau, F. A., & MAINTAIN Nephritis Trial Group. (2016). Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(3), 526–531. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206897>
- Tamirou, F., Lauwerys, B. R., Dall'Era, M., Mackay, M., Rovin, B., Cervera, R., & Houssiau, F. A. (2015). A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: Data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Science & Medicine*, 2(1), e000123. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000123>
- Tannor, E. K., Bates, W. D., & Moosa, M. R. (2018). The clinical relevance of repeat renal biopsies in the management of lupus nephritis: A South African experience. *Lupus*, 27(4), 525–535. <https://doi.org/10.1177/0961203317726864>

- Tunnicliffe, D. J., Palmer, S. C., Henderson, L., Masson, P., Craig, J. C., Tong, A., Singh-Grewal, D., Flanc, R. S., Roberts, M. A., Webster, A. C., & Strippoli, G. F. (2018). Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 6(6), CD002922. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002922.pub4>
- van Gelder, T., Berden, J. H. M., & Berger, S. P. (2015). To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF? Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 30(4), 560–564. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu184>
- Weber, L. T., Shipkova, M., Armstrong, V. W., Wagner, N., Schütz, E., Mehls, O., Zimmerhackl, L. B., Oellerich, M., & Tönshoff, B. (2002). Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. Clinical Chemistry, 48(3), 517–525.
- Woillard, J.-B., Bader-Meunier, B., Salomon, R., Ranchin, B., Decramer, S., Fischbach, M., Berard, E., Guignon, V., Harambat, J., Dunand, O., Tenenbaum, J., Marquet, P., & Saint-Marcoux, F. (2014). Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring. British Journal of Clinical Pharmacology, 78(4), 867–876. <https://doi.org/10.1111/bcp.12392>
- Wong, S.-N., Tse, K.-C., Lee, T.-L., Lee, K.-W., Chim, S., Lee, K.-P., Wai-Po Chu, R., Chan, W., Fong, K.-W., Hui, J., Po-Siu Li, S., Yeung, P.-S., Yuen, S.-F., Chi-Hang Ho, A., Chuk-Kwan Leung, L., Luk, D., Tong, P.-C., Chan, S.-Y., Cheung, H.-M., ... Lau, D. (2006). Lupus nephritis in Chinese children—A territory-wide cohort study in Hong Kong. Pediatric Nephrology (Berlin, Germany), 21(8), 1104–1112. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0052-3>
- Zabotti, A., Baraldo, M., Quartuccio, L., Sacco, S., De Marchi, G., & De Vita, S. (2015). Optimizing the dose of mycophenolate mofetil for the maintenance treatment of lupus nephritis by therapeutic drug monitoring. Clinical Rheumatology, 34(1), 171–174. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2786-9>
- Zahr, N., Arnaud, L., Marquet, P., Haroche, J., Costedoat-Chalumeau, N., Hulot, J.-S., Funck-Brentano, C., Piette, J.-C., & Amoura, Z. (2010). Mycophenolic acid area under the curve correlates with disease activity in lupus patients treated with mycophenolate mofetil. Arthritis and Rheumatism, 62(7), 2047–2054. <https://doi.org/10.1002/art.27495>
- Zeher, M., Doria, A., Lan, J., Aroca, G., Jayne, D., Boletis, I., Hiepe, F., Prestele, H., Bernhardt, P., & Amoura, Z. (2011). Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. Lupus, 20(14), 1484–1493. <https://doi.org/10.1177/0961203311418269>

Empfehlung 14c

Konsensstärke: 100%

Mit Beginn der Menarche soll bei PatientInnen mit jSLE thematisiert werden, dass bei Schwangerschaftswunsch oder Schwangerschaft bestimmte Medikamente nicht (mehr) eingenommen bzw. ersetzt werden: dazu gehören Mycophenolsäure/MMF, Methotrexat und Cyclophosphamid/CYC.

Die EULAR empfiehlt Folgendes zum Umgang mit Familienplanung und Schwangerschaft bei PatientInnen mit systemischem Lupus erythematodes und/oder APS: Hydroxychloroquin und orale Glukokortikoide, Azathioprin, Ciclosporin A/ Tacrolimus und IVIG können vor und während einer Schwangerschaft zur Vorbeugung oder Behandlung von SLE-Schüben eingesetzt werden. Hingegen muss bei Mycophenolsäure, CYC, Leflunomid, Methotrexat und ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern eine verlässliche Antikonception ab der Postmenarche erfolgen. (Andreoli et al., 2017).

6.5 Zusammenfassende Therapieempfehlungen

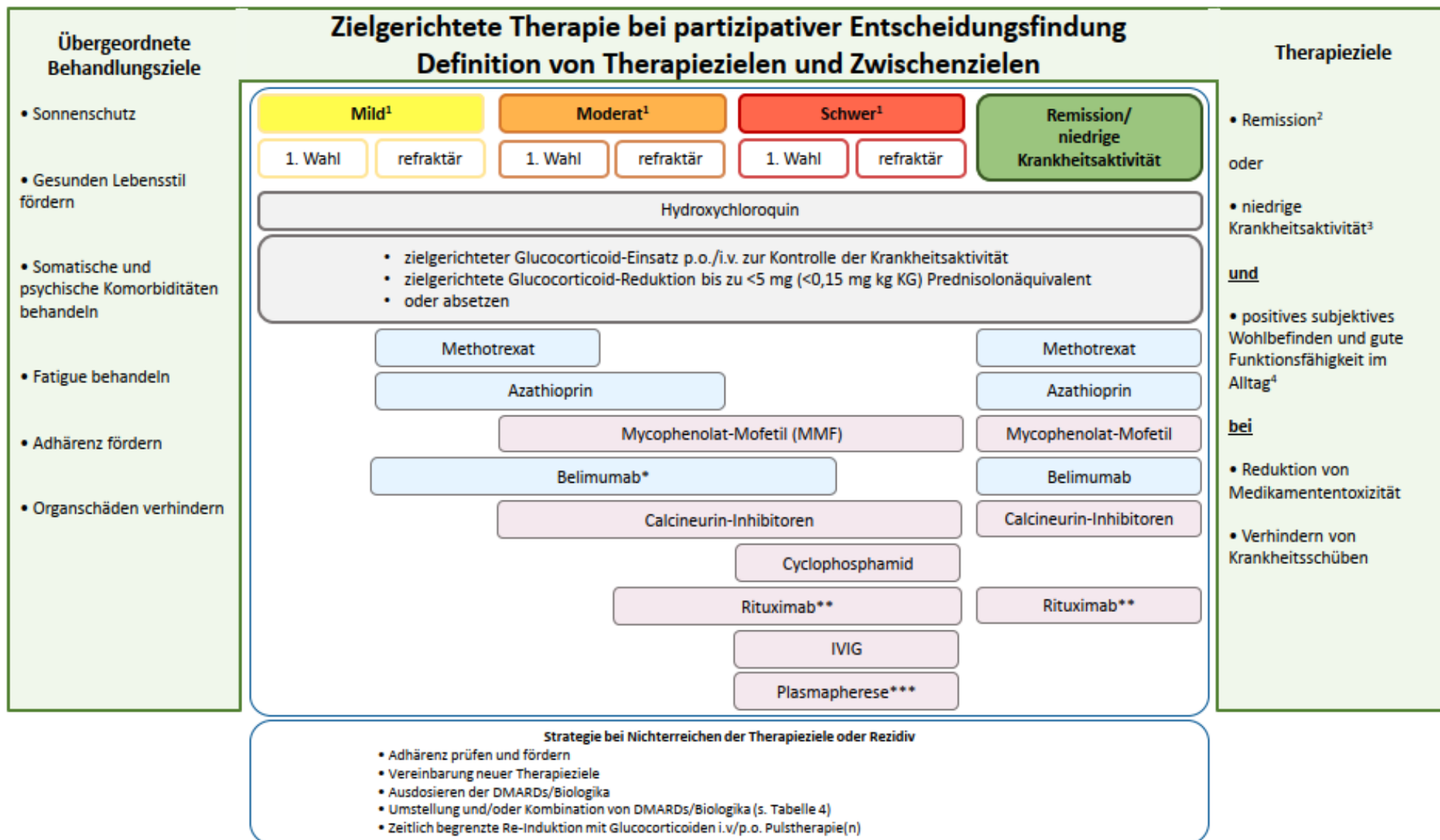
Die Therapieempfehlungen sowie übergeordneten Therapiestrategien des jSLE sind in den Graphiken 1 und 2 am Ende dieses Kapitels bzw. Ende von Kapitel 7 für die Lupusnephritis zusammengefasst. Die klinische Herausforderung ist es, der Heterogenität der Erkrankung, die sich in der oft mangelnden Evidenz spiegelt, durch eine strukturierte personalisierte Behandlung im Sinne einer treat-to-target-Strategie zu begegnen.

Entscheidend ist, dass die Kinder, Jugendlichen und ihre Familien durch das betreuende Rheuma-Team so informiert werden, dass die unterschiedlichen Therapieoptionen mit Nutzen und Risiken verstanden werden. Die Bedürfnisse der Kinder und Jugendlichen müssen in den Behandlungsoptionen berücksichtigt werden. Gemeinsam muss eine Behandlungsstrategie entwickelt werden, die von den Kindern und Jugendlichen umgesetzt werden kann.

Krankheitsschwere, Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen mit jSLE, Komorbiditäten und Krankheitsschaden sind die Grundlage für die Therapieentscheidungen. Ziel der Behandlung ist es, die Remission oder eine cLLDAS/VLDA zu erreichen, Krankheitsschübe zu verhindern, den Krankheitsschaden zu minimieren und den Kindern und Jugendlichen eine gute Lebensqualität und Teilhabe zu ermöglichen.

Bei Nicht-Ansprechen der Behandlung oder bei Rezidiven sollte vor einer Therapieänderung die Adhärenz in einem offenen Gespräch thematisiert und wenn möglich auch geprüft werden.

Die Behandlungsempfehlungen beinhalten keine Medikamente, für die bisher keine oder nur wenige Daten für den jSLE publiziert wurden. Bei therapierefraktären Fällen kann es erforderlich sein, solche Medikamente im Rahmen eines *off-label use* zu verwenden.



Für Medikamentendosierungen verweisen wir auf das Kinderformularium www.kinderformularium.de

¹Die **Krankheitsaktivität mild, moderat und schwer** muss regelmäßig erfasst, dokumentiert und bewertet und entsprechend adaptiert werden, idealerweise mit dem **cSLEDAI** (SLEDAI-2K ohne serologische Aktivität). Da der SLEDAI als dichotome Skala im wesentlichen Organmanifestationen erfasst, muss die Einschätzung der **Krankheitsaktivität** um eine **Einschätzung durch den Arzt** auf einer visuellen Analogskala (**VAS**) ergänzt werden (Ogbu et al., 2024; E. M. D. Smith et al., 2024c)

Entscheidend ist, dass die Therapie sich nicht an einem Organ orientiert, sondern die Vielfalt der Manifestationen berücksichtigt und deshalb die Remission ebenso wie die Krankheitsaktivität übergeordnet erfasst werden (Smith 2023). Kategorisierung bei Erwachsenen: **Milde Manifestation:** Konstitutionelle Symptome/milde Arthritis/Erythem <9% der Körperoberfläche (KOF), Thrombozytopenie 50–100/nl; SLEDAI (SLE Disease Activity Index) <6; **Moderate Manifestation** RA (rheumatoide Arthritis)-ähnliche Arthritis/Erythem 9–18% KOF/kutane Vaskulitis ≤18% KOF; Thrombozytopenie 20–50/nl; Serositis; SLEDAI 7–12; **Schwere Manifestation:** Organbeteiligung (Nephritis, Zentralnervensystem [ZNS], Myelitis, Pneumonitis, mesenteriale Vaskulitis, Myokarditis); Thrombozytopenie <20/nl; TTP (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)-ähnliche Erkrankung, akutes Hämophagozytose-Syndrom, SLEDAI >12.

² **Remission jSLE:** Klinische Remission **mit GC** cSLEDAI = 0, Krankheitsaktivität Arzt/Ärztin (VAS 0-3) <0,5, Prednisolonäquivalent 0,1 mg/kg KG, maximal 5 mg, Hydroxychloroquin, DMARDS und Biologika als Dauertherapie, Klinische Remission des jSLE **ohne Glukokortikoide** wird definiert als cSLEDAI = 0, ärztliche Globaleinschätzung Krankheitsaktivität (VAS 0-3) <0,5, Hydroxychloroquin, DMARDS und Biologika als Dauertherapie. Dauertherapie kann erfolgen, wenn Dosisänderungen nicht aufgrund von Krankheitsaktivität, sondern zur Förderung von Adhärenz, Gewichtsanpassung, zum Erreichen der Zieldosis oder zur Reduktion von Nebenwirkungen erfolgten (Smith et al 2024).

³ **Childhood lupus low disease activity state cLLDAS:** (SLEDAI)-2 K ≤4 ohne Aktivität in großen Organsystemen und keine neue Krankheitsaktivität seit letzter Beobachtung und Bewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt ≤1 (Skala 0-3) und Prednisolondosis ≤0.15 mg/kg KG/Tag, ≤7.5 mg/Tag/Maximum unter Therapie mit Antimalariamitteln, immunmodulierenden Medikamenten (DMARD), und Biologika Dauertherapie kann erfolgen, wenn Dosisänderungen nicht aufgrund von Krankheitsaktivität, sondern zur Förderung von Adhärenz, Gewichtsanpassung, zum Erreichen der Zieldosis oder zur Reduktion von Nebenwirkungen erfolgten. (Smith EMD, et al. 2023b). **Anmerkung:** die Konsensusgruppe hat sich für **eine anzustrebende Maximaldosis von ≤5 mg/Tag Prednisolonäquivalent** entschieden im Unterschied zu ≤0.15 mg/kg/Tag, 7.5 mg/Tag/Maximum in der Definition des cLLDAS). Diese Entscheidung wurde vor der PreS Publikation (Smith et al 2024) getroffen, in welcher die Remission über die anzustrebende Minimaldosis von 0,1 mg ≤5 mg (E. M. D. Smith et al., 2024) definiert wurde. Somit ist die anzustrebende Prednisolonäquivalenzdosis für Remission und cLLDAS theoretisch gleich, das Prednisolonäquivalent von 5mg wären aber 0,1 mg/kg/Tag.

⁴ Die **PatientInnenperspektive** muss regelmäßig erfasst und in die zielgerichtete Behandlung auch Element des Therapieansprechens einbezogen werden. Wir empfehlen die Erfassung des subjektiven Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit im Alltag (zum Beispiel Wohlbefinden VAS PatientIn und Eltern, Funktionsfähigkeit im Alltag CHAQ (Holland et al., 2018))

Abk: AZA Azathioprin, BEL Belimumab, cAPLS katastrophales Antiphospholipid-Syndrom, CNI Calcineurin-Inhibitor, CYC Cyclophosphamid, GC Glukokortikoide, IVIG i.v. Immunglobuline ad 2 g/kg KG, MTX Methotrexat, MMF Mycophenolatmofetil, PDN Prednisolon, PLEX Plasmapherese, RTX Rituximab, TTP thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

* Belimumab als Zusatztherapie ist aktuell bei Kindern ab 5 Jahren nur für refraktäre serologisch aktive Manifestationen ohne schweren Organbefall zugelassen und empfohlen, wie z. B. Haut, muskuloskelettale Manifestationen, Fatigue und ist nicht für die Behandlung von NP-SLE/renale Manifestationen.

** ggf. switch zu Obinutuzumab (wenn unter RTX-Serumkrankheit oder unzureichende B-Zell-Depletion auftreten)

*** Plasmapherese in Kombination mit CYC, IVIG oder RTX (CAVE: optimale Reihenfolge PLEX ≥ RTX bzw. IVIG bzw. Abstand RTX bzw. IVIG ≥ PLEX beachten)

Bei schweren oder therapierefraktären NP-SLE-Manifestationen (Enzephalopathie, Psychose, Krampfanfall, NP-SLE-Vaskulitis) ist die Kombination von PLEX, IVIG und Rituximab eine mögliche Therapieoption

Tabelle 8: Medikamentendosierungen		
Medikament	Dosierung	<u>Keine Kombination mit</u>
Hydroxychloroquin	3-5 mg/kg pro Tag (maximal 400mg/Tag) p. o.	
Methotrexat	10–20 mg/m ² KOF /Woche p. o. oder s. c. max 25mg/Woche	Azathioprin, Cyclophosphamid
Azathioprin	1–3 mg/kg pro Tag in 1-2 ED (maximal 150 mg/Tag) p. o.	MTX, MMF, Cyclophosphamid
Mycophenolat Mofetil (MMF)	1200–1800 mg/m ² pro Tag in 2 ED (maximal 3 g/Tag für Jugendliche) p. o. Medikamenten-Monitoring: MPA-area under the curve (AUC): Optimale Wirksamkeit bei AUC >45 mg x h/L	Azathioprin, Cyclophosphamid
Cyclosporin	3-5 mg/kg/Tag, Anpassung an Talspiegel (Ziel 80-120 µmol/l). Nach Remission sind auch niedrigere Talspiegel zur Reduktion der Nephrotoxizität angemessen	Cyclophosphamid
Tacrolimus	0,05-0,1 mg/kg in 2 ED, nach Wirkung und Medikamentenspiegel (4-8 ng/ml 12 nach Einnahme) titrieren (max 10mg/Tag). Nach Remission sind auch niedrigere Talspiegel zur Reduktion der Nephrotoxizität angemessen.	
Belimumab	10 mg/Kg initial, nach 2 und 4 Wochen, danach alle 4 Wochen i. v.	Kombinierbar mit anderen DMARDs (außer mit anderen Biologika), sequentielle Therapie mit Rituximab möglich
Rituximab und andere B-zelldepletierende monoklonale Antikörper	375 mg/m ² KOF initial und nach 1, 2 und 3 Wochen i. v. oder 750 mg/m ² KOF (2 Gaben in 14 Tagen Intervall) i. v.	Belimumab (sequentielle Therapie)
Cyclophosphamid	Low-dose Eurolypus Schema: 0.5 g/1,73 m ² (max. 500 mg) i.v. absolut - 6 Gaben alle 2 Wochen über 3 Monate oder bei schwerer/lebensbedrohlicher Erkrankung oder Non-Adhärenz: 500–1000 mg/m ² KOF i. v. monatlich über 6 Monate	Methotrexat, Azathioprin, MMF, Cyclosporin, Tacrolimus (frühestens 4 Wochen nach der letzten Cyclophosphamidgabe und Überwinden des Leukozytennadir)
Intravenöse Immunglobuline	1-2 g/Kg/Gabe über 2-5 Tage i. v. max 80g	
Plasmapherese und Immunabsorption	Schwere, therapierefraktäre Fälle	
Anifrolumab Voclosporin Januskinase-Inhibitoren Chimäre Antigenrezeptor (CAR) T-Zellen	Einzelfall-Entscheidung in therapierefraktären Fällen	abhängig von dem Medikament

7. Lupusnephritis – Nierenbeteiligung bei SLE

Eine Lupusnephritis (LN) ist im Verlauf bei bis zu 80% der Kinder und Jugendlichen mit jSLE zu beobachten und ist häufig zunächst asymptomatisch (Brunner et al., 2008). Kinder und Jugendliche asiatischer, afrikanischer/karibischer oder hispanischer Abstammung haben ein erhöhtes Risiko für eine renale Beteiligung. Die Inzidenz der LN ist bei Kindern und Jugendlichen gegenüber erwachsenen PatientInnen höher und die Schwere der Erkrankung stärker ausgeprägt. Neben der proliferativen LN (Klasse III oder IV) stellen eine nicht-kaucasische Herkunft, ein niedriger sozioökonomischer Status, eine verzögerte Diagnosestellung, eine verringerte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Bluthochdruck und eine weniger intensive Induktionstherapie Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) dar (Bogdanović et al., 2004; Cameron, 1994; Emre et al., 2001). Heutzutage ist jedoch unter einer intensivierten Induktionstherapie bei proliferativer LN das renale Outcome vergleichbar zu dem bei nicht-proliferativer LN (Demir et al., 2022; Wu JH, 2014; Suhlrie et al., 2020). Die Häufigkeit einer Nierenerkrankung im dialysepflichtigen Stadium (CKD Stadium 5D), die mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert ist, beträgt bei juveniler LN über Beobachtungszeiträume von 3 bis 20 Jahren bis zu 15% (Ruggiero et al., 2013; Demir S et al., 2012; Groot et al., 2019; Hari et al., 2009; Taheri & Beiraghdar, 2011; Wong et al., 2006).

7.1 Nephrologische Diagnostik und Monitoring

Empfehlung 15a

Konsensusstärke: 100%

Bei jSLE sollte ein nephrologisches Monitoring gemäß Tabelle 8 durchgeführt werden. Bei Anzeichen für eine Nierenbeteiligung (Protein-Kreatinin-Quotient $>0,5$ g/g im Spontanurin und/oder Abfall der eGFR mit oder ohne glomeruläre Hämaturie) sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Die Nierenbiopsie sollte wiederholt werden, wenn die Befunde möglicherweise die Therapie beeinflussen oder zur Einschätzung der Prognose beitragen.

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung sollen Kinder mit LN von pädiatrischen NephrologInnen, sowie RheumatologInnen gemeinsam betreut werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit isolierter Proteinurie soll zunächst eine orthostatische Proteinurie ausgeschlossen werden (Chandar et al., 2005, S. 43–48). Die Bestimmung des Protein-Kreatinin-Quotienten im Spontanurin (Norm $<0,2$ g Protein/g Kreatinin, signifikante Proteinurie $0,5$ g/g Kreatinin, große Proteinurie „nephrotic range proteinuria“; >2 g/g Kreatinin) stellt eine auch für das Kindes- und Jugendalter validierte Alternative zur Proteinbestimmung im 24 Std.-Sammelurin dar (Hogg et al., 2003) (Tabelle 8). Zur Berechnung der eGFR stehen für Kinder und Jugendliche die revidierte Schwartzformel (Schwartz & Work, 2009; Staples et al., 2010) und für Kinder und Jugendliche vor Transition in die Versorgung durch die Erwachsenenmedizin die „Full age spectrum“ (FAS)-Formel (Pottel et al., 2016) zur Verfügung.

Tabelle 9: Nephrologische Organdiagnostik bei SLE		
Untersuchung	Wann/ Häufigkeit	Zweck, Ergebnis
Spontanurin: - Urinteststreifen - Protein-Kreatinin-Quotient - Phasenkontrast-mikroskopie (frischer Urin) - Urinsediment	Alle 3-6 Monate Bei pos. Urinteststreifen Bei pos. Urinteststreifen	Protein-/Hämaturie (>10 Erys/ μ l) Proteinurie (>0.2 g/g Kreatinin) ^a Glomeruläre Hämaturie (dysmorphe Erythrozyten) Erythrozytenzylinder
Gelegenheitsblutdruck	Alle 3-6 Monate	Hypertonus (>95. Perzentile) ^b
Ambulante 24 Stunden-Blutdruckmessung	Bei erhöhtem Gelegenheitsblutdruck; jährlich bei Hypertonus	Verifizierung einer Hypertonie Monitoring unter antihypertensiver Therapie
S-Kreatinin, Körperhöhe	Alle 3-6 Monate	Glomeruläre Nierenfunktion ^b , eGFR
Venöse Blutgasanalyse, S-Parathormon, Hämoglobin	Alle 3-6 Monate bei eGFR <60 ml/min pro 1,73 m ²	Sekundärkomplikationen der CKD; ggfs. detaillierte nephrologische Abklärung
Nierensonographie	Initial bei Hämaturie und/oder Proteinurie	Echogenität, Nierenvolumen ^c , Ausschluss Nierenvenenthrombose
Gefäßduppler	Bei Makrohämaturie	
Nierenbiopsie	Siehe Text	Schwere der Nierenbeteiligung; Prognose

^a Bei Kindern und Jugendlichen mit isolierter Proteinurie sollte zunächst eine orthostatische Proteinurie durch eine getrennte Sammlung von Tag- und Nachturin oder die Bestimmung des Proteins/Kreatinin-Quotienten im 1. Morgenurin ausgeschlossen werden. Hierbei findet sich eine Proteinurie im Tag-, nicht aber im Nachturin.

^b bezogen auf die Alters- und Geschlechts-abhängige Norm

^c Eine erhöhte Echogenität der Nierenrinde und eine reduzierte kortikomedulläre Differenzierung und/oder erhöhtes Nierenvolumen (> 2 SD) weisen auf eine Lupus-Nephritis hin

S, Serum; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Norm > 90 ml/min pro 1,73 m²); CKD, chronic kidney disease

Hinweisende Laborbefunde für das Vorliegen einer Nierenbeteiligung bei Kindern und Jugendlichen mit jSLE sind u.a. Hämaturie, Proteinurie, Hypertonie, Serum-Kreatininerhöhung, eGFR-Erniedrigung, Neutropenie und erniedrigtes Komplement C3 im Serum (Smith et al., 2018). Ein pathologischer Ultraschallbefund (Nierenvolumen >2 SD; reduzierte kortikomedulläre Differenzierung) der Nieren findet sich bei ca. zwei Drittel der PatientInnen (Suhlrie et al., 2020). Da die klinischen Befunde nicht immer mit dem Ausmaß der Nierenbeteiligung korrelieren (**Tabelle 8**), ist eine Nierenbiopsie informativ, um die Verdachtsdiagnose einer LN zu bestätigen, die LN zu klassifizieren und die Aktivität und Chronizität der Erkrankung zu beurteilen, die für die Behandlungsentscheidung und Prognose von Bedeutung sind (Christopher-Stine et al., 2007; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). Nierenbiopsien sollten nach dem Schema der International Society of Nephrology und der Renal Pathology Society (ISN/RPS) klassifiziert werden (Bajema et al., 2018). Hierbei sollte auf eine detaillierte Beschreibung sowohl aktiver als auch chronischer histopathologischer Veränderungen geachtet werden, insbesondere im Hinblick auf potenziell reversible aktive (entzündliche) Läsionen und chronische Schäden, die unter immunsuppressiver Medikation nicht reversibel sind (Arriens et al., 2017; Kajawo et al., 2017; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c; Tannor et al., 2018).

Tabelle 10: Histologische, klinische und Laborbefunde der verschiedenen Lupusnephritis-Klassen und deren jeweilige Prognose						
Klasse	Hauptläsion	Histologische Kennzeichen	Klinischer Befund	Urinbefund		Prognose
				Erythrozyten	Proteinteststreifen	
I	Minimal mesangial	Normal, mesangiale Immunkomplexe manchmal sichtbar	Keine	Negativ	Negativ	Gut
II	Mesangial proliferativ	Immunkomplexe nur im Mesangium und mesangiale Hyperzellularität	Evtl. Mikrohämaturie, Proteinurie oder beides	Negativ/minimal	Minimal	Gut
III	Fokal proliferativ	Endokapilläre und extrakapilläre zelluläre Proliferation und Glomerulonephritis bei <50% der Glomeruli, in der Regel mit einer segmentalen Verteilung und fokalen subendothelialen Immunkomplexablagerungen und Leukozyteninfiltration	Hämaturie und Proteinurie, evtl. Hypertonie, nephrotisches Syndrom und erhöhtes Serumkreatinin	++ bis +++	++ bis +++ Selten nephrotisch	In Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen
IV	Diffus proliferativ	Endokapilläre und extrakapilläre zelluläre Proliferation und Glomerulonephritis bei >50% der Glomeruli mit diffusen subendothelialen Immunkomplexablagerungen und Leukozyteninfiltration	i.d.R. Hämaturie und Proteinurie, häufig Hypertonie, nephrotisches Syndrom und erhöhtes Serumkreatinin	++ bis +++	++ bis +++ Selten nephrotisch	In Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen
V	Membranös	Verdickung der glomerulären Basalmembran mit subepithelialer und intramembranöser Immunkomplexablagerung	i.d.R. nephrotisches Syndrom, manchmal Mikrohämaturie oder Hypertonie, Serumkreatinin meist normal oder leicht erhöht	+ bis ++	+++ bis nephrotisch	In Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen und von der Rezidivrate
VI	Sklerosierend	Sklerose von $\geq 90\%$ der glomerulären Kapillaren	Unauffälliges Urinsediment, Nierenerkrankung im Endstadium oder langsam ansteigendes Serumkreatinin	variabel	+++ bis nephrotisch	Ungünstig

Aufgrund fehlender aussagekräftiger randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) zur Behandlung von Kindern mit LN können keine belastbaren Aussagen zur Überlegenheit eines bestimmten Behandlungsschemas in Bezug auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen mit LN getroffen werden.

In einer von der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) bei Kindern mit LN Klasse III oder IV durchgeführten retrospektiven Register-Studie wiesen im ersten Behandlungsjahr 80% der PatientInnen Komplikationen im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme, darunter bei 42% der Kinder eine Glukokortikoidtoxizität und 78% eine Wachstumsstörung, auf. Das Ziel ist daher, die Glukokortikoiddosis möglichst gering zu halten und nach 12 Monaten im Falle einer stabilen Remission die Glukokortikoide auszuschleichen (Rovin et al., 2021).

Studien bei erwachsenen und pädiatrischen PatientInnen mit LN weisen darauf hin, dass die Proteinurie nach 12 Monate der beste Einzelprädiktor für den langfristigen renalen Outcome darstellt (Davidson et al., 2018; Dall'Era et al., 2015; Demir et al., 2022; Tamirou et al., 2015). Dementsprechend sollte therapeutisch eine Reduktion der Proteinurie auf $<0,2$ g/g Kreatinin ($<0,5$ g/g) nach 12 Monaten angestrebt werden (vollständiges klinisches Ansprechen), obwohl bis zu 50% der PatientInnen, die dieses Therapieziel nicht erreichen, dennoch eine langfristig stabile Nierenfunktion aufweisen (Tamirou et al., 2015). Ein Rückgang der Proteinurie (mit Normalisierung und/oder Stabilisierung der eGFR) und Verringerung der Proteinurie um 25% sollte innerhalb von 3 Monaten und eine Verringerung der Proteinurie um mindestens 50% (partiell klinisches Ansprechen) nach 6 Monaten erzielt sein (Demir et al., 2022; Ruggiero et al., 2013; Suhlrie et al., 2020). Bei PatientInnen mit einer initialen Proteinurie im nephrotischen Bereich (>2 g Kreatinin/g Protein) können die oben genannten Zeiträume um 6-12 Monate verlängert werden, da sich die Proteinurie langsamer erholt. Somit kann die Berücksichtigung einer zwar sehr hohen, aber stetig abnehmenden Proteinurie vorzeitige, nicht indizierte Therapieänderungen vermeiden.

Tabelle 11: Generelle Therapieprinzipien und -ziele bei der Behandlung der LN

1.	Primäres Therapieziel ist eine stetige Verbesserung und komplette Remission nach 12 Monaten, d.h. Normalisierung der Proteinurie und der eGFR, falls nicht schon irreversible chronische Läsionen vorliegen.
2.	Dies erfordert bei proliferativer LN (Klasse III oder IV) eine initiale intensive immunsuppressive Therapie über einen Zeitraum von 3-6 Monaten (Induktionstherapie), gefolgt von einer Erhaltungstherapie.
3.	Ein Ziel der Erhaltungstherapie ist es, durch die Hinzunahme von immunsuppressiven Medikamenten wie Mycophenolatmofetil oder Azathioprin Glukokortikoide einzusparen (Zieldosis Prednison $\leq 0,15$ mg/kg KG pro Tag bzw. ≤ 5 mg/Tag) und im Falle einer stabilen Remission Glukokortikoide nach 36 Monaten auszuschleichen.
4.	Sekundäre Therapieziele sind die Vermeidung von Rezidiven, die bei ca. 1/3 der Kinder und Jugendlichen mit aktiver LN Klasse III oder IV zu erwarten sind, und den daraus resultierenden Organschädigungen, und von Krankheits- und/oder Therapie-assoziierten Komplikationen wie Wachstumsstörung, Osteopenie, Infertilität, Infektionen, chronische Nierenerkrankung und kardiovaskulären Schaden.
5.	Fehlendes Ansprechen ist dadurch definiert, dass sich unter der Induktionstherapie innerhalb von 3-4 Wochen keine Besserung oder sogar Progredienz der Erkrankung in Bezug auf Proteinurie, eGFR und Zusammenschau aller weiteren klinischen Befunde zeigt.

	Dies kann ohne zügige Intervention mit Intensivierung der Immunsuppression zu einem irreversiblen Nephron-Verlust, einer progredienten Nierenerkrankung und terminalen Niereninsuffizienz führen.
6.	Ein unzureichendes Ansprechen ist definiert, wenn sich unter der Induktionstherapie keine stetige Verbesserung der Proteinurie mit Reduktion des Protein/Kreatinin-Quotienten auf <50% des Ausgangswerts oder <0,5 g/g und Normalisierung der eGFR oder eGFR >60 ml/min/1,73m ² bei initialer eGFR <60 ml/min/1,73m ² innerhalb von 3-6 Monaten zeigt. Hierbei gilt es primär den Trend der engmaschig zu erhebenden Befunde zu berücksichtigen.

Adaptiert aus Boedecker-Lips & Weinmann-Menke, 2021; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c

Indikationen für eine immunsuppressive Behandlung bei LN

Empfehlung 15b

Konsensstärke: 100%

Bei aktiver Klasse III oder IV (+/- Klasse V) LN, mit oder ohne gleichzeitige histologische Chronifizierung, sollte eine immunsuppressive Behandlung, die aus Glukokortikoiden in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) oder bei ungünstigen klinischen oder histologischen Risikofaktoren aus intravenösem Cyclophosphamid (CYC) besteht, erfolgen.

Erwachsene PatientInnen mit Klasse III oder IV LN

Für erwachsene PatientInnen mit diffuser (Klasse IV) oder fokaler (Klasse III) proliferativer LN wird eine Induktions- oder Initialtherapie empfohlen, die aus Glukokortikoiden in Kombination mit MMF oder intravenösem CYC nach dem EuroLupus-Schema besteht (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). Daten aus RCTs bei Erwachsenen mit LN haben eine vergleichbare Wirksamkeit von MMF oder CYC in der Initialtherapie gezeigt (Appel et al., 2009). Auch eine aktualisierte systematische Cochrane-Analyse zeigt eine ähnliche Wirksamkeit von MMF bzw. Mycophenolatsäure (MPA) im Vergleich zu CYC, mit möglichen ethnischen Unterschieden, d.h. MMF ist bei Afroamerikanern möglicherweise wirksamer (Tunnicliffe et al., 2018). Die Daten der 10-Jahres-Euro-Lupus-Nephritis-Studie bei erwachsenen LN-PatientInnen zeigten, dass niedrig-dosiertes CYC im Vergleich zu hoch-dosiertem CYC gleich wirksam ist, und das niedrig-dosierte Schema wurde auch in außereuropäischen Populationen eingesetzt (Tamirou et al., 2016). Folglich werden von der European League Against Rheumatism und der European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) sowohl MMF als auch niedrig-dosiertes CYC (500 mg/1,73 m² Körperoberfläche alle zwei Wochen, insgesamt sechs Dosen) als Erstlinienoptionen für die Induktionstherapie empfohlen (Fanouriakis et al., 2020, 2024). Die empfohlene Zieldosis von MMF beträgt 1,2 g/m² pro Tag. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen, Wirksamkeit und MPA-Plasmaspiegeln angepasst werden (s.u.). Alternativ kann das Prodrug Natrium-Mycophenolat (Enteric-coated Mycophenolsäure, EC-MPS; 360 mg entsprechen 500 mg MMF)

eingesetzt werden, das teilweise besser gastral toleriert wird; Diarrhoen als häufigste intestinale Nebenwirkung treten jedoch nicht seltener als unter MMF auf. Hochdosiertes intravenöses CYC (0,5-0,75 g/m² KO monatlich über 6 Monate) kann bei PatientInnen mit ungünstigen klinischen (non-Adhärenz, nephritisches Urinsediment und eingeschränkte Nierenfunktion mit einer eGFR zwischen 25 und 80 ml/min/1,73 m²) oder histologischen (Halbmonde oder Nekrosen in >25% der Glomeruli) Prognosefaktoren in Betracht gezogen werden (Fanouriakis et al., 2020; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). Inwieweit bei ungünstigen klinischen oder histologischen Prognosefaktoren auch niedrig-dosiertes CYC (500 mg/1,73 m² KO alle zwei Wochen, insgesamt sechs Dosen) ausreichend wirksam ist, wurde nicht explizit untersucht.

Bei einer MMF-Therapie ist auf die Notwendigkeit einer Antikonception bei PatientInnen im gebärfähigen Alter (MMF-induzierte Fetopathie) zu achten. Mögliche Alternativen für die Initialtherapie bei erwachsenen PatientInnen sind MMF in Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor (CNI) (Voclosporin, Tacrolimus (TAC), Cyclosporin (CsA) oder mit Belimumab, oder CYC in Kombination mit Belimumab ("Multitarget"-Schema) (Fanouriakis et al., 2024c; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). Rituximab wird nicht als Initialtherapie empfohlen. Siehe auch Abschnitt „Kinder und Jugendliche mit Klasse III oder IV LN“.

Kinder und Jugendliche mit Klasse III oder IV LN

In drei unkontrollierten Studien wurde das Outcome von Kindern und Jugendlichen mit aktiver LN Klasse III oder IV (+/- Klasse V) verglichen, die eine CYC- oder MMF-basierte Induktionstherapie erhielten (Lau et al., 2008; (Smith et al., 2019; Suhlrie et al., 2020). Lau et al. berichteten über einen nicht statistisch signifikanten Trend zu höheren Remissionsraten nach 6 Monaten bei 6 Kindern, die mit MMF behandelt wurden, im Vergleich zu 7 Kindern und Jugendlichen, die mit i.v. CYC behandelt wurden. Alle Kinder und Jugendliche wiesen eine LN der WHO-Klasse III auf, und das Verhältnis zwischen Afroamerikanern und Weißen betrug 5:1 (Lau et al., 2008). In einem britischen Register wurde das Outcome von 51 Kindern mit LN unterschiedlichen Schweregrads analysiert, von denen 24 kaukasischer Herkunft waren und die entweder mit MMF (n=34) oder i.v. CYC (n=17) behandelt wurden (Smith et al., 2019). Nach 4-8 und 10-14 Monaten wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den British Isles Lupus Assessment Grade renal score, die Proteinurie und das Serumkreatinin festgestellt. In einer Analyse des GPN-Registers bei 79 Kindern und Jugendlichen mit LN Klasse III oder IV zeigte sich nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied des renalen Outcomes (eGFR, Proteinurie) zwischen Kindern und Jugendlichen nach Induktionstherapie mit MMF oder i.v. CYC (Suhlrie et al., 2020).

Eine "Multitarget"-Therapie mit MMF in Kombination mit CsA führte bei 12/16 (75%) asiatischen Kindern mit proliferativer LN zu einer kompletten Remission nach 12 Monaten (Aragon et al., 2010). Eine ähnlich hohe Remissionsrate 7/12 (75%) nach 12 Monaten wurde unter einer Kombinationstherapie aus Rituximab und MMF gefunden (Hogan et al., 2018). Hierbei konnte bei der Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen innerhalb von 12 Monaten auf Glukokortikoide verzichtet werden. Aufgrund der fehlenden Evidenz kann derzeit ein "Multitarget"-Schema nicht allgemein als Erstlinienbehandlung im Kindesalter empfohlen werden.

Therapeutische Drug-Monitorings unter MMF-Behandlung

Empfehlung 15c

Konsensstärke: 78%

Zur Optimierung der Effektivität einer MMF-Therapie sollte bei Kindern mit Klasse III oder IV LN ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) mit Bestimmung der Gesamtexposition der Mycophenolsäure (MPA) durchgeführt werden (2b).

Adulte PatientInnen mit Klasse III oder IV LN

Der Zusammenhang zwischen der Exposition von Mycophenolsäure (MPA) und deren Wirksamkeit ist bei erwachsenen PatientInnen mit LN gut etabliert (Katsuno et al., 2018; Lertdumrongluk et al., 2010; Łuszczńska et al., 2019; Neumann et al., 2008; Pourafshar et al., 2019; Ranganathan et al., 2019; Zabotti et al., 2015; Zahr et al., 2010). Im Vergleich zu MMF ist bei Verwendung von enterisch beschichteter Mycophenolsäure (enteric coated-MPA) aufgrund der veränderten Pharmakokinetik kein predose-TDM zu empfehlen (Pawinski, 2010; van Gelder et al., 2015). Die Konsensus-Empfehlung der *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* schlägt zur Therapieoptimierung die Durchführung eines TDM auf der Grundlage einer „limited-sampling-Strategie (LSS) bei Empfängern eines soliden Organtransplantats vor und fordert weitere Daten bei anderen Behandlungsindikationen (Bergan et al., 2021). Zu beachten ist, dass Immunoassays zur Bestimmung der MPA-Plasmaspiegel aufgrund der Kreuzreaktivität mit MPA-Metaboliten 10-20% höhere MPA-Plasmaspiegel messen als die High-Performance-Liquid-Chromatographie (HPLC) oder die Massenspektrometrie (MS) (van Gelder et al., 2015; Weber et al., 2002).

Kinder und Jugendliche mit Klasse III oder IV LN

Woillard et al. und Godron-Dubrasquet et al. fanden ein signifikantes therapeutisches Ansprechen auf MMF sowohl in der Induktions- (Godron-Dubrasquet et al., 2021) als auch in der Erhaltungstherapie (Woillard et al., 2014) bei MPA-AUC-Werten $>45 \text{ mg} \times \text{h/L}$. Dieser Expositionsbereich entspricht dem, der auch bei Kindern mit nephrotischem Syndrom (Gellermann et al., 2013; Á. Hackl et al., 2016) oder einer IgA-Vaskulitis Nephritis (A. Hackl et al., 2018) mit einer guten Wirksamkeit einer MMF-Therapie assoziiert war.

Beim nephrotischen Syndrom und Kindern mit LN kann die MPA-AUC mittels einer „limited-sampling-Strategie (LSS)“, also der Berechnung der Gesamtexposition auf der Grundlage MPA-Konzentration in mg/L [$=\mu\text{g/ml}$] mittels weniger Blutentnahmen (vor (C0), sowie 1 (C1) und 2 Std. (C2) $\text{eMPA-AUC}_{0-12} = 8,70 + 4,63 \cdot \text{C0} + 1,90 \cdot \text{C1} + 1,52 \cdot \text{C2}$) geschätzt werden (Benz 2019).

Generelle Empfehlungen zu Zeitpunkten eines TDM von MPA bei Kindern und Jugendlichen mit LN gibt es nicht. Van Gelder et al. empfehlen die Durchführung eines TDM bei PatientInnen mit LN früh nach Therapiebeginn sowie bei der Feststellung eines Nichtansprechens auf die Therapie, um auszuschließen, dass das Nichtansprechen auf einer Unterexposition von MPA beruht (van Gelder et al., 2015). Wir empfehlen die Durchführung eines TDM in der Induktionsphase innerhalb der ersten

drei Monate nach Therapiestart, jedoch nicht früher als 1 Woche nach Therapiestart (van Gelder et al., 2015). Ein TDM von MPA kann bei Auftreten von potentiellen MMF-assoziierten Nebenwirkungen hilfreich sein, um eine deutlich über dem Zielwert von $> 45 \text{ mg} \times \text{h/L}$ liegende Exposition zu überprüfen, die eine Dosisreduktion ohne Risiko eines Wirksamkeitsverlustes erlauben würde. Die Assoziation einer höheren Gesamtexposition von MPA mit Nebenwirkungen ist zwar naheliegend, ein Grenzwert ist jedoch nicht definiert. Ebenso kann ein TDM nach Therapieumstellungen insbesondere auf Medikamente, die mit dem Metabolismus von MPA interagieren, sinnvoll sein. In der Erhaltungstherapie kann ein jährlich durchgeführtes TDM eventuelle individuelle Änderungen der Resorption und des Metabolismus von MPA erfassen und somit Dosisanpassungen erleichtern.

Begleittherapie mit Glukokortikoiden

Empfehlung 15d

Konsensstärke: 100%

Im Rahmen der Induktionstherapie sollte initial eine Begleittherapie mit hochdosierten Glukokortikoiden erfolgen, die bei PatientInnen mit schwerer aktiver Erkrankung (Klasse III oder IV LN) intravenös (Methylprednisolonpulse i.v. in einer Dosierung von 10-30 mg/kg KG, max. 1 g/Dosis) begonnen wird (2b).

Die orale Glukokortikoidtherapie wird bei den meisten PatientInnen mit 0,5 bis 1 mg Prednison/kg Körpergewicht pro Tag begonnen (maximal 60 mg/Tag orales Prednison (PDN) oder dessen Äquivalent). Bei PatientInnen mit schwerer aktiver Erkrankung (z. B. akute Nierenschädigung (AKI), Glomerulonephritis mit Halbmonden, schwerer extrarenaler Erkrankung) wird vor Beginn der oralen Glukokortikoidtherapie eine intravenöse Methylprednisolon-Stoßtherapie (10-30 mg/kg KG bzw. 250 bis 1000 mg pro $1,73 \text{ m}^2$) über 30 Minuten täglich über ein bis drei Tage) empfohlen, um eine schnelle entzündungshemmende Wirkung zu erzielen. In Anbetracht der unerwünschten Wirkungen einer Langzeit-Glukokortikoidtherapie werden im Allgemeinen niedrig-dosierte Glukokortikoid-Schemata bevorzugt. Die EULAR/ERA-EDTA-Empfehlungen von 2020 empfehlen beispielsweise eine orale PDN-Startdosis von 0,3 bis 0,5 mg/kg pro Tag nach der Gabe von Methylprednisolon (Gesamtdosis von 500 bis 2500 mg pro $1,73 \text{ m}^2$) und eine Dosisreduktion auf $\leq 7,5 \text{ mg}/1,73 \text{ m}^2$ pro Tag nach drei bis sechs Monaten (Fanouriakis et al., 2020). Dieser Ansatz stützt sich auf begrenzte Belege dafür, dass nach der anfänglichen intravenösen Verabreichung von Methylprednisolon eine niedrigere Anfangsdosis oraler Glukokortikoide vergleichbar wirksam ist wie höhere Dosen (Rovin et al., 2019; Zeher et al., 2011). In den meisten Therapieschemata wird angestrebt, PDN bis spätestens Woche 12 auf eine Dosis von 10 mg/ $1,73 \text{ m}^2$ pro Tag zu reduzieren.

Erhaltungstherapie bei vollständigem klinischem Ansprechen auf eine Induktionstherapie bei Klasse III oder IV LN

Empfehlung 15e

Konsensstärke: 100%

Bei Kindern und Jugendlichen mit aktiver LN Klasse III oder IV sollte im Falle eines Ansprechens (Tabelle 10) auf die Induktionstherapie eine Erhaltungstherapie mit MMF erfolgen, insbesondere wenn es als Erstbehandlung eingesetzt wurde, oder alternativ mit AZA jeweils in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison (2b). Ein schrittweises Absetzen der immunsuppressiven Behandlung (zuerst Glukokortikoide) kann in Abhängigkeit unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und des -schadens nach 3 Jahren erwogen werden (2c).

Bei Kindern und Jugendlichen mit proliferativer LN wurden in Beobachtungs- und Registerstudien in abnehmender Häufigkeit MMF, AZA, CsA und intravenöses CYC in Kombination mit oralem PDN zur Erhaltungstherapie eingesetzt (Baskin et al., 2010, 2010; Demir et al., 2022; E. Smith et al., 2019; Suhlrie et al., 2020c); Demircin G et al. Renal Failure 2008). Hierbei zeigte sich in zwei retrospektiven Studien eine leichte Überlegenheit von MMF im Vergleich zu AZA bzgl. der Vermeidung von Rezidiven (Baskin et al., 2010); Demircin G et al. Renal Failure 2008). Die Glukokortikoidexposition war in diesen Studien bei mit AZA behandelten PatientInnen im Vergleich zur MMF-Gruppe höher, was theoretisch zu einer geringeren Glukokortikoidtoxizität in der MMF-Gruppe führen sollte. Allerdings liegen keine belastbaren Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor.

Bei erwachsenen PatientInnen mit proliferativer LN sind die Medikamente der Wahl für die Erhaltungstherapie MMF und Azathioprin (AZA) (Fanouriakis et al., 2024c; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). Falls die Induktionstherapie mit MMF/MPA erfolgte, sollte dies auch während der Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. Nach einer Induktionstherapie mit CYC wird eine Therapiefortführung mit MMF oder AZA empfohlen (Fanouriakis et al., 2020, 2024d; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). Diesem Vorgehen schließen wir uns auch für das Kindes- und Jugendalter an. Beim langfristigen Einsatz von CsA oder TAC, was bei PatientInnen mit persistierender großer Proteinurie von Vorteil sein kann, sollte grundsätzlich die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, um das Risiko einer Nephrotoxizität zu minimieren. Um Rezidive mit konsekutiver Nierenschädigung zu vermeiden, ist anzuraten, frühestens nach einem Zeitraum von ca. 3 Jahren Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf die immunsuppressive Medikation beginnend mit PDN auszuschleichen (Fanouriakis et al., 2020, 2024c; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c).

Vorgehen bei fehlendem oder unzureichendem klinischem Ansprechen auf eine Induktionstherapie bei Klasse III oder IV LN

Empfehlung 15f

Konsensstärke: 100%

Bei fehlendem Ansprechen auf eine Induktionstherapie bei Klasse III oder IV LN (s. Definition) soll eine Überprüfung der Medikamentendosierung, -Exposition (Mycophenolsäure (MPA) und Adhärenz erfolgen. Eine Rebiopsie zur Unterscheidung von Akuität versus Chronizität kann erwogen werden.

Nachfolgend sollen neben der Optimierung der Medikamentendosierung folgende Optionen erwogen werden:

- Re-Induktion mit i.v. Methylprednisolon-Stoß (kann mit den nachfolgenden Optionen kombiniert werden!).
- Umstellung von MMF auf i.v. Cyclophosphamid (non-Adhärenz) und vice versa
- Hinzunahme von Rituximab in Kombination mit MMF oder Cyclophosphamid

Darüberhinaus kann die Kombinationstherapie aus MMF und einem Calcineurininhibitor erwogen werden, falls keine starke Einschränkung der eGFR (<30 ml/min/1,73m²) vorliegt.

Werden die oben beschriebenen Behandlungsziele nicht erreicht, besteht die Möglichkeit einer refraktären LN. Bei fehlendem oder unzureichendem klinischem Ansprechen ist eine gründliche Bewertung einschließlich der Therapie-Adhärenz mit Messung der Medikamentenspiegel, sofern verfügbar, gerechtfertigt. Ggf. ist eine erneute Nierenbiopsie indiziert. Um ein optimales Therapieansprechen zu gewährleisten, ist bei Kindern und Jugendlichen unter MMF-Therapie eine MPA-AUC >45 mg x h/L anzustreben (Godron-Dubrasquet et al., 2021; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c; Woillard et al., 2014).

Bei Erwachsenen PatientInnen mit refraktärer LN werden alle Erstlinientherapien wie MMF (2-3 g/1,73 m² pro Tag), CYC und CNI (TAC und CyA) als Monotherapie oder "Multitarget"-Therapie empfohlen (Fanouriakis et al., 2020, 2024d; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). B-Zell-depletierende Therapien wie Rituximab oder Obinutuzumab sind, auch wenn sie nicht zugelassen sind, entweder als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu MMF oder CYC zu erwägen; eine vollständige Depletion der zirkulierenden B-Zellen gilt als prognostisch günstig für den renalen Outcome (R. Furie et al., 2019; Gomez Mendez et al., 2018). Darüber hinaus reduziert bei erwachsenen PatientInnen die Hinzunahme von Belimumab zur Standardbehandlung (einschließlich MMF), sowohl die Proteinurie als auch das Risiko für nephritische Schübe (Fanouriakis et al., 2020; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). Die Kombination von Rituximab und Belimumab wurde ebenfalls bei refraktärer Erkrankung eingesetzt. Aufgrund der fehlenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung der juvenilen LN mit Belimumab und der fehlenden Zulassung zur Behandlung der Juvenilen LN in Deutschland kann diese

Option derzeit nicht empfohlen werden. Hochdosiertes intravenöses Immunglobulin G (2 g/kg Körpergewicht) kann in Betracht gezogen werden, wenn Kontraindikationen für eine Erhöhung der Glukokortikoide oder anderer immunsuppressiver Medikamente bestehen, wie z. B. bei Infektionen (Sakthiswary & D'Cruz, 2014).

Immunsuppressive Therapie bei nicht-proliferativer LN (Klasse I, II, V, VI)

Empfehlung 15g

Konsensstärke: 100%

Bei Klasse I, II und VI LN sollte keine spezifische immunsuppressive Therapie eingeleitet werden, insofern kein nephrotisches Syndrom in Kombination mit einer Klasse I oder II LN vorliegt (2b). Bei reiner Klasse V LN sollte zur Induktion eine Kombinationstherapie von MMF mit Glukokortikoiden und zur Erhaltung eine Therapie mit MMF oder AZA erfolgen (2b). Als alternative Optionen, bei Therapienebenwirkungen oder unzureichendem bzw. fehlenden Ansprechen, kann eine Behandlung mit CNI, Rituximab oder intravenösem CYC durchgeführt werden (2b).

Klasse I und II LN

Die Prognose der Klasse I und II LN ist auch ohne immunsuppressive Therapie gut; daher ist eine spezifische immunsuppressive Therapie in der Regel nicht indiziert (Baldwin et al., 1977; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). Allerdings kann es zu einem Klassenwechsel der LN kommen (Boedecker-Lips & Weinmann-Menke, 2021). In seltenen Fällen geht eine Klasse I oder II LN mit einem nephrotischen Syndrom einher. Hierbei findet sich in der Elektronenmikroskopie Fußfortsatzverschmelzungen der Podozyten wie bei einer *Minimal Change Disease* (W. Hu et al., 2016). In diesen Fällen wird eine Therapie mit Glukokortikoiden und einen anderem Immunsuppressivum (MMF, CsA oder AZA) empfohlen (W. X. Hu et al., 2015; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c).

Klasse VI LN

Bei einer Klasse VI LN erfolgt eine rein nephroprotektive Behandlung (siehe Kapitel „Antihypertensive, antiproteinurische und nephroprotektive Therapie“), weil die narbigen Veränderungen dann nicht mehr durch eine Immunsuppression beeinflussbar sind (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c).

Klasse V LN

Im Gegensatz zur primären membranösen Nephropathie sistiert die Proteinurie bei der SLE-assoziierten Form (Klasse V) spontan nicht und führt unbehandelt langfristig zu einer CKD und thromboembolischen Komplikationen (Appel et al., 1987). Bei isolierter Klasse V LN ist die Prognose für die Entwicklung einer CKD Stadium III (eGFR <60 mL/min/1,73 m²) deutlich besser als bei Klasse III oder IV LN (Ruggiero et al., 2013). Beim zusätzlichen Vorliegen einer Klasse III oder IV LN ist die Prognose jedoch mit der bei isolierter proliferativer LN vergleichbar (Boneparth et al., 2014). In diesen Fällen erfolgt daher die gleiche immunsuppressive Therapie wie bei isolierter proliferativer LN (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c).

Die Studienlage für Kinder und Jugendliche mit Klasse V LN ist sehr begrenzt. In zwei nordamerikanischen retrospektiven Studien zeigte sich nach 2 Jahren eine komplette Remission bei 78% bzw. 90% der PatientInnen unter einer Therapie mit Glukokortikoiden meist in Kombination mit MMF, gefolgt von AZA, CsA und Rituximab (Hugle et al., 2015; M. Pereira et al., 2017). Zusätzlich erhielten 43% bzw. 78% der PatientInnen einen Angiotensin converting enzyme-Inhibitor (ACEi). Eine Analyse des CARRA Legacy Registry, bei der 92% der PatientInnen eine MMF-Therapie in Kombination mit Glukokortikoiden erhielt, ergab vergleichbare Remissionsraten, wobei nur 4% der PatientInnen langfristig eine reduzierte eGFR aufwiesen (Boneparth et al., 2017).

Die für das Erwachsenenalter vorliegenden limitierten Daten zur Therapie der isolierten Klasse V LN sprechen für die Kombination von Glukokortikoiden mit MMF, einem CNI oder Eurolypus-CYC (siehe Übersicht in (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). Entsprechend zu den Empfehlungen für erwachsene PatientInnen empfehlen wir daher für Kinder mit Klasse V LN zur Induktion die Kombinationstherapie von MMF mit niedrig dosiertem PDN und zur Erhaltung MMF oder AZA und als alternative Optionen – bei Therapie-Nebenwirkungen oder Non-Respondern – einen CNI (CsA, TAC), Rituximab oder intravenöses CYC (Fanouriakis et al., 2019; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). Zusätzlich sollte eine nephroprotektive antiproteinurische Therapie mit einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) wie einem ACE-Inhibitor (z.B. Ramipril) oder einem Angiotensin II- Rezeptor Typ 1-Antagonisten (z.B. Candesartan) erfolgen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c).

Antihypertensive, antiproteinurische und nephroprotektive Therapie

Empfehlung 15h

Konsensstärke: 95%

Bei Kindern und Jugendlichen mit arterieller Hypertonie und/oder Proteinurie (>0,5 g/g Kreatinin) soll eine Therapie mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)-Systems (ACE-Hemmer, ATII-Rezeptorantagonisten) bis zur maximal verträglichen bzw. zulässigen Dosis erfolgen (2b).

Eine konsequente antihypertensive Therapie soll präferenziell mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) (ACE-Hemmer, ATII-Rezeptorantagonisten) erfolgen, da diese einen antiproteinurischen und nephroprotektiven Effekt aufweisen (Schmitt, 2022). Darüber hinaus kommen wie bei anderen Hypertonieformen Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid, Furosemid, Torasemid), Kalziumantagonisten sowie β -Blocker zum Einsatz. Ziel ist es wie bei anderen PatientInnen mit einer CKD, sowohl den systolischen und diastolischen Gelegenheitsblutdruck als auch den mittleren Blutdruck in der ambulanten 24 Std.-Blutdruckmessung (ABDM) bei PatientInnen ohne Proteinurie unter die 75. Perzentile und bei PatientInnen mit Proteinurie unter die 50. Perzentile der Alters- und Geschlechtsnorm einzustellen (Lurbe E et al. J Hypertens 2016). Bei suboptimaler Blutdruckeinstellung wird ein jährliches Screening auf linksventrikuläre Hypertrophie mittels Echokardiographie empfohlen. Darüber hinaus sollten analog zu anderen glomerulären Erkrankungen auch bei normotensiven PatientInnen mit persistierender Proteinurie ($>0,5$ g/g Kreatinin) RAAS-Inhibitoren aufgrund ihrer antiproteinurischen Wirkung eingesetzt werden (Fanouriakis et al., 2020; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, 2021; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group, 2024c). Beim Einsatz von RAAS-Inhibitoren zur antihypertensiven bzw. antiproteinurischen Therapie soll bei unzureichender Wirkung eine Auftitrierung auf die maximal verträgliche bzw. zulässige Dosis erfolgen. Hierbei ist auf eine Dosisreduktion bei reduzierter eGFR und mögliche Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie oder Anstieg des Serumkreatinins sowie die Notwendigkeit einer Antikonception bei PatientInnen im gebärfähigen Alter (RAAS-Inhibitor-induzierte Fetopathie) zu achten. Nephrotoxische Medikamente wie NSAR oder CNIs in hoher Dosierung und/oder einen längeren Zeitraum sollten vermieden werden.

Behandlung von Ödemen

Empfehlung 15i

Konsensstärke: 94%

Ödeme bei der Lupusnephritis sollten behandelt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit persistierenden Ödemen sollte wie bei anderen glomerulären Erkrankungen eine maximale Natriumzufuhr von etwa 2 - 3 mmol/kg pro Tag (2000 mg/Tag bei größeren Kindern) angestrebt werden; dies entspricht dem täglichen Bedarf. Bei schweren Ödemen und/oder bei einer Hyponatriämie <135 mmol/L wird zusätzlich eine Flüssigkeitsrestriktion empfohlen (Trautmann A et al. 2020). Zudem können Diuretika, präferentiell Schleifendiuretika, eingesetzt werden. Thiaziddiuretika und/oder Aldosteronantagonisten (z.B. Spironolakton) können mit Schleifendiuretika kombiniert werden, da sie synergistisch wirken. Auf unerwünschte Wirkungen wie Hyponatriämie, Hypo- bzw. Hyperkaliämie und Abnahme der eGFR durch intravasalen Volumenmangel ist zu achten.

Zielgerichtete Therapie der juvenilen Lupusnephritis bei partizipativer Entscheidungsfindung Definition von Therapiezielen und Zwischenzielen						Therapieziele ⁷
Übergeordnete Behandlungsziele	Klasse I und II ohne nephrotisches Syndrom Klasse I und II mit nephrotischem Syndrom Klasse III und IV +/- Klasse V Klasse V Klasse VI					• stetige Verbesserung und komplette Remission nach 12 Monaten • Vermeidung und Früherkennung von Rezidiven • Ausschleichen von Glukokortikoiden nach 36 Monaten
	Basistherapie: Hydroxychloroquin / Nephroprotektion und Normotension mittels ACE-Hemmer/AT1-Antagonist					
	Zielgerichtete Glukokortikoidreduktion bis auf ≤5 mg (≤0,15 mg/kg KG)					
Induktionstherapie	Immunsuppressive Therapie richtet sich nach extrarenaler Symptomatik	Glukokortikoide oral oder MP-Pulse ¹	MP-Pulse ¹	Glukokortikoide oral oder MP-Pulse ¹	und	
		MMF oder Calcineurin-Inhibitor + Prednisolon	MMF + Prednisolon alternativ CYC i.v. bei ungünstigen klinischen oder histologischen Risikofaktoren ²	MMF + Prednisolon		
Erhaltungstherapie	Immunsuppressive Therapie extrarenaler Symptomatik	MMF oder Calcineurin-Inhibitor + Prednisolon	MMF oder Azathioprin + Prednisolon	MMF oder Azathioprin + Prednisolon	bei	
Therapiealternativen	Bei fehlendem oder unzureichendem klinischem Ansprechen oder Nebenwirkungen		Überprüfung der Medikamentendosierung, -exposition (MPA) ³ und Adhärenz	CNI ⁵ , Rituximab ⁵ oder CYC i.v.	• Reduktion von Medikamententoxizität	
			MP-Pulse MMF <-> CYC i.v. ⁴ RTX ⁵ + MMF oder CYC i.v. ⁴ MMF + CNI ⁶			
					• Verhindern von Krankheitsschüben	

¹ 3 x 10-30 mg/kg KG bzw. 250 – 1000 mg/1,73m² KO, max. 1g

² z.B. nephritisches Urinsediment und eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR 25 bis 80 ml/min/1,73 m²), prognostisch ungünstige Histologie (Halbmonde oder Nekrosen in >25% der Glomeruli) oder Non-Adhärenz bzgl. der oralen immunsuppressiven Medikation

³ um ein optimales Therapieansprechen zu gewährleisten ist bei PatientInnen unter MMF-Therapie eine MPA-AUC >45 mg x h/L anzustreben,

⁴ z.B. bei Non-Adhärenz

⁵ ggf. Wechsel auf Obinutuzumab (wenn unter Rituximab Serumkrankheit oder unzureichende B-Zell-Depletion)

⁶ nur bei eGFR>30 ml/min/1,73m²

⁷ Die PatientInnenperspektive muss regelmäßig erfasst und in die zielgerichtete Behandlung auch Element des Therapieansprechens einbezogen werden. Wir empfehlen die Erfassung des subjektiven Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit im Alltag (zum Beispiel Wohlbefinden VAS PatientIn und Eltern, Funktionsfähigkeit im Alltag CHAQ (Holland et al., 2018).

AUC Area under the curve; AZA Azathioprin, MMF Mycophenolatmofetil, MPA Mycophenolate acid ; CNI Calcineurin-Inhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus), CYC Cyclophosphamid, PDN Prednisolon/Prednison; RTX Rituximab

Literatur zu Lupusnephritis

- Appel, G. B., Cohen, D. J., Pirani, C. L., Meltzer, J. I., & Estes, D. (1987). Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *The American Journal of Medicine*, 83(5), 877–885. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90645-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90645-0)
- Appel, G. B., Contreras, G., Dooley, M. A., Ginzler, E. M., Isenberg, D., Jayne, D., Li, L.-S., Mysler, E., Sánchez-Guerrero, J., Solomons, N., Wofsy, D., & Aspreva Lupus Management Study Group. (2009). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 20(5), 1103–1112. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008101028>
- Aragon, E., Chan, Y. H., Ng, K. H., Lau, Y. W., Tan, P. H., & Yap, H. K. (2010). Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus*, 19(8), 965–973. <https://doi.org/10.1177/0961203310366855>
- Arriens, C., Chen, S., Karp, D. R., Saxena, R., Sambandam, K., Chakravarty, E., James, J. A., & Merrill, J. T. (2017). Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: Histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end stage renal disease and death. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 185, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.11.019>
- Bajema, I. M., Wilhelmus, S., Alpers, C. E., Bruijn, J. A., Colvin, R. B., Cook, H. T., D’Agati, V. D., Ferrario, F., Haas, M., Jennette, J. C., Joh, K., Nast, C. C., Noël, L.-H., Rijnink, E. C., Roberts, I. S. D., Seshan, S. V., Sethi, S., & Fogo, A. B. (2018). Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney International*, 93(4), 789–796. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>
- Baldwin, D. S., Gluck, M. C., Lowenstein, J., & Gallo, G. R. (1977). Lupus nephritis. Clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *The American Journal of Medicine*, 62(1), 12–30. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90345-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90345-x)
- Bergan, S., Brunet, M., Hesselink, D. A., Johnson-Davis, K. L., Kunicki, P. K., Lemaitre, F., Marquet, P., Molinaro, M., Noceti, O., Pattanaik, S., Pawinski, T., Seger, C., Shipkova, M., Swen, J. J., van Gelder, T., Venkataramanan, R., Wieland, E., Woillard, J.-B., Zwart, T. C., ... Langman, L. J. (2021). Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring*, 43(2), 150–200. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000871>
- Boedecker-Lips, S. C., & Weinmann-Menke, J. (2021). Systemischer Lupus erythematodes: Was ist neu? *Der Nephrologe*, 16(5), 319–330. <https://doi.org/10.1007/s11560-021-00519-w>
- Bogdanović, R., Nikolić, V., Pasić, S., Dimitrijević, J., Lipkovska-Marković, J., Erić-Marinković, J., Ognjanović, M., Minić, A., & Stajić, N. (2004). Lupus nephritis in childhood: A review of 53 patients followed at a single center. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 19(1), 36–44. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1278-y>
- Boneparth, A., Ilowite, N. T., & CARRA Registry Investigators. (2014). Comparison of renal response parameters for juvenile membranous plus proliferative lupus nephritis versus isolated proliferative lupus nephritis: A cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *Lupus*, 23(9), 898–904. <https://doi.org/10.1177/0961203314531841>
- Boneparth, A., Wenderfer, S. E., Moorthy, L. N., Radhakrishna, S. M., Sagcal-Gironella, A. C. P., von Scheven, E., & CARRA Registry investigators. (2017). Clinical characteristics of children with membranous lupus nephritis: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Lupus*, 26(3), 299–306. <https://doi.org/10.1177/0961203316662720>
- Cameron, J. S. (1994). Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 8(2), 230–249. <https://doi.org/10.1007/BF00865490>
- Chandar, J., Gómez-Marín, O., del Pozo, R., Sanders, L., Montane, B., Abitbol, C., Strauss, J., & Zilleruelo, G. (2005). Role of routine urinalysis in asymptomatic pediatric patients. *Clinical Pediatrics*, 44(1), 43–48. <https://doi.org/10.1177/000992280504400105>
- Christopher-Stine, L., Siedner, M., Lin, J., Haas, M., Parekh, H., Petri, M., & Fine, D. M. (2007). Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *The Journal of Rheumatology*, 34(2), 332–335.
- Dall’Era, M., Cisternas, M. G., Smilek, D. E., Straub, L., Houssiau, F. A., Cervera, R., Rovin, B. H., & Mackay, M. (2015). Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: Lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(5), 1305–1313. <https://doi.org/10.1002/art.39026>
- Davidson, J. E., Fu, Q., Ji, B., Rao, S., Roth, D., Magder, L. S., & Petri, M. (2018). Renal Remission Status and Longterm Renal Survival in Patients with Lupus Nephritis: A Retrospective Cohort Analysis. *The Journal of Rheumatology*, 45(5), 671–677. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161554>
- Demir, S., Gülhan, B., Özen, S., Çeleğen, K., Batu, E. D., Taş, N., Orhan, D., Bilginer, Y., Düzova, A., Ozaltın, F., & Topaloğlu, R. (2022). Long-term renal survival of paediatric patients with lupus nephritis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the*

- European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 37(6), 1069–1077. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab152>
- Emre, S., Bilge, I., Sirin, A., Kilicaslan, I., Nayir, A., Oktem, F., & Uysal, V. (2001). Lupus nephritis in children: Prognostic significance of clinicopathological findings. *Nephron*, 87(2), 118–126. <https://doi.org/10.1159/000045899>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M., Houssiau, F., Jayne, D., Kouloumas, M., Kuhn, A., Larsen, J. L., Lerstrom, K., Moroni, G., Mosca, M., Schneider, M., ... Boumpas, D. T. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 78(6), 736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Andersen, J., Aringer, M., Arnaud, L., Bae, S.-C., Boletis, J., Bruce, I. N., Cervera, R., Doria, A., Dörner, T., Furie, R. A., Gladman, D. D., Houssiau, F. A., Inês, L. S., Jayne, D., Kouloumas, M., Kovács, L., Mok, C. C., ... Boumpas, D. T. (2024). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(1), 15–29. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224762>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Cheema, K., Anders, H.-J., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J., Frangou, E., Houssiau, F. A., Hollis, J., Karras, A., Marchiori, F., Marks, S. D., Moroni, G., Mosca, M., Parodis, I., Praga, M., Schneider, M., Smolen, J. S., ... Boumpas, D. T. (2020). 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 713–723. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>
- Furie, R., Aroca, G., Alvarez, A., Fragoso-Loyo, H., Zuta Santillán, E., Rovin, B., Schindler, T., Hassan, I., Cascino, M., Garg, J., & Malvar, A. (2019). A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab or Placebo in Combination with Mycophenolate Mofetil in Patients with Active Class III or IV Lupus Nephritis [abstract]. 71 (suppl 10).
- Gellermann, J., Weber, L., Pape, L., Tönshoff, B., Hoyer, P., Querfeld, U., & Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). (2013). Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 24(10), 1689–1697. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012121200>
- Godron-Dubrasquet, A., Woillard, J.-B., Decramer, S., Fila, M., Guignon, V., Tellier, S., Morin, D., Sordet, M., Saint-Marcoux, F., & Harambat, J. (2021). Mycophenolic acid area under the concentration-time curve is associated with therapeutic response in childhood-onset lupus nephritis. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 36(2), 341–347. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04733-x>
- Gomez Mendez, L. M., Cascino, M. D., Garg, J., Katsumoto, T. R., Brakeman, P., Dall’Era, M., Looney, R. J., Rovin, B., Dragone, L., & Brunetta, P. (2018). Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 13(10), 1502–1509. <https://doi.org/10.2215/CJN.01070118>
- Groot, N., Shaikhani, D., Teng, Y. K. O., de Leeuw, K., Bijl, M., Dolhain, R. J. E. M., Zirkzee, E., Fritsch-Stork, R., Bultink, I. E. M., & Kamphuis, S. (2019). Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 71(2), 290–301. <https://doi.org/10.1002/art.40697>
- Hackl, A., Becker, J. U., Körner, L. M., Ehren, R., Habbig, S., Nüsken, E., Nüsken, K.-D., Ebner, K., Liebau, M. C., Müller, C., Pohl, M., & Weber, L. T. (2018). Mycophenolate mofetil following glucocorticoid treatment in Henoch-Schönlein purpura nephritis: The role of early initiation and therapeutic drug monitoring. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 33(4), 619–629. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3846-6>
- Hackl, Á., Cseppekál, O., Gessner, M., Liebau, M. C., Habbig, S., Ehren, R., Müller, C., Taylan, C., Dötsch, J., & Weber, L. T. (2016). Mycophenolate Mofetil Therapy in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome: Does Therapeutic Drug Monitoring Make a Difference? *Therapeutic Drug Monitoring*, 38(2), 274–279. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000258>
- Hari, P., Bagga, A., Mahajan, P., & Dinda, A. (2009). Outcome of lupus nephritis in Indian children. *Lupus*, 18(4), 348–354. <https://doi.org/10.1177/0961203308097570>
- Hogan, J., Godron, A., Baudouin, V., Kwon, T., Harambat, J., Deschênes, G., & Niel, O. (2018). Combination therapy of rituximab and mycophenolate mofetil in childhood lupus nephritis. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 33(1), 111–116. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3767-4>
- Hogg, R. J., Furth, S., Lemley, K. V., Portman, R., Schwartz, G. J., Coresh, J., Balk, E., Lau, J., Levin, A., Kausz, A. T., Eknoyan, G., Levey, A. S., & National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. (2003). National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: Evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*, 111(6 Pt 1), 1416–1421. <https://doi.org/10.1542/peds.111.6.1416>
- Hu, W., Chen, Y., Wang, S., Chen, H., Liu, Z., Zeng, C., Zhang, H., & Liu, Z. (2016). Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 11(4), 585–592. <https://doi.org/10.2215/CJN.06720615>

AWMF-Leitlinie juveniler SLE

- Hu, W. X., Chen, Y. H., Bao, H., Liu, Z. Z., Wang, S. F., Zhang, H. T., & Liu, Z. H. (2015). Glucocorticoid with or without additional immunosuppressant therapy for patients with lupus podocytopathy: A retrospective single-center study. *Lupus*, 24(10), 1067–1075. <https://doi.org/10.1177/0961203315578766>
- Hugle, B., Silverman, E. D., Tyrrell, P. N., Harvey, E. A., Hébert, D., & Benseler, S. M. (2015). Presentation and outcome of paediatric membranous non-proliferative lupus nephritis. *Pediatric Nephrology*, 30(1), 113–121. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2908-2>
- Kajawo, S., Botha, F. C. J., & Okpechi, I. G. (2017). Clinico-pathological features of repeat renal biopsies in patients with lupus nephritis at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *Lupus*, 26(12), 1339–1346. <https://doi.org/10.1177/0961203317695466>
- Katsuno, T., Ozaki, T., Ozeki, T., Hachiya, A., Kim, H., Kato, N., Ishimoto, T., Kato, S., Kosugi, T., Tsuboi, N., Mizuno, M., Ito, Y., & Maruyama, S. (2018). Investigation on the benefits of mycophenolate mofetil and therapeutic drug monitoring in the treatment of Japanese patients with lupus nephritis. *Clinical and Experimental Nephrology*, 22(6), 1341–1350. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1590-2>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, 100(4S), S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- Lau, K. K., Ault, B. H., Jones, D. P., & Butani, L. (2008). Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis: Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil. *Journal of Pediatric Health Care: Official Publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*, 22(5), 282–288. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2007.07.006>
- Lertdumrongluk, P., Somparn, P., Kittanamongkolchai, W., Traitanon, O., Vadcharavivad, S., & Avihingsanon, Y. (2010). Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney International*, 78(4), 389–395. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.170>
- Lurbe, E., Agabiti-Rosei, E., Cruickshank, J. K., Dominiczak, A., Erdine, S., Hirth, A., Invitti, C., Litwin, M., Mancina, G., Pall, D., Rascher, W., Redon, J., Schaefer, F., Seeman, T., Sinha, M., Stabouli, S., Webb, N. J., Wühl, E., & Zanchetti, A. (2016). 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*, 34(10), 1887–1920. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>
- Łuszczynska, P., Pawiński, T., Kunicki, P. K., Durlik, M., Augustyniak-Bartosik, H., & Hurkacz, M. (2019). Pharmacokinetics of free and total mycophenolic acid in adult lupus nephritis patients-implications for therapeutic drug monitoring. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 371–379. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2599-x>
- Neumann, I., Fuhrmann, H., Fang, I.-F., Jaeger, A., Bayer, P., & Kovarik, J. (2008). Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 23(11), 3514–3520. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn360>
- Pawinski, T. (2010). Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: A potential treatment for lupus nephritis. *Kidney International*, 78(4), 335–336. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.181>
- Pereira, M., Muscal, E., Eldin, K., Hicks, M. J., Sagcal-Gironella, A. C. P., DeGuzman, M., & Wenderfer, S. E. (2017). Clinical presentation and outcomes of childhood-onset membranous lupus nephritis. *Pediatric Nephrology*, 32(12), 2283–2291. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3743-z>
- Pottel, H., Hoste, L., Dubourg, L., Ebert, N., Schaeffner, E., Eriksen, B. O., Melsom, T., Lamb, E. J., Rule, A. D., Turner, S. T., Glassock, R. J., De Souza, V., Selistre, L., Mariat, C., Martens, F., & Delanaye, P. (2016). An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 31(5), 798–806. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv454>
- Pourafshar, N., Karimi, A., Wen, X., Sobel, E., Pourafshar, S., Agrawal, N., Segal, E., Mohandas, R., & Segal, M. S. (2019). The utility of trough mycophenolic acid levels for the management of lupus nephritis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 34(1), 83–89. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy026>
- Ranganathan, D., Abdul-Aziz, M. H., John, G. T., McWhinney, B. C., Fassett, R. G., Healy, H., Kubler, P., Lim, A., Lipman, J., Purvey, M., Roberts, M., Reyalden, R., Ungerer, J., & Roberts, J. A. (2019). Pharmacokinetics of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Lupus Nephritis (POEMSLUN). *Therapeutic Drug Monitoring*, 41(6), 703–713. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000658>
- Rovin, B. H., Adler, S. G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdge, K. A., Chan, T. M., Cook, H. T., Fervenza, F. C., Gibson, K. L., Glassock, R. J., Jayne, D. R. W., Jha, V., Liew, A., Liu, Z.-H., Mejía-Vilet, J. M., Nester, C. M., Radhakrishnan, J., Rave, E. M., Reich, H. N., ... Floege, J. (2021). Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, 100(4), 753–779. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
- Rovin, B. H., Solomons, N., Pendergraft, W. F., Dooley, M. A., Tumlin, J., Romero-Diaz, J., Lysenko, L., Navarra, S. V., Huizinga, R. B., & AURA-LV Study Group. (2019). A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging

- voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney International*, 95(1), 219–231. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.025>
- Ruggiero, B., Vivarelli, M., Gianviti, A., Benetti, E., Peruzzi, L., Barbano, G., Corona, F., Ventura, G., Pecoraro, C., Murer, L., Ghiggeri, G. M., Pennesi, M., Edefonti, A., Coppo, R., & Emma, F. (2013). Lupus nephritis in children and adolescents: Results of the Italian Collaborative Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(6), 1487–1496. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs589>
- Sakthiswary, R., & D'Cruz, D. (2014). Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 93(16), e86. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000086>
- Schmitt, R. (2022). Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems: Einfluss auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung. *Der Nephrologe*, 17(1), 26–33. <https://doi.org/10.1007/s11560-021-00525-y>
- Schwartz, G. J., & Work, D. F. (2009). Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 4(11), 1832–1843. <https://doi.org/10.2215/CJN.01640309>
- Smith, E., Al-Abadi, E., Armon, K., Bailey, K., Ciurtin, C., Davidson, J., Gardner-Medwin, J., Haslam, K., Hawley, D., Leahy, A., Leone, V., McLane, F., Mewar, D., Modgil, G., Moots, R., Pilkington, C., Ramanan, A., Rangaraj, S., Riley, P., ... Hedrich, C. M. (2019). Outcomes following mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide induction treatment for proliferative juvenile-onset lupus nephritis. *Lupus*, 28(5), 613–620. <https://doi.org/10.1177/0961203319836712>
- Smith, E. M. D., Yin, P., Jorgensen, A. L., & Beresford, M. W. (2018). Clinical predictors of active LN development in children—Evidence from the UK JSLE Cohort Study. *Lupus*, 27(13), 2020–2028. <https://doi.org/10.1177/0961203318801526>
- Staples, A., LeBlond, R., Watkins, S., Wong, C., & Brandt, J. (2010). Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 25(11), 2321–2326. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1598-7>
- Suhlrie, A., Hennies, I., Gellermann, J., Büscher, A., Hoyer, P., Waldegger, S., Wygoda, S., Beetz, R., Lange-Sperandio, B., Klaus, G., Konrad, M., Holder, M., Staude, H., Rascher, W., Oh, J., Pape, L., Tönshoff, B., Haffner, D., & German Society of Paediatric Nephrology. (2020). Twelve-month outcome in juvenile proliferative lupus nephritis: Results of the German registry study. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 35(7), 1235–1246. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04501-x>
- Taheri, S., & Beiraghdar, F. (2011). Lupus Nephritis in Iranian Children: A Review of 60 Patients. *Renal Failure*, 33(5), 499–505. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.573897>
- Tamirou, F., D'Cruz, D., Sangle, S., Remy, P., Vasconcelos, C., Fiehn, C., Ayala Gutierrez, M. del M., Gilboe, I.-M., Tektonidou, M., Blockmans, D., Ravelingien, I., le Guern, V., Depresseux, G., Guillevin, L., Cervera, R., Houssiau, F. A., & MAINTAIN Nephritis Trial Group. (2016). Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(3), 526–531. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206897>
- Tamirou, F., Lauwerys, B. R., Dall'Era, M., Mackay, M., Rovin, B., Cervera, R., & Houssiau, F. A. (2015). A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: Data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Science & Medicine*, 2(1), e000123. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000123>
- Tannor, E. K., Bates, W. D., & Moosa, M. R. (2018). The clinical relevance of repeat renal biopsies in the management of lupus nephritis: A South African experience. *Lupus*, 27(4), 525–535. <https://doi.org/10.1177/0961203317726864>
- Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D (2020). International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 35(8):1529-1561. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>
- Tunnicliffe, D. J., Palmer, S. C., Henderson, L., Masson, P., Craig, J. C., Tong, A., Singh-Grewal, D., Flanc, R. S., Roberts, M. A., Webster, A. C., & Strippoli, G. F. (2018). Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD002922. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002922.pub4>
- van Gelder, T., Berden, J. H. M., & Berger, S. P. (2015). To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF? *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 30(4), 560–564. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu184>
- Weber, L. T., Shipkova, M., Armstrong, V. W., Wagner, N., Schütz, E., Mehls, O., Zimmerhackl, L. B., Oellerich, M., & Tönshoff, B. (2002). Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. *Clinical Chemistry*, 48(3), 517–525.
- Woillard, J.-B., Bader-Meunier, B., Salomon, R., Ranchin, B., Decramer, S., Fischbach, M., Berard, E., Guignon, V., Harambat, J., Dunand, O., Tenenbaum, J., Marquet, P., & Saint-Marcoux, F. (2014). Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(4), 867–876. <https://doi.org/10.1111/bcp.12392>

AWMF-Leitlinie juveniler SLE

- Wong, S.-N., Tse, K.-C., Lee, T.-L., Lee, K.-W., Chim, S., Lee, K.-P., Wai-Po Chu, R., Chan, W., Fong, K.-W., Hui, J., Po-Siu Li, S., Yeung, P.-S., Yuen, S.-F., Chi-Hang Ho, A., Chuk-Kwan Leung, L., Luk, D., Tong, P.-C., Chan, S.-Y., Cheung, H.-M., ... Lau, D. (2006). Lupus nephritis in Chinese children—A territory-wide cohort study in Hong Kong. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany), 21(8), 1104–1112. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0052-3>
- Zabotti, A., Baraldo, M., Quartuccio, L., Sacco, S., De Marchi, G., & De Vita, S. (2015). Optimizing the dose of mycophenolate mofetil for the maintenance treatment of lupus nephritis by therapeutic drug monitoring. *Clinical Rheumatology*, 34(1), 171–174. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2786-9>
- Zahr, N., Arnaud, L., Marquet, P., Haroche, J., Costedoat-Chalumeau, N., Hulot, J.-S., Funck-Brentano, C., Piette, J.-C., & Amoura, Z. (2010). Mycophenolic acid area under the curve correlates with disease activity in lupus patients treated with mycophenolate mofetil. *Arthritis and Rheumatism*, 62(7), 2047–2054. <https://doi.org/10.1002/art.27495>
- Zeher, M., Doria, A., Lan, J., Aroca, G., Jayne, D., Boletis, I., Hiepe, F., Prestele, H., Bernhardt, P., & Amoura, Z. (2011). Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus*, 20(14), 1484–1493. <https://doi.org/10.1177/0961203311418269>

I. Anhang

I.a. Fallserien zu Rituximab bei Kindern und Jugendlichen (n>400) mit refraktären SLE-Verläufen

Hier zeigen sich jeweils nur wenige Einzelfälle (0-13%), die gar kein Ansprechen oder sogar einen Progress nach Rituximabtherapie aufweisen. Dabei gilt es anzumerken, dass in älteren Studien bei Kindern häufig eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid (meist als reduzierter Zyklus von 1- 2 Gaben) und in aktuelleren Studien häufig eine Begleitmedikation mit MMF (jeweils additiv zu Glukokortikoiden) erfolgte. Zudem wurden Immunglobulingaben (bei Hypogammaglobulinämie und/oder nicht anders beherrschbarer Infektneigung) bei Kindern nach (repetitiven) Rituximabgaben deutlich häufiger als bei Erwachsenen verabreicht (Alexeeva et al., 2011; Basu et al., 2017; Dale et al., 2014; El-Hallak et al., 2007; Jansson et al., 2011; Podolskaya et al., 2008; Speth et al., 2018; Watson et al., 2015; Willems et al., 2006).

Renaler jSLE: Lupusnephritis Klasse III oder IV (+/- V)

Bei n >150 Kindern und Jugendlichen (davon 23 ohne immunsuppressive Vorbehandlung) zeigt sich ein gutes Gesamtansprechen (als Summe aus nachfolgenden studieninternen Definitionen: komplette oder partielle Remission (CR/PR), significant improvement in renal function, reduction of proteinuria, some improvement), die Rate an Nichtansprechen war niedrig (Nonresponder in 4/9 Fallserien, insg. 3,7%). Re-Therapien erfolgten in bis zu 30% der Fälle (teils mehrfach), Begleitmedikationen waren Glukokortikoide, Cyclophosphamid, MMF oder seltener andere DMARDs. Dabei zeigte sich im Therapieansprechen kein relevanter Unterschied zwischen Cyclophosphamid oder MMF als Begleittherapie zu Rituximab, jedoch zeigte sich ein deutlicher Trend zu schweren (teils opportunistischen oder letalen) Infektionen in den Kohorten die Cyclophosphamid plus Rituximab erhielten. In unserer Leitlinie wird somit bei Lupus Nephritis Klasse III und IV nach unzureichendem Ansprechen auf eine Induktion mit MMF oder Cyclophosphamid die Option einer Kombination aus Rituximab mit MMF oder Cyclophosphamid genannt (letzteres ggf. bevorzugt bei ungünstigen klinischen oder histologischen Risikofaktoren und in Anlehnung an die zitierten Fallserien nur mit 1-2 Gaben Cyclophosphamid pro Rituximab Zyklus) (Ale'ed et al., 2014; Basu et al., 2017; Hogan et al., 2018; T. Pereira et al., 2011; Podolskaya et al., 2008; Sawhney & Agarwal, 2021; Su et al., 2012; Watson et al., 2015).

Rituximab beim nicht-renalen jSLE

Hier liegen Real-Life-Daten aus dem Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Register vor (s.o.), mit nachfolgender Anwendungshäufigkeit: Hydroxychloroquin (94%), Mycophenolatmofetil (49%), Azathioprin (26%), Methotrexat (21%), Rituximab (15,2%), Belimumab (7,5%) und Cyclophosphamid (7,5%) bei Kindern mit SLE ohne Nephritis. Nachfolgend werden 3

AWMF-Leitlinie juveniler SLE

PatientInnengruppen dargestellt, in denen Rituximab eine relevante häufige Anwendung findet (Roberts et al., 2022).

Rituximab beim neuropsychiatrischen jSLE

Neben der thrombembolischen Manifestation des NP-SLE-Lupus wird eine inflammations-induzierte Form beschrieben, deren Pathogenese NP-SLE-reaktive Autoantikörper, Zytokine oder zellulär vermittelte Prozesse beinhaltet und häufig auf Therapien wie Glukokortikoidstöße, Plasmapherese, Immunglobuline, Cyclophosphamid und Rituximab einzeln oder in Kombination anspricht (Fernandes & Brito, 2012; M. O. Olfat et al., 2004; N. Schwartz et al., 2019).

Rituximab bei Immun-Zytopenien bei jSLE

Übereinstimmend zeigen Daten für Erwachsene und Kinder (N >50) mit Lupus und schwerer Autoimmunthrombozytopenie (ITP), hämolytischer Anämie (AIHA) oder immunvermittelter Lymphopenie eine sehr hohe Ansprechrate auf Rituximab (Kinder >95%, Erwachsene bis 88%), einschließlich erfolgreicher Re-Therapien. Auf dieser Grundlage bewertet die EULAR Rituximab bei ITP und AIHA als eine mögliche Induktionstherapie (DeCoste et al., 2021; Neely & von Scheven, 2018; M. Olfat et al., 2015; Podolskaya et al., 2008; Su et al., 2012; Terrier et al., 2010).

Rituximab bei anderen seltene Organbeteiligungen bei jSLE

In Kombination mit klassischen Immunsuppressiva zeigte sich Rituximab effektiv bei Kindern mit Pneumonitis/ shrinking lung (N=8) und dem APS (N >20) sowie für das CAPS bei Kindern und Jugendlichen. Weniger effektiv zeigt sich Rituximab bei muskuloskelettalen oder kutanen Beschwerden im Rahmen des SLE bei Kindern, wohingegen die Daten bei Erwachsenen positiv ausfallen (C. Aguiar et al., 2014; Groot, de Graeff, Avcin, Bader-Meunier, Brogan, et al., 2017; Mahmoud et al., 2017; Terrier et al., 2010).

Indikationstellung zur Rituximabgabe bei jSLE

Das Medikament ist nicht für den SLE zugelassen. Die Indikation zur Rituximabgabe ist daher individuell zu stellen und eine off-label Aufklärung muss erfolgen. Gemäß der Empfehlung der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) gilt es bei Kindern bei der Auswahl der Medikation nachfolgende Parameter zu berücksichtigen: Wachstum, Fertilität, psychosoziale Faktoren und die individuelle Compliance, wobei hier Infusionstherapien mit langer Wirkung wie z.B. Rituximab einen gewissen Vorteil bieten. Die EULAR und SHARE Empfehlungen nennen Rituximab als eine Behandlungsmöglichkeit bei refraktären Verläufen schwerer SLE-Manifestationen für nicht-renale und renale Fälle, als Mono- oder Kombinationstherapie mit MMF oder Cyclophosphamid und mit der Option einer Re-Therapie um Rückfälle zu verhindern oder zu behandeln (Fanouriakis et al., 2019; Groot, de Graeff, Avcin, Bader-Meunier, Brogan, et al., 2017; Rovin, Ayoub, et al., 2024).

Versionsnummer: 2.1

Versionsnummer: 1.0 von 2013 publiziert unter 027-061

Erstveröffentlichung: 2013

Überarbeitung von: 12/2024

Nächste Überprüfung geplant: 12/2028

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