



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>027/061</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

**Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin**

**Systemischer Lupus erythematoses**

K. Tenbrock, G. Horneff

**KRANKHEITSBEZEICHNUNG**

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)(ICD 9: 710.0, 710.9).

**VORBEMERKUNGEN**

Der SLE ist eine Autoimmunerkrankung multifaktorieller Ätiologie. Es handelt sich um eine seltene, aber potentiell fatal verlaufende Erkrankung. Pathophysiologisches Korrelat der Erkrankung ist eine humoral und zellulär getriggerte Autoantikörperproduktion mit Komplementaktivierung, die eine Vaskulitis an den verschiedensten Organen zur Folge hat. Infektionen werden als Triggerereignisse beschrieben. Der SLE kann vor allem die Haut, die Gelenke, die inneren Organe und das ZNS betreffen, wodurch eine erhebliche Morbidität entstehen und lebensbedrohliche Komplikationen durch Organschäden, schwere Infektionen oder als Therapiefolge auftreten können. Vor dem 5.-8. Lebensjahr ist der SLE eine Rarität. Je jünger der Patient bei Beginn der Erkrankung ist, desto mehr unterscheiden sich Verlauf und Organbefall des SLE beim Kind und Jugendlichen vom Erwachsenen. Eine Abhängigkeit des Schweregrades von der ethnischen Abstammung ist dokumentiert. Patienten mit spanisch-südamerikanischer und afroamerikanischer Abstammung erkranken schwerer als kaukasische Patienten.

**DEFINITION**

Chronisch-entzündliche, in Schüben verlaufende, auf Autoimmunität beruhende Multisystemerkrankung, bei der klassischerweise Antikörper gegen doppelsträngige DNA und Immunkomplexe nachweisbar sind, die mit einer Gewebeschädigung einhergehen.

## LEITSYMPTOME

Keine sicheren oder obligaten Leitsymptome; Allgemeinsymptome, Schmetterlingserythem, Arthritis, Befall einzelner oder mehrerer Organsysteme, insbesondere Niere und ZNS.

## DIAGNOSTIK

Die Diagnose beruht auf den Klassifikationskriterien des American Colleague of Rheumatology, ACR (Tab. 1), die allerdings nicht für Kinder evaluiert wurden.

Tabelle 1 Kriterien zur Klassifikation des systemischen Lupus erythematoses

Schmetterlingserythem
Diskoider Hautlupus
Photosensitivität
Schleimhautulzeration in Mund oder Nase
Arthritis (nicht erosiv)
Nephritis (Zylinder oder Proteinurie > 500 mg/Tag)
Enzephalopathie (Zerebrale Krampfanfälle oder Psychose)
Pleuritis oder Perikarditis
Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie
Nachweis antinukleärer Antikörper
Nachweis von Antikörpern gegen Doppelstrang-DNA (nDNA) oder gegen Sm

Bei Vorliegen von 4 von 11 Kriterien (seriell oder simultan), kann mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 96% die Diagnose eines Lupus erythematoses angenommen werden.

Die Kriterien sind für erwachsene Patienten erstellt worden und dienen zunächst der Falldefinition in epidemiologischen Studien. Sie haben sich aber auch in der klinischen Anwendung bei Kindern bewährt. Initial sind manchmal noch nicht genügend Kriterien erfüllt, obwohl später ein SLE nachgewiesen wird. Die Diagnose SLE ist weitreichend und sollte dennoch erst gestellt werden, wenn tatsächlich 4 Kriterien erfüllt sind.

## ZIELSETZUNG DIAGNOSTISCHER VERFAHREN

- Entzündungsparameter: Dokumentation systemischer Entzündung und Verlauf
- Laborindikatoren für eine Organbeteiligung
- Magnetresonanztomographie mit Gadolinium-Kontrast, Angio-MRT, Angiographie: zerebrale Vaskulitis
- Lungenfunktion einschließlich CO-Diffusionskapazität: interstitielle Fibrose, Pneumonitis
- Nierenbiopsie: Glomerulonephritis
- Echokardiographie: Karditis

## **GEBRÄUCHLICHE AUSWAHL DIAGNOSTISCHER VERFAHREN**

- Allgemeine Methoden: großes Blutbild, Entzündungsparameter, Immunglobuline, Blutchemie, Urinstatus, antinukleäre Antikörper und spezifische Autoantikörper (Sm-Antigen, Histone, native DNS, Ro-/La-Antikörper), Anti-Phospholipid-Antikörper, Komplement (C3, C4, CH50)
- Organdiagnostik: Je nach betroffenem Organ unterschiedliche Methoden. Häufige Untersuchungen: Röntgen-Thorax, Ultraschall Abdomen und Gelenke, Echokardiographie, Lungenfunktion, Kapillarmikroskopie, Lumbalpunktion, EEG, CT oder MRT mit Kontrastmittel des Schädels oder anderer Organe. Untersuchung des Augenhintergrundes (Retina).

## **BEWERTUNG DIAGNOSTISCHER VERFAHREN**

Wenn neue Symptome hinzutreten oder eine deutliche Verschlechterung eintritt, muß die Organdiagnostik entsprechend wiederholt werden. Die Organdiagnostik hat wesentlichen Einfluß auf Therapie und Prognose.

## **AUSSCHLUßDIAGNOSTIK**

Infektionsdiagnostik, Abgrenzung von anderen Autoimmunopathien.

## **NACHWEISDIAGNOSTIK**

Bei entsprechendem klinischen Bild hat der Nachweis von Antikörpern gegen ds-DNA eine pathognomonische Bedeutung, kann initial und auch im Verlauf fehlen.

## **ENTBEHRLICHE DIAGNOSTIK**

Die Diagnosestellung kann sehr schwierig sein, so daß es nicht gerechtfertigt erscheint, diagnostische Bemühungen als entbehrlich zu bezeichnen. Bei durch die Klassifikationskriterien gesicherter Diagnose ist eine Hautbiopsie verzichtbar.

## **DURCHFÜHRUNG**

Bei begründetem Verdacht auf eine Kollagenose erfolgt die Diagnostik durch oder in enger Absprache mit einem Kinderrheumatologen/einer Kinderrheumatologin. Andere Subspezialitäten der Pädiatrie sind hinzuzuziehen (u. A. Kindernephrologe, Neuropädiater, pädiatrischer Pulmonologe, Kinderkardiologe).

## **THERAPIE**

Die Behandlung von Kollagenosen erfolgt durch einen Kinderrheumatologen. Zusätzlich ist eine interdisziplinäre Betreuung durch pädiatrische Subspezialitäten

wichtig, zum Beispiel durch den Kindernephrologen, den Kinderkardiologen oder den Neuropädiater. Die Indikation zur Therapie wird durch die Krankheitsaktivität und den Organbefall bestimmt. Die Diagnose SLE alleine ist keine Therapieindikation. Es ist zu berücksichtigen, dass eine signifikante Morbidität durch die Langzeittherapie mit hochpotenten und toxischen Substanzen verursacht werden kann. Im Kindesalter liegen allerdings keine doppelblind randomisierten Studien vor, die zwei oder drei Strategien bei Primärdiagnose eines SLE untereinander vergleichen. Es gibt Erwachsenenstudien mit pädiatrischer Beteiligung. Dennoch basieren die hier vorgelegten Evidenzen und Empfehlungen bei kontrollierten Studien zum großen Teil auf Studien von erwachsenen Patienten.

Kortikosteroide sind in der Remissionsinduktion von Bedeutung und können in der langfristigen Therapie klinische Krankheitsschübe verhindern, wenn sie bei serologisch aktiven Patienten eingesetzt werden (IB), dabei scheint die Pulstherapie für die Induktion der Remission besser zu sein als eine Dauertherapie (III).

Hydroxychloroquin vermindert signifikant das Auftreten neuer SLE-Manifestationen und ist zur Remissionserhaltung und Schubprophylaxe geeignet und verbessert die Prognose bei renaler Beteiligung (II), ist sicher in der Schwangerschaft (III), allerdings liegen im Kindesalter nur retrospektive Analysen vor (III).

Azathioprin wird bei mäßigen bis schweren Manifestationen des SLE erfolgreich eingesetzt (III).

Für schwere Manifestationen (schwere Vaskulitis, Glomerulonephritis IV, ggf. auch Typ III oder V, Lupusenzephalitis) erfolgt in der Regel eine Therapie mit Cyclophosphamid als Pulstherapie nach dem sog. NIH-Schema, seltener als orale Dauertherapie (IB). Allerdings wird dieses Vorgehen wegen der z.T. hohen Toxizität immer wieder diskutiert und als Alternative derzeit Mycophenolat-Mofetil favorisiert (IB), in einer Metanalyse fand sich im Erwachsenenalter kein Unterschied zwischen MMF und Cyclophosphamid (IA). In der Remissionserhaltung scheint MMF dem Azathioprin im Erwachsenenalter überlegen (IA). Alternativ liegen Erfahrungen im Kindesalter mit Cyclosporin A vor (II).

Biologika: Rituximab ist mehrfach bei schweren, bislang therapierefraktären Fällen mit pädiatrischem SLE additiv zur konventionellen Therapie eingesetzt worden. Der therapeutische Nutzen ist schwer zu beurteilen (III). In zwei doppelblind-randomisierten Placebo-kontrollierten Studien mit Rituximab bei adulten SLE Patienten mit und ohne Lupusnephritis wurden die primären Zielkriterien nicht erreicht, (IB). Allerdings gibt es Hinweise auf Effektivität in Einzelfallberichten bei therapierefraktären Fällen(III).

Vitamin D: Es gibt klare Hinweise darauf, dass Vitamin D Mangel bei Erwachsenen und bei Kindern mit SLE durch die Grunderkrankung und die Vermeidung der Sonnenexposition gehäuft vorkommt und von relevanter Bedeutung für den Knochenmetabolismus ist. Es gibt auch bei Kindern mit SLE Hinweise auf eine vermindert Knochendichte, die je nach Studie mit der kumulativen Steroiddosis aber auch mit der Krankheitslast korreliert. Des Weiteren korrelieren niedrige Vitamin D Spiegel invers mit dem SLEDAI. Eine Phase I Studie an erwachsenen Patienten mit SLE hat die Sicherheit von bis zu 4000iE Vitamin D3 gezeigt. Kinder mit einem Vitamin D Mangel sollen mit 500-1000iE/Tag therapiert werden (III). Zu Ca<sup>2+</sup> Substitution finden sich keine Daten.

Für eine Substitution mit omega-3 Fettsäuren finden sich im Erwachsenenalter Hinweise auf eine Verbesserung der Nierenfunktion (II).

Die Hochdosis-Chemotherapie und nachfolgende Stammzelltransplantation bei therapierefraktären Verläufen und schweren Organkomplikationen zeigt beim erwachsenen SLE teilweise Erfolge.

Bei kutanem Lupus wird erfolgreich Pimecrolimus 1% topisch eingesetzt (III).

## **KAUSALE BEHANDLUNG**

Fehlt.

## **SYMPTOMATISCHE BEHANDLUNG**

Alle Therapiemaßnahmen sind symptomatisch, können aber Schäden an den Organen vermeiden helfen. Patienten mit SLE sind besonders anfällig für virale, bakterielle und Pilz- Infektionen, die daher konsequent behandelt werden müssen. Infektionen erhöhen das Risiko für bleibende Organschäden (III). Eine Splenektomie erhöht die Sepsisgefahr.

## **MEDIKAMENTÖSE THERAPIEMAßNAHMEN**

- \_ Nicht-steroidale Antirheumatika (Vorsicht bei Nierenbefall)
- \_ Orale Steroide: initial 0,5-2 mg/kg/Tag Prednison
- \_ Puls-Steroide: 20 mg/kg Methylprednisolon i.v. für 3 Tage
- \_ Hydroxy-Chloroquin: initial bis 7 bzw 5 mg/kg/Tag, später Reduktion auf 4 mg/kg/Tag
- \_ Azathioprin: 0,5-2 mg/kg/Tag
- \_ Mycophenolat-mofetil: 10-40 mg/kg/Tag (max 3g/Tag, Erwachsenenendosis)
- \_ Cyclophosphamid: Puls. 0,5-1 g/m<sup>2</sup>/Monat i.v. oder 2 mg/kg/Tag oral

## **INTERVENTIONELLE THERAPIEMAßNAHMEN**

Dialyse, evtl. Plasmapherese.

## **CHIRURGISCHE THERAPIEMAßNAHMEN**

Nierentransplantation.

## **REHABILITATION**

Krankengymnastik und weitere symptomatische Maßnahmen.

## PRÄVENTION

Schulung, regelmäßige, beim SLE lebenslange, ärztliche Betreuung einschließlich Laborkontrollen und apparative Kontrolluntersuchungen, Kontrazeption, Impfungen einschließlich Pneumokokken und Influenzaviren. Aufgrund der besonderen Empfindlichkeit gegenüber Sonnenstrahlen ist ein konsequenter Sonnenschutz wichtig (z. B. Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor >30, oder lichtundurchlässige Kleidung) (IIIB).

## LITERATUR

1. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B, Marder G, Rosenthal P, Haines K, Ilie V, Abramson SB. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2623-32.
2. Willems M, Haddad E, Niaudet P, Koné-Paut I, Bensman A, Cochat P, Deschênes G, Fakhouri F, Leblanc T, Llanas B, Loirat C, Pillet P, Ranchin B, Salomon R, Ulinski T, Bader-Meunier B; French Pediatric-Onset SLE Study Group. Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 2006; 149:586.
3. Liang J, Zhang H, Hua B, Wang H, Lu L, Shi S, Hou Y, Zeng X, Gilkeson GS, Sun L. Allogenic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1423-9.
4. Baca V, Catalán T, Villasís-Keever M, Ramón G, Morales AM, Rodríguez-Leyva F. Effect of low-dose cyclosporine A in the treatment of refractory proteinuria in childhood-onset lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15:490-5.
5. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996;10:1715-8.
6. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet.* 1992;340:741-5.
7. Kazyra I, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child.* 2010;95:1059-61.
8. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hara S, Umino D, Someya T, Shimizu T, Kaneko K. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil for children with severe lupus nephritis after low-dose intravenous cyclophosphamide regimen. *Pediatr Nephrol.* 2008;10:1877-82.
9. Baskin E, Ozen S, Cakar N, Bayrakci US, Demirkaya E, Bakkaloglu A. The use of low-dose cyclophosphamide followed by AZA/MMF treatment in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:111-7.

10. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, Testi Plaza J, Sentís J, Coca A. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus*. 2008;17:281-8.
11. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Sénécal JL, Cividino A, Danoff D, Osterland CK, Yeadon C, Smith CD: A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998;7:80-5
12. (Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:556-62.
13. El-Hallak M, Binstadt BA, Leichtner AM, Bennett CM, Neufeld EJ, Fuhlbrigge RC, Zurakowski D, Sundel RP: Clinical effects and safety of rituximab for treatment of refractory pediatric autoimmune diseases. *J Pediatr*. 2007;150:376-82.
14. Marks SD, Patey S, Brogan PA, Hasson N, Pilkington C, Woo P, Tullus K. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3168-74.
- 15: Wright TB, Shults J, Leonard MB, Zemel BS, Burnham JM. Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2009 Aug;155:260-5.
- 16: Ben-Zvi I, Aranow C, Mackay M, Stanevsky A, Kamen DL, Marinescu LM, Collins CE, Gilkeson GS, Diamond B, Hardin JA. The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2010;16:5.
- 17: Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, Doria AS, Stephens D, Gilday D, Silverman ED. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1966-73.
- 18: Duffy EM, Meenagh GK, McMillan SA, Strain JJ, Hannigan BM, Bell AL. The clinical effect of dietary supplementation with omega-3 fish oils and/or copper in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31:1551-6.
- 19: Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222-33.

## VERFAHREN ZUR KONSENSBILDUNG

Die repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe hat im informellen Konsens die vorliegende Empfehlung erarbeitet, die von den Vorständen der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie verabschiedet wurde.

**Erstellungsdatum:** 01/2013

**Nächste Überprüfung geplant:** 01/2018

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

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!**

© Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie  
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online