

Z Rheumatol 2022 · 81:28–35
<https://doi.org/10.1007/s00393-021-01116-x>
 Angenommen: 2. September 2021
 Online publiziert: 8. November 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2021

Redaktion

Hans-Iko Huppertz, Bremen
 Hanns-Martin Lorenz, Heidelberg



Systemischer Lupus erythematoses – sind Kinder kleine Erwachsene?

Tobias Alexander^{1,2} · Christian M. Hedrich^{3,4}

¹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

² Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) Berlin, ein Leibniz-Institut, Berlin, Deutschland

³ Department of Women's and Children's Health, Institute of Live Course and Medical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, Großbritannien

⁴ Department of Rheumatology, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, Großbritannien

In diesem Beitrag

- Epidemiologie
- Pathophysiologie und immunologische Biomarker
- Genetik
- Klinische Manifestationen und Klassifikation
- Serologische Unterschiede
- Therapie
- Prognose

Zusammenfassung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine systemische inflammatorische Erkrankung, die jedes Organ des menschlichen Körpers betreffen und signifikanten Schaden verursachen kann. Kinder (juvener SLE) zeigen im Vergleich zu Patienten mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter (adult SLE) häufiger ausgedehnte Organbeteiligung und mehr Organschäden bereits bei Diagnosestellung sowie Resistenz gegen eine immunmodulatorische Therapie. Dieser Beitrag stellt Parallelen und Unterschiede des klinischen Erscheinungsbilds, bekannter pathophysiologischer Mechanismen und verfügbarer Therapiestrategien des juvenilen und adulten SLE gegenüber.

Schlüsselwörter

Autoimmunerkrankung · Entzündung · Biomarker · Immunmodulation · Altersgruppen

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine schubförmig verlaufende, chronisch-entzündliche systemische Autoimmunerkrankung [1]. Der klinische Phänotyp, der Verlauf und die Prognose sind hoch variabel und unterscheiden sich zwischen individuellen Patienten, Geschlechtern, Ethnien und Altersgruppen [2–5]. Bei schätzungsweise 10–20% der Patienten tritt der SLE vor dem Erwachsenenalter auf. Für die Definition des juvenilen SLE (jSLE; [6]) wird meist eine maximale Altersgrenze von 16 Jahren herangezogen, sie variiert in verschiedenen Studien aber zwischen 14 und 20 Jahren. Verglichen mit dem adulten SLE (aSLE) weist der jSLE meist akutere und aggressivere Krankheitsverläufe auf [7, 8] und ist trotz einer geringeren Inzidenz von Komorbiditäten im Kindesalter mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Die ausgeprägtesten Unterschiede im Erscheinungsbild betreffen häufigere

renale und neurologische Manifestationen beim jSLE. In dieser Übersichtsarbeit werden die relevantesten Unterschiede und Gemeinsamkeiten von jSLE und aSLE in Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie diskutiert.

Epidemiologie

Im Erwachsenenalter liegt das Hauptmanifestationsalter zwischen 37 und 50 Jahren, wobei Frauen ca. 10-mal häufiger betroffen sind als Männer [9]. Die Gesamtprävalenz der Krankheit beläuft sich auf 20–150 pro 100.000 mit erheblichen geographischen Unterschieden, was hauptsächlich auf ethnische Unterschiede und den abweichenden Zugang zu spezialisierter Versorgung zurückzuführen ist [10]. Die Inzidenz und Prävalenz von SLE sind insbesondere bei schwarzen, asiatischen und hispanischen Patienten erhöht, die dazu neigen, den Lupus früher zu entwickeln



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

und eine schwerere und aktivere Erkrankung aufzuweisen als weiße Patienten [11]. Dies trifft im Kindes- und Erwachsenenalter gleichermaßen zu [3]. In Deutschland beträgt die Prävalenz ca. 1:2500, die Inzidenz liegt bei etwa 7:100.000 [12].

» Bei etwa 10–20 % aller SLE-Patienten entwickeln sich Symptome im Kindes- und Jugendalter

Bei schätzungsweise 10–20 % aller SLE-Patienten entwickeln sich Symptome im Kindes- und Jugendalter und es wird daher ein jSLE [6] diagnostiziert. In der pädiatrischen Altersgruppe liegt der Erkrankungsgipfel zwischen 12 und 14 Jahren. Ein Erkrankungsbeginn vor dem 5. Geburtstag ist sehr selten. Das Verhältnis von Mädchen zu Jungen variiert zwischen den Altersgruppen innerhalb der pädiatrischen Kohorte. Bei besonders jungen Patienten mit jSLE (< 5 Jahre) ist das Verhältnis ausgewogen (1:1), was sich auf 4–5:1 bei Kindern mit Krankheitsbeginn um die Pubertät und dann zu dem bei aSLE typischen Verhältnis von 9–10:1 nach der Pubertät verschiebt [2, 4, 5, 13, 14].

Pathophysiologie und immunologische Biomarker

Die Pathophysiologie des SLE ist komplex und trotz signifikanter Forschungsfortschritte in den letzten Jahren noch incomplett verstanden. Insgesamt liegt eine genetische Prädisposition zugrunde, diese ist jedoch, über alle Altersgruppen hinweg, nur bei 1–3 % der Patienten stark genug, um allein die Erkrankung auszulösen [1, 2]. Tatsächlich liegt die Krankheitskondanz bei eineiigen Zwillingen lediglich bei 20–40 % [15], was darauf hindeutet, dass neben einer genetischen Prädisposition auch Umwelteinflüsse sowie hormonelle und epigenetische Faktoren zur Krankheitsentstehung beitragen [16–19]. Es wird angenommen, dass eine gestörte Clearance von Zellbestandteilen, speziell nukleären Komponenten und/oder „neutrophil extracellular traps“ (NETs), entscheidend an der Entwicklung des SLE beteiligt ist. Die Freisetzung von intrazellulären Komponenten, die mit der Bildung und Akkumulation von Immunkomplexen

verbunden ist, führt zur gesteigerten Produktion von Typ-I-Interferon (T1IFN) sowie zur Generierung und Aktivierung von autoreaktiven B-Zellen, die sich anschließend in Plasmazellen differenzieren und pathogene Autoantikörper produzieren.

Eine gestörte B-Zell-Homöostase mit erhöhter Frequenz zirkulierender kurzlebiger Plasmazellen bzw. Plasmablasten in Korrelation zur Krankheitsaktivität wurde initial beim aSLE beschrieben [20, 21]. Die Zahl an Plasmablasten ist auch bei jSLE-Patienten bei Krankheitsschüben im Blut erhöht [22]. Ferner weisen Plasmablasten spezifische Transkriptionsprofile auf [23], sodass eine gesteigerte B-Zell-Aktivierung ebenso beim jSLE nachweisbar ist. Eine Hochregulierung T1IFN-stimulierter Gene wurde 2003 mithilfe von Genexpressionsanalysen beim jSLE beschrieben [24] und später beim aSLE bestätigt [25]. Zum Monitoring der Erkrankung wurden verschiedene T1IFN-Surrogatmarker entwickelt und getestet, wobei sich an der Charité die Bestimmung von Siglec-1 auf Monozyten etabliert hat [26]. In Validierungsstudien konnte damit nicht nur eine Korrelation zur Krankheitsaktivität bestätigt werden, sondern erlaubte sowohl beim aSLE [27] als auch beim jSLE [28] eine Vorhersage von Krankheitsschüben. Gleichzeitig spielen eine gesteigerte Differenzierung und Aktivierung von T-Zellen eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Inflammation und Zelluntergang. Eine Vielzahl an Mechanismen, inklusive fehlregulierter Aktivierung von Proteinkinasen, Phosphatasen [29–33] und Transkriptionsfaktoren [16, 32, 34–37], ist an der vermehrten Generierung von Effektor-T-Zell-Phänotypen, der gesteigerten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (IL-17A, IL-23 etc.) und der reduzierten Produktion von immunregulatorischen Zytokinen (IL-2) beteiligt. Die verminderte Produktion von Interleukin 2 (IL-2) trägt zur gestörten Funktion von regulatorischen T-Zellen bei [38], ist an der Amplifikation von Entzündungsreaktionen beteiligt (verminderter aktivitäts-induzierter Zelltod) und spielt eine Rolle bei der Entstehung des sekundären Immundefekts im Rahmen des SLE (verminderte Funktion zytotoxischer T-Zellen; [17, 39]).

Genetik

Speziell im Kindesalter spielen krankheitsauslösende Mutationen in T1IFN-assoziierten Genen eine Rolle (■ Tab. 1). Sogenannte primäre Typ-I-Interferonopathien werden von Mutationen in Genen verursacht, die an der Detektion und Metabolisierung von zytoplasmatischen Nukleinsäuren beteiligt sind. Sekundäre Typ-I-Interferonopathien resultieren in einer T1IFN-Expression als Resultat der Akkumulation von Immunkomplexen und beinhalten Komplementdefekte [2, 5, 13, 40].

» Speziell im Kindesalter spielen Mutationen in T1IFN-assoziierten Genen eine Rolle

In einer Kohortenstudie ($n=348$ jSLE-Patienten) im Vereinigten Königreich (UK) fanden wir krankheitsauslösende Mutationen in > 5,5 % aller jSLE-Patienten, dabei betrafen > 90 % der Mutationen die genannten T1IFN-assoziierten Gene (Charras et al., „under review“). Obwohl ein Panel-Sequenzierungsansatz (25 Gene) verwandt wurde, liegt der Anteil an „genetischen SLE-Patienten“ in der jSLE-Kohorte deutlich über den zuvor dokumentierten 1–3 % in allen Altersgruppen [1]. Die T1IFN-Produktion kann auch bei Patienten mit „klassischem SLE“ gesteigert sein. Dies ist vermutlich das Resultat von Zelluntergang, der Akkumulation von Immunkomplexen und deren Erkennung durch die Toll-like-Rezeptoren TLR-7 und TLR-9 [13, 40].

Klinische Manifestationen und Klassifikation

Kinder und Jugendliche mit SLE weisen insgesamt eine höhere Krankheitsaktivität auf, haben häufiger eine ausgedehnte Organbeteiligung und zeigen ein schlechteres Therapieansprechen im Vergleich zu Patienten mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter [7, 8]. Dabei besteht insbesondere eine erhöhte Häufigkeit von Nieren-, neurologischer und hämatologischer Beteiligung beim jSLE zum Zeitpunkt der Diagnose [8, 52]. Auch Fieber und Lymphadenopathie werden beim jSLE öfter beschrieben. Im Gegensatz dazu weisen Erwachsene mit SLE häufiger eine Arthritis auf. Während Anämie, Thrombozytopenie

Tab. 1 Mutationen, assoziiert mit „genetischem SLE“ (Liste evtl. unvollständig)				
	Gen	Immunologischer Signalweg	Phänotyp	Quelle
Primäre Typ-I-Interferonopathien	<i>ACPS</i>	Nukleinsäuredetektion und -metabolisierung	SPENCD	[41]
	<i>ADAR</i>	Nukleinsäuredetektion und -metabolisierung	AGS	[42]
	<i>C1QA</i>	Immunkomplexprozessierung	SLE	[43]
	<i>DNASE1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, DNASE1L3, SAMHD1, TREX1</i>	Nukleinsäuredetektion und -metabolisierung	AGS, ChLE	[44]
	<i>IFIH1</i>	Nukleinsäuredetektion und -metabolisierung	AGS	[45]
	<i>TMEM173</i>	Nukleinsäuredetektion und -metabolisierung	SAVI	[44]
Sekundäre Typ-I-Interferonopathien	<i>C1QB</i>	Immunkomplexprozessierung	SLE	[46]
	<i>C1QC</i>	Immunkomplexprozessierung	SLE	[47]
	<i>C1R, C1S</i>	Immunkomplexprozessierung	SLE	[48]
	<i>C2</i>	Immunkomplexprozessierung	SLE	[49]
	<i>C3, C4B</i>	Immunkomplexprozessierung	SLE	[50]
	<i>C4A</i>	Immunkomplexprozessierung	SLE	[51]
	<i>PEPD</i>	Immunkomplexprozessierung	SLE	[45]
Andere	<i>FAS, FASL</i>	Apoptose	ALPS	[45]
	<i>PRKCD</i>	Lymphoproliferation	SLE, ALPS-ähnlich	[2]
	<i>TNFRSF6</i>	Apoptose	ALPS	[2]

AGS Aicardi-Goutières-Syndrom, *ALPS* autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom, *ChLE* Chilblain-Lupus, *SAVI* „STING-associated vasculopathy with onset in infancy“, *SLE* systemischer Lupus erythematoses, *SPENCD* Spondyloenchondrodysplasie

oder Lymphopenie bei etwa einem Drittel sowohl der aSLE- als auch der jSLE-Patienten auftreten, kommt eine Leukopenie bei jSLE häufiger vor als bei aSLE (31–35 % vs. 18 %; [53]). In einer kanadischen Inzptionskohorte mit 67 jSLE-Patienten betrug der durchschnittliche Krankheitsaktivitäts-score, gemessen mit dem SLE Disease Activity Index, zum Zeitpunkt der Diagnose 16,8 gegenüber lediglich 9,3 in der Vergleichsgruppe mit 131 aSLE-Patienten [54].

Daten einer UK-JSLE-Kohortenstudie zeigten, dass sich der klinische Phänotyp von jSLE-Patienten verschiedener Altersgruppen unterscheidet [4]. Jüngere Patienten (präpubertär, <7 Jahre) haben weniger häufig klassische Antikörpermuster (insbesondere hochtitrige antinukleäre Antikörper und dsDNA-Antikörper, s. unten) sowie weniger schwere Nierenbeteiligung und hämatologische Auffälligkeiten. Dies hängt wahrscheinlich mit den o.g. Unterschieden in der molekularen Pathophysiologie zusammen. Interessanterweise gleichen sich aber die Phänotypen im Lauf der Zeit an, und beim letzten Studienbesuch (meist bei Transition) waren die anfänglichen Unterschiede zwischen den Altersgruppen nicht mehr nachzuweisen. Dies deutet darauf hin, dass eine frühe und individualisierte Therapie die Akkumulation von Gewebe- und Organschäden bei jSLE-Patienten

verhindern könnte. Mindestens 6 Kohorten bieten einen direkten Vergleich von Krankheitsmerkmalen bei jSLE und aSLE im Zeitverlauf [6, 7, 55–58], die zwischen 1998 und 2016 publiziert wurden. Der Vergleich zweier kürzlich veröffentlichten Inzptionskohorten von jSLE (aus dem UK; [3, 6]) und aSLE (multizentrisch, international; [59]) mit vergleichbarer ethnischer Verteilung bestätigt die vorbeschriebenen Unterschiede im klinischen Phänotyp, diese sind in **Abb. 1** dargestellt.

Serologische Unterschiede

Ähnlich wie beim aSLE sind zirkulierende antinukleäre Antikörper (ANA) bei der Mehrheit der Kinder und Jugendlichen mit jSLE vorhanden. Der Anteil ANA positiver Patienten ist jedoch bei jungen Kindern, speziell vor Erreichen der Pubertät, kleiner (bis zu 86% bei präpubertären Kindern) als bei Jugendlichen (93–97%) und Erwachsenen (94–99%) [4, 6, 59]. Da die kürzlich publizierten Klassifikationskriterien der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) für SLE den Nachweis von ANA als Eingangskriterium vorsehen [61], ist diese Beobachtung von direkter klinischer Relevanz, da sie die ANA-negative Patientenkohorte direkt ausschließt [62]. Die meisten Studien, die den jSLE direkt

mit dem aSLE vergleichen, deuten darauf hin, dass erhöhte Spiegel von dsDNA-Antikörpern beim jSLE häufiger vorkommen als beim aSLE (61–93% vs. 25–78%; [6, 57]; **Tab. 2**). Interessanterweise korrelieren dsDNA-Antikörpertiter mit postpubertärem Krankheitsbeginn und dem Vorhandensein renaler Beteiligung, bei der Immunkomplexe eine wichtige Rolle spielen [4]. Insgesamt sind dsDNA-Antikörper über alle Altersgrenzen hinweg zum Monitoring der Erkrankung geeignet [63].

» Zum Monitoring sind dsDNA-Antikörper über alle Altersgrenzen hinweg geeignet

Neben dsDNA-Antikörpern sind auch weitere Antikörper gegen nukleäre Komponenten, inklusive Histon- und Ribosomal-P-Antikörper, beim jSLE häufiger nachweisbar als beim aSLE [57]. Ribosomal-P-Antikörper sind bei 25–42% der Patienten mit jSLE erhöht, verglichen mit nur 6–11% der Patienten mit aSLE [64]. Interessanterweise treten Antikörper gegen nukleäre Bestandteile auch bei Patienten mit „genetischem jSLE“ auf. Diese sind allerdings beim letzten Studienbesuch (meist bei Transition) deutlich seltener nachweisbar, was darauf hindeutet, dass sie sekundär als Ergebnis von Zelluntergang auftreten, das Krankheitsgeschehen durch Amplifikation

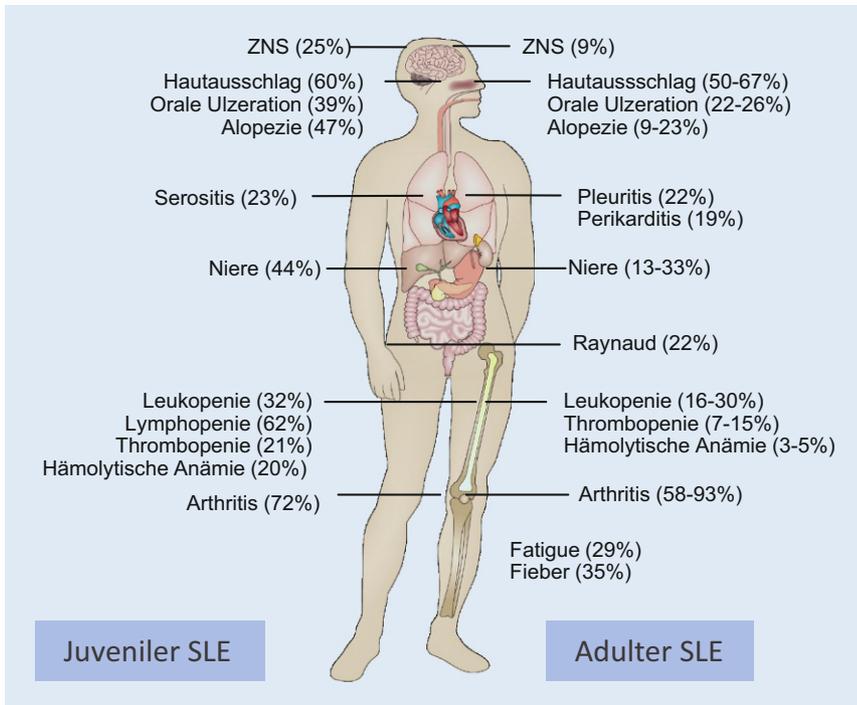


Abb. 1 ▲ Klinische Manifestationen bei juvenilem vs. adultem systemischen Lupus erythematoses. ZNS Zentralnervensystem (Mod. nach Ambrose et al. [6], Mosca et al. [59] und Kaul et al. [60])

von Entzündungsgeschehen beeinflussen (TLR7/9-Aktivierung und T1IFN-Produktion), diesem aber nicht ursächlich zugrunde liegen (Charras A et al., „under review“).

Therapie

Die Behandlungsstrategien für jSLE und aSLE sind weitgehend identisch und werden durch individuelle Organbeteiligung und Krankheitsaktivität bestimmt, beinhalten einen „Multi-Target-Ansatz“ und beruhen auf einer gemeinsamen Entscheidung von Arzt und Patient. Das für aSLE implementierte „Treat-to-Target-Prinzip“ mit anzustrebender Remission oder niedrigstmöglicher Krankheitsaktivität findet wenngleich nicht strukturiert auch bei jSLE Anwendung, obwohl Validierungsstudien hierzu fehlen. Für aSLE sind Therapierichtlinien in den EULAR-Empfehlungen verankert, wobei zusätzlich zu den spezifischen Empfehlungen für das Antiphospholipidsyndrom [65], den neuropsychiatrischen (NP-)SLE [66] und schwangerschaftsbezogene Aspekte beim SLE [67] kürzlich Empfehlungen für SLE [68] und Lupusnephritis [69] aktualisiert wurden. Die Therapieempfehlungen für jSLE beruhen auf der SHARE-Initiati-

ve, einer europäischen evidenzbasierten Empfehlung für die Diagnose und Behandlung des SLE im Kindesalter [70], die ebenso den juvenilen NP-SLE beinhalten.

Basierend auf der hervorragenden Evidenzlage beim aSLE wird in allen Altersgruppen grundsätzlich eine Behandlung mit Hydroxychloroquin empfohlen, wobei die Dosierung im Erwachsenenalter dauerhaft nicht 5 mg/kg Körpergewicht/Tag überschreiten sollte [68, 70]; Empfehlungen für das Kindesalter sehen eine Dosierung von maximal 6 mg/kg KG/Tag vor [70].

» Grundsätzlich wird in allen Altersgruppen eine Behandlung mit Hydroxychloroquin empfohlen

Bei unzureichendem Ansprechen auf Hydroxychloroquin wird altersübergreifend der Einsatz von immunmodulierenden Medikamenten, zunächst „disease-modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs), empfohlen. Dabei weisen Studien darauf hin, dass beim jSLE im Vergleich zum aSLE insgesamt häufiger immunmodulierende Medikamente eingesetzt werden, wobei sich die Art der verordneten Immunmodulatoren zwischen Kindern und Erwachsenen

nicht wesentlich unterscheidet, ggf. mit Ausnahme eines häufigeren Einsatzes von Methotrexat beim aSLE (31 % vs. 9 %; [54]). Auch wenn für die Erhaltungstherapie Glukokortikoide auf weniger als 7,5 mg/Tag (Prednisonäquivalent) minimiert werden sollten, belegen vergleichende Studien an Erwachsenen und Kindern, dass der jSLE häufiger mit höheren Glukokortikoiddosen behandelt wird als der aSLE [8, 54]. Bei Kindern und Jugendlichen ist zudem zu bedenken, dass die Glukokortikoiddosierung wegen des insgesamt geringeren Körpergewichts und des Risikos von Nebenwirkungen in der vulnerablen Altersgruppe individuell berechnet werden sollte. Für die Dauertherapie sollten Dosen unterhalb der „Cushing-Schwelle“ (0,1–0,2 mg/kg KG Körpergewicht) eingesetzt werden.

Zur Behandlung von Patienten mit fehlendem Ansprechen auf DMARDs und Glukokortikoide oder schwerer Organbeteiligung stehen zytotoxische Medikamente (Cyclophosphamid) und/oder Biologika (Anti-B-Zell-Therapie) zur Verfügung. Eine aktuelle Kohortenstudie aus dem UK zeigte, dass Cyclophosphamid und Mycophenolat-Mofetil (MMF) bei Kindern und Jugendlichen mit Klasse-III/IV-Lupusnephritis äquivalent in der Effizienz zu sein scheinen [71] und MMF zunehmend häufig eingesetzt wird. Dies ist von besonderer Relevanz, auch für aSLE-Patienten, da MMF generell als besser verträglich und weniger nebenwirkungsreich angesehen wird [72].

Die aktuell einzige Biologikatherapie, die mit einem Empfehlungsgrad A (d.h. gute Evidenz für die Empfehlung einer Intervention) empfohlen wird und für die Behandlung des SLE zugelassen wurde, ist der gegen den B-Zell-aktivierenden Faktor gerichtete monoklonale Antikörper Belimumab. Sowohl beim aSLE [23] als auch beim jSLE [73] wurde in kontrollierten Studien eine Wirksamkeit als Zusatztherapie belegt. Eine Zulassung für die Behandlung des aktiven autoantikörperpositiven SLE nach unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie besteht in Deutschland seit 2019 auch für Kinder ab 5 Jahren [24].

Trotz fehlender Zulassung in Deutschland wird Rituximab zur Behandlung des SLE außerhalb des Regelfalls eingesetzt. Im UK wird Rituximab innerhalb der Zu-

Tab. 2 Serologische Unterschiede zwischen juvenilem und adultem systemischen Lupus erythematoses (SLE) basierend auf den Studiendaten dreier Kohorten

Serologische Marker	Juveniler SLE	Adulter SLE	
	n = 413 (in %) [6]	n = 511 (in %) [6]	n = 389 (in %) [59]
ANA	97 (86 vor der Pubertät)	94	99,5
Anti-dsDNA	71	63	71,7
Anti-Sm	22	16	30,2
Anti-Ro	35	38	33,2
Anti-La	17	15	15,1
Anti-RNP	36	29	28,5
Anticardiolipin (IgG)	–	–	18,1
Anti-beta2-Glykoprotein	–	–	17
Lupus-Antikoagulans	–	–	12,7
Erniedrigte Komplementfaktoren	62	46	73,4

Eine Studie verglich Daten aus zwei großen britischen Kohorten, der UK-JSLE-Kohorte und der UCLH-SLE-Kohorte [6], eine multizentrische Studie erfasste serologische Daten aus einer Inzeptionskohorte bei adultem SLE mit einer Symptombdauer < 1 Jahr [59].

lassung bei hoher Krankheitsaktivität und fehlendem Ansprechen auf Glukokortikoide und DMARDs bei Kindern nach Pubertätsbeginn im Rahmen der Studien der British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) und der UK-JSLE-Kohortenstudie eingesetzt und ist auch Bestandteil der SHARE-Behandlungsempfehlungen zum JSLE [70].

Prognose

Kinder und Jugendliche mit SLE haben eine höhere Sterblichkeitsrate als aSLE-Patienten, und es wird angenommen, dass sie mehr Krankheitsschäden aufweisen als Erwachsene [8]. Die 5-Jahres-Überlebensraten beim JSLE haben sich von 30–40% in den 1950er Jahren auf über 90% in den 1980er Jahren verbessert [74]. Vergleichbare Entwicklungen sind beim aSLE zu verzeichnen [75]. Historische Daten der LUMINA-Kohorte, einer multizentrischen, multiethnischen SLE-Längsschnittstudie mit einem Follow-up von über 10 Jahren, wiesen 2008 auf eine fast 2-fach höhere Mortalität bei JSLE im Vergleich zu aSLE (19,4% vs. 10,4%, p=0,34) hin [8]. Allerdings bestand die Kohorte nur aus 31 JSLE- und 48 aSLE-Patienten und die Haupttodesursache bei JSLE war überproportional (66,7% der Fälle) mit Infektionen assoziiert. Vergleichbare Ergebnisse zeigten später Daten einer 2014 veröffentlichten multiethnischen

Längsschnittstudie mit einem 15-Jahres-Follow-up aus dem UK. Dabei war die standardisierte Sterblichkeitsrate bei SLE-Patienten im Jugendalter im Vergleich zu aSLE-Patienten signifikant erhöht (14,4; 95%-Konfidenzintervall 4,44) [76]. Während vaskuläre Ereignisse, Malignität und Nierenversagen als Todesursache gleich verteilt waren, bestand eine erhöhte Rate an Infektionen bei JSLE (62,5% der Fälle). Die genaue Ursache dafür bleibt unklar, könnte aber (neben Faktoren im Zusammenhang mit Studiengröße und Design) zumindest teilweise mit Unterschieden in der Pathophysiologie und einer größeren Bedeutung genetischer Ursachen im Kindes- und Jugendalter, die zumeist das Komplementsystem und/oder T1INF-Signalwege betreffen, erklärt werden [2].

Des Weiteren bestehen signifikante Unterschiede in der Entwicklung von akkumulierenden Organschäden zwischen JSLE und aSLE. Kinder und Jugendliche zeigen mehr Organbeteiligung und Komplikationen bereits bei Diagnose, insbesondere mehr Beteiligung der Nieren und des Zentralnervensystems. Ein Vergleich kanadischer Inzeptionskohorten ergab, dass Kinder mit SLE einen mittleren SLICC/ACR-Schadensindex von 1,7 und Erwachsene von 0,76 aufweisen [54]. Dabei hatten statistisch gesehen häufiger Kinder insbesondere Augen- und muskuloskeletale Schäden. In der LUMINA-Kohorte

gab es einen Trend zu höheren Raten jeglicher Krankheitsschäden in der Gruppe mit jungem Krankheitsbeginn im Vergleich zur aSLE-Gruppe (mittlerer SLICC/ACR-Schadensindexscore bei der letzten verfügbaren Untersuchung 2,3 vs. 1,6; [8]); Nierenschäden waren signifikant seltener in der Gruppe mit Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter.

» Auch im Kindesalter bestehen Unterschiede in der klinischen Präsentation und Schwere der Erkrankung

Interessanterweise bestehen Unterschiede in der klinischen Präsentation und Schwere der Erkrankung auch im Kindesalter. Obwohl Aktivität und Organschäden im Gesamtkollektiv der JSLE-Patienten gegenüber aSLE-Kohorten gesteigert sind, zeigten in der UK-JSLE-Kohortenstudie jüngere Kinder im Vergleich zu Jugendlichen (> 13 Jahre) eine weniger hohe Krankheitsaktivität, weniger ausgedehnte Organbeteiligung, insbesondere weniger Manifestationen, die mit autoantikörpervermittelten Pathomechanismen in Verbindung gebracht werden, wie z. B. hämatologische und Nierenbeteiligung [4]. Diese Beobachtungen werden durch aktuell noch nicht publizierte genetische Daten unterstützt. Wir konnten in einer aktuellen Studie ebenso wie in der UK-JSLE-Kohorte zeigen, dass Kinder- und Jugendliche mit „genetischem SLE“ früher erkranken und weniger Nierenbeteiligung sowie weniger Beteiligung der hämatologischen und gastrointestinalen BILAG-Organomänen aufweisen als Patienten mit „klassischem SLE“ (Charras A et al., „under review“). Eine neuropsychiatrische Beteiligung entwickelte sich bei einem großen Teil der Patienten mit genetisch bedingtem JSLE erst über die Zeit. All dies und die Beobachtung, dass sich Antikörpermuster, Krankheitsaktivität und Organmanifestationen bis zum Transitionszeitpunkt im jungen Erwachsenenalter angleichen [4] deuten darauf hin, dass molekulare Patientenstratifikation (wie in der Tumormedizin bereits angewendet) dazu beitragen kann, eine individualisierte Therapie und Behandlungsregimes anzubieten, um Schäden und therapiebedingte Nebenwirkungen zu verhindern.

Fazit

Der SLE ist eine entzündliche Systemerkrankung, die über Altersgrenzen hinweg schwere Organschäden verursachen kann und mit eingeschränkter Lebensqualität verbunden ist. Experimentelle Daten belegen, dass sich hinter dem Begriff „SLE“ eine Zahl an Entitäten mit verschiedener Pathophysiologie verbirgt. Im Kindes- und Jugendalter scheinen genetische Faktoren eine größere Rolle als im Erwachsenenalter zu spielen. Diese beinhalten (seltene) krankheitsauslösende Genmutationen und/oder das Vorhandensein von meist mehreren Risikoallelen. Mit zunehmendem Alter spielen, neben der genetischen Veranlagung, hormonelle Faktoren und Umwelteinflüsse eine wachsende Rolle. Diese mehr oder weniger altersspezifischen Faktoren sind sehr wahrscheinlich auch Grundlage der klinischen Variabilität und unterschiedlichen Prognosen der individuellen Patienten und Altersgruppen. Die Frage, ob Kinder im Kontext des SLE „kleine Erwachsene“ sind, kann, insbesondere bei Manifestation vor Abschluss der Pubertät und obwohl auch bei adultem Krankheitsbeginn vereinzelt (mono-)genetisch bedingte Erkrankungen zugrunde liegen können, mit „Nein“ beantwortet werden. Trotz dieser Erkenntnisse stehen bisher keine individualisierten Therapien und Behandlungspläne zur Verfügung. Die Entwicklung von Werkzeugen zur molekularen Patientenstratifikation und zielgerichteten Therapien ist im Gange und stellt eine Herausforderung für die Zukunft dar.

Korrespondenzadresse

Dr. Tobias Alexander

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
tobias.alexander@charite.de

Prof. Dr. Christian M. Hedrich

Department of Women's and Children's Health, Institute of Live Course and Medical Sciences, University of Liverpool
Crown St, L8 7SS Liverpool, Großbritannien
christian.hedrich@liverpool.ac.uk

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Alexander und C.M. Hedrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Tsokos GC (2011) Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 365(22):2110–2121
2. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW (2017) Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE)—Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 31(4):488–504
3. Massias JS, Smith EM, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C et al (2021) Clinical and laboratory phenotypes in juvenile-onset Systemic Lupus Erythematosus across ethnicities in the UK. *Lupus* 30(4):597–607
4. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C et al (2020) Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus* 29(5):474–481
5. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM (2019) Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol* 209:108274
6. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA et al (2016) Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus* 25(14):1542–1550
7. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallares L, Ramos-Casals M, Jimenez S et al (1998) Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 57(8):456–459
8. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, Vila LM, McGwin G, Apte M et al (2008) Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 17(4):314–322
9. Izmirly PM, Parton H, Wang L, McCune WJ, Lim SS, Drenkard C et al (2021) Prevalence of systemic lupus erythematosus in the United States: estimates from a meta-analysis of the centers for disease control and prevention national lupus registries. *Arthritis Rheumatol* 73(6):991–996
10. Lewis MJ, Jawad AS (2017) The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 56(suppl_1):i67–i77
11. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS (2010) Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 39(4):257–268
12. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M (2014) Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus* 23(13):1407–1411
13. Charras A, Smith E, Hedrich CM (2021) Systemic lupus erythematosus in children and young people. *Curr Rheumatol Rep* 23(3):20
14. Smith EMD, Lythgoe H, Hedrich CM (2019) Vasculitis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Front Pediatr* 7:149
15. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P et al (1992) A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 35(3):311–318
16. Hedrich CM (2018) Mechanistic aspects of epigenetic dysregulation in SLE. *Clin Immunol* 196:3–11
17. Hedrich CM, Crispin JC, Tsokos GC (2014) Epigenetic regulation of cytokine expression in systemic lupus erythematosus with special focus on T cells. *Autoimmunity* 47(4):234–241
18. Hedrich CM, Tsokos GC (2011) Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Trends Mol Med* 17(12):714–724
19. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J, Al-Shahrour F, Martin-Subero JI, Rodriguez-Ubreva J et al (2010) Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res* 20(2):170–179
20. Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR et al (2000) Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 165(10):5970–5979
21. Jacobi AM, Mei H, Hoyer BF, Mumtaz IM, Thiele K, Radbruch A et al (2010) HLA-DRhigh/CD27high plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 69(1):305–308
22. Odendahl M, Keitzer R, Wahn U, Hiepe F, Radbruch A, Dorner T et al (2003) Perturbations of peripheral B lymphocyte homeostasis in children with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 62(9):851–858
23. Bancheau R, Hong S, Cantarel B, Baldwin N, Baisch J, Edens M et al (2016) Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell* 165(6):1548–1550
24. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Bancheau J et al (2003) Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 197(6):711–723
25. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ et al (2003) Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(5):2610–2615
26. Biesen R, Demir C, Barkhudarova F, Grun JR, Steinbrich-Zollner M, Backhaus M et al (2008) Sialic acid-binding Ig-like lectin 1 expression in inflammatory and resident monocytes is a potential biomarker for monitoring disease activity and success of therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 58(4):1136–1145
27. Rose T, Grutzkau A, Hirsland H, Huscher D, Dahnrich C, Dzionek A et al (2013) IFNalpha and its response proteins, IP-10 and SIGLEC-1, are biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 72(10):1639–1645
28. Stuckrad SLV, Klotsche J, Biesen R, Lieber M, Thumfart J, Meisel C et al (2020) SIGLEC1 (CD169) is a sensitive biomarker for the deterioration of the clinical course in childhood systemic lupus erythematosus. *Lupus* 29(14):1914–1925
29. Apostolidis SA, Rodriguez-Rodriguez N, Suarez-Fueyo A, Dioufa N, Ozcan E, Crispin JC et al (2016) Phosphatase PP2A is requisite for the function of regulatory T cells. *Nat Immunol* 17(5):556–564
30. Crispin JC, Apostolidis SA, Finnell MI, Tsokos GC (2011) Induction of PP2A Bbeta, a regulator of IL-2 deprivation-induced T-cell apoptosis, is deficient

in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(30):12443–12448

31. Koga T, Hedrich CM, Mizui M, Yoshida N, Otomo K, Lieberman LA et al (2014) CaMK4-dependent activation of AKT/mTOR and CREM- α underlies autoimmunity-associated Th17 imbalance. *J Clin Invest* 124(5):2234–2245
32. Hofmann SR, Mabert K, Kapplusch F, Russ S, Northey S, Beresford MW et al (2019) cAMP response element modulator α induces dual specificity protein phosphatase 4 to promote effector T cells in juvenile-onset lupus. *J Immunol* 203(11):2807–2816
33. Pan W, Nagpal K, Suarez-Fueyo A, Ferretti A, Yoshida N, Tsokos MG et al (2021) The regulatory subunit PPP2R2A of PP2A enhances th1 and th17 differentiation through activation of the GEF-H1/rhoA/ROCK signaling pathway. *J Immunol* 206(8):1719–1728
34. Hedrich CM, Crispin JC, Rauen T, Ioannidis C, Apostolidis SA, Lo MS et al (2012) cAMP response element modulator α controls IL2 and IL17A expression during CD4 lineage commitment and subset distribution in lupus. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(41):16606–16611
35. Hedrich CM, Rauen T, Tsokos GC (2011) cAMP-responsive element modulator (CREM) α protein signaling mediates epigenetic remodeling of the human interleukin-2 gene: implications in systemic lupus erythematosus. *J Biol Chem* 286(50):43429–43436
36. Rauen T, Hedrich CM, Juang YT, Tenbrock K, Tsokos GC (2011) cAMP-responsive element modulator (CREM) α protein induces interleukin 17A expression and mediates epigenetic alterations at the interleukin-17A gene locus in patients with systemic lupus erythematosus. *J Biol Chem* 286(50):43437–43446
37. Rauen T, Hedrich CM, Tenbrock K, Tsokos GC (2013) cAMP responsive element modulator: a critical regulator of cytokine production. *Trends Mol Med* 19(4):262–269
38. Alexander T, Sattler A, Templin L, Kohler S, Gross C, Meisel A et al (2013) Foxp3+ Helios+ regulatory T cells are expanded in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 72(9):1549–1558
39. Crispin JC, Kyttaris VC, Terhorst C, Tsokos GC (2010) T cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 6(6):317–325
40. Hedrich CM (2016) Shaping the spectrum—from autoinflammation to autoimmunity. *Clin Immunol* 165:21–28
41. Kara B, Ekinci Z, Sahin S, Gungor M, Gunes AS, Ozturk K et al (2020) Monogenic lupus due to spondyloenchondrodysplasia with spastic paraparesis and intracranial calcification: case-based review. *Rheumatol Int* 40(11):1903–1910
42. Laxminarayana D, Khan IU, Kammer G (2002) Transcript mutations of the α regulatory subunit of protein kinase A and up-regulation of the RNA-editing gene transcript in lupus T lymphocytes. *Lancet* 360(9336):842–849
43. Bhattad S, Rawat A, Gupta A, Suri D, Garg R, de Boer M et al (2015) Early complement component deficiency in a single-centre cohort of pediatric onset lupus. *J Clin Immunol* 35(8):777–785
44. Kim H, Sanchez GA, Goldbach-Mansky R (2016) Insights from mendelian interferonopathies: comparison of CANDL, SAVI with AGS, monogenic lupus. *J Mol Med* 94(10):1111–1127
45. Lo MS (2016) Monogenic lupus. *Curr Rheumatol Rep* 18(12):71
46. Martens HA, Zuurman MW, de Lange AH, Nolte IM, van der Steege G, Navis GJ et al (2009) Analysis

Systemic lupus erythematosus—are children small adults?

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic inflammatory disease that can affect any organ of the human body and cause significant damage. As compared to patients with adult-onset SLE, children and young people (juvenile SLE) more frequently experience extensive diffuse organ involvement, more organ damage at diagnoses, and resistance to immunomodulatory treatment. This manuscript emphasizes parallels and differences between the clinical pictures, known pathomechanisms, and available treatment options of juvenile and adult-onset SLE.

Keywords

Autoimmune disease · Inflammation · Biomarker · Immunomodulation · Age groups

- of C1q polymorphisms suggests association with systemic lupus erythematosus, serum C1q and CH50 levels and disease severity. *Ann Rheum Dis* 68(5):715–720
47. Batu ED, Kosukcu C, Taskiran E, Sahin S, Akman S, Sozeri B et al (2018) Whole exome sequencing in early-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 45(12):1671–1679
 48. Lee SL, Wallace SL, Barone R, Blum L, Chase PH (1978) Familial deficiency of two subunits of the first component of complement. C1r and C1s associated with a lupus erythematosus-like disease. *Arthritis Rheum* 21(8):958–967
 49. Carneiro-Sampaio M, Liphauts BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH (2008) Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 28(Suppl 1):S34–S41
 50. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME (2009) Clinical significance of complement deficiencies. *Ann NY Acad Sci* 1173:108–123
 51. Barilla-LaBarca ML, Atkinson JP (2003) Rheumatic syndromes associated with complement deficiency. *Curr Opin Rheumatol* 15(1):55–60
 52. Tucker LB (2007) Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus* 16(8):546–549
 53. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschenes G, Kone-Paut I et al (2005) Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 146(5):648–653
 54. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED (2008) Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 58(2):556–562
 55. Rood MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, den Ouden EJ, Ouwerkerk FE, Breedveld FC et al (1999) Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: clinical presentation and prognosis in 31 patients. *Scand J Rheumatol* 28(4):222–226
 56. Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, Rodriguez-Mahou M, Bascones M, Gonzalez CM et al (1999) Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 8(4):287–292
 57. Hoffman IE, Lauwerys BR, DeKeyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L et al (2009) Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 68(3):412–415
 58. Ramirez Gomez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales RH, Cardiel MH, Wojdyla D et al (2008) Childhood systemic lupus erythematosus in Latin

- America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 17(6):596–604
59. Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR, Lorenzoni V, Sebastiani GD, Hoyer BF et al (2019) Brief report: how do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol* 71(1):91–98
 60. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R et al (2016) Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* 2:16039
 61. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R et al (2019) 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 78(9):1151–1159
 62. Smith EMD, Rasul S, Ciurtin C, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K et al (2021) Limited sensitivity and specificity of ACR/EULAR-2019 classification criteria for SLE in JSLE?—Observations from the UK JSLE Cohort Study. *Rheumatology*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab210>
 63. Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F (2010) Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. *Semin Arthritis Rheum* 40(1):53–72
 64. Reichlin M, Broyles TF, Hubscher O, James J, Lehman TA, Palermo R et al (1999) Prevalence of autoantibodies to ribosomal P proteins in juvenile-onset systemic lupus erythematosus compared with the adult disease. *Arthritis Rheum* 42(1):69–75
 65. Limper M, Scire CA, Talarico R, Amoura Z, Avcin T, Basile M et al (2018) Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 4(Suppl 1):e785
 66. Pamfil C, Fanouriakis A, Damian L, Rinzi M, Sidiropoulos P, Tsvigoulis G et al (2015) EULAR recommendations for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus vs usual care: results from two European centres. *Rheumatology* 54(7):1270–1278
 67. Teng YKO, Bredewold EOW, Rabelink TJ, Huizinga TWJ, Eikenboom HCJ, Limper M et al (2018) An evidence-based approach to pre-pregnancy counselling for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 57(10):1707–1720
 68. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN et al (2019) 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 78(6):736–745
 69. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I et al (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. *Ann Rheum Dis* 79(6):713–723

70. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B et al (2017) European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 76(12):1965–1973
71. Smith E, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, Davidson J et al (2019) Outcomes following mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide induction treatment for proliferative juvenile-onset lupus nephritis. *Lupus* 28(5):613–620
72. Choi MY, Clarke AE, StPierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J et al (2019) Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus in an international inception cohort. *Arthritis Care Res* 71(7):893–902
73. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, Calvo Penades I, Levy D, Anton J et al (2020) Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 79(10):1340–1348
74. Gonzalez B, Hernandez P, Olguin H, Miranda M, Lira L, Toso M et al (2005) Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus* 14(11):918–923
75. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM (2017) Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 76(12):2009–2016
76. Amaral B, Murphy G, Ioannou Y, Isenberg DA (2014) A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (oxford)* 53(6):1130–1135

Rheuma Update Topaktuell und praxisnah

25. und 26. März 2022 in Mainz

Umfangreiches Update-Wissen so flexibel wie noch nie: das Rheuma Update findet als Hybridveranstaltung statt. Bilden Sie sich vor Ort mit Kolleginnen und Kollegen oder bequem von zuhause aus fort – die Zertifizierung ist für beide Formate beantragt.

Das Update-Konzept: Die wichtigsten Neuerungen des vergangenen Jahres aus der Rheumatologie werden unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Bernhard Manger (Erlangen), Prof. Dr. Elisabeth Märker-Hermann (Wiesbaden) und Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner (Bad Nauheim) kritisch selektiert, analysiert und zusammengefasst. Die Relevanz für Ihren Klinik- und Praxisalltag steht dabei im Vordergrund und der ausführlichen Diskussion über den Livechat mit den Referierenden wird viel Raum gegeben.

In diesem Jahr wird neben den Kerngebieten das Hot Topic »Rheuma und Niere« vorgestellt.

Zum Gesamtpaket der Teilnahme gehören neben den umfangreichen Seminarunterlagen der Download aller Vortragspräsentationen und die Vorträge im Nachgang als Video-on-Demand.

Weitere Informationen zu Programm, Referierenden und zur Anmeldung:
www.rheuma-update.com

Veranstalter:
med update GmbH
Hagenauer Straße 53
65203 Wiesbaden

