

Faglige anbefalinger for utredning og behandling

Juvenil systemisk lupus erythematosus	2022
Forfattergruppe: Siri Opsahl Hetlevik (NAKBUR, OUS) Marite Rygg (St. Olavs hospital) Carina Gøttestam Skorpen (Ålesund sjukehus) Vibke Lilleby, (OUS) Helga Sanner (NAKBUR, OUS)	
Dokumentet er godkjent av NAKBURs referansegruppe. Publisert første gang 2022.	

Bakgrunn

- Juvenil systemisk lupus erythematosus (JSLE) er en sjelden, potensielt alvorlig multisystem autoimmun, inflammatorisk sykdom.
- Sykdommen er kompleks og gir et svært variert sykdomsbilde fra mild sykdom til sykdom med livstruende komplikasjoner.
- Opptil 20% av alle tilfellene debuterer i barnealder, gjennomsnittlig debutalder er 11-12 år og sykdommen er meget sjelden før 10 års alder^{1 2}
- Årlig insidens 0,4-2,5 per 100.000 barn. Prevalens 1,9-34,1 per 100.000 barn³ En norsk studie registrerte til sammen 77 nye pasienter med JSLE i Norge fra 1980-2000, tilsvarende 3,5 nye tilfeller per år⁴, eller insidens på 0,35/100.000 barn.
- Hyppigere hos ikke-kauasiere²
- De fleste studier rapporterer overvekt av jenter, 4-5:1, men kjønnsforskjellen er mindre enn hos voksne, og kjønnsfordelingen er omtrent lik hos barna som debuterer før 5 års alder^{1 5}

Kliniske manifestasjoner

GENERELT

- JSLE er karakterisert av et svært variabelt klinisk bilde og forløp
- Hematologiske manifestasjoner, lupusnefritt, feber og nevropsykiatrisk lupus forekommer hyppigere hos barn enn voksne med SLE, mens Raynaud, pleuritt og sicca-symptomer er sjeldnere^{6 7}

ALMENNSYMPTOMER

Feber, sykdomsfølelse og vekttap er vanlig ved debut og ved oppbluss.

HUD OG SLIMHINNER

Rundt 70% har hud- og slimhinnemanifestasjoner i form av malart erythem («sommerfuglutslett»), diskoid lupus, akutt/subakutt kutan lupus, fotosensitivitet, alopeci uten arrdannelse, orale sår, livedo retikularis, hudvaskulitt

NYRE (LUPUSNEFRITT)

- Hematuri, proteinuri, nyresvikt, nefrotisk syndrom
- Forekommer hyppigere ved JSLE (40-70%)⁸ enn hos voksne med SLE

HJERTE

Pericarditt, myocarditt

LUNGE

Pleuritt (30-35%). Akutt pneumonitt, og shrinking lung er sjelden. Akutt lungeblødning er sjelden (<5%) men alvorlig⁹. ILD er meget sjelden ved JSLE¹⁰.

NEUROLOGI (NEVROPSYKIATRISK SLE (NP-SLE))

Epileptiske anfall, psykose, hodepine/migrene, cerebrovaskulære hendelser. NP-SLE forekommer hos rundt 25%¹¹

MUSKEL/SKJELETT

Morgenstivhet, artralgi, artritt og myalgier er vanlig (>60%). Myositt, avaskulær nekrose forekommer, men er sjelden.

ANTIFOSFOLIPID SYNDROM APS Blodpropp, svangerskapskomplikasjoner.

MUSKEL/SKJELETT

Hematologiske manifestasjoner (Leukopeni, trombocytopeni, hemolytisk anemi) forekommer hos 55-77%.

MAKROFAG AKTIVERINGSSYNDROM

Sjelden men potensielt livstruende komplikasjon ved jSLE, karakterisert av høy feber, pancytopeni, koagulopati, forhøyede leverenzymmer, ferritin og triglycider.^{12 13} Kan være vanskelig å skille fra sepsis, uforklarlig feber ved jSLE skal alltid utløse utredning for underliggende infeksjon og MAS¹⁴

MAS klassifikasjonskriterier (for systemisk JIA)^{15 16}

- Ferritin >684 ng/ml og minst to av følgende:
- Trombocytter <181 x 10⁹/L
- ASAT > 48 U/L
- Triglycider >156 mg/dl (8,6 mmol/L)
- Fibrinogen < 360 mg/dl

Diagnostikk og klassifikasjonskriterier

- Det finnes ikke diagnostiske kriterier for SLE, klassifikasjonskriteriene brukes først og fremst til forskning og skal først tas i bruk når behandlende lege mener SLE er den mest sannsynlige diagnosen
- Fries og Holmans diagnostiske prinsipp kan være nyttig til bruk i klinikken¹⁷:
 1. Forekomst av antinukleære antistoff *og*
 2. Tegn til systemisk sykdom i minst to affiserte organsystemer (hud, ledd, nyrer, serøse hinner, blod, lunge, nervesystem) *og*
 3. Fravær av annen diagnose som bedre kan forklare pasientens symptomer
- American College of Rheumatology ACR utviklet de første klassifikasjonskriteriene i 1982, disse ble oppdatert i 1997 (ACR'97)¹⁸.
- The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) etablerte nye kriterier i 2012, hvor man også inkluderte pasienter med biopsiverifisert lupusnefritt sammen med ANA eller anti-dsDNA uten øvrige kliniske funn (SLICC'12)¹⁹. Studier har vist at SLICC-kriteriene har høyere sensitivitet, men lavere spesifisitet sammenlignet med ACR-kriteriene hos både barn og voksne.
- The European League Against Rheumatism (EULAR) og ACR har samarbeidet om å lage nye kriterier som skulle tilfredsstillende kravene til både sensitivitet og spesifisitet (EULAR/ACR'19)²⁰ Hos barn har man funnet høyere sensitivitet med SLICC'12 kriteriene, men høyere spesifisitet ved EULAR/ACR'19 kriteriene^{21 22}

ACR-kriterier 1997

4 av 11 kriterier skal være oppfylt over tid

KLINISKE KRITERIER	
1. Sommerfuglutslett	Utslett over kinnben (flatt eller følbart) med tendens til utsparing av nasolabial fold
2. Fotosensitivitet	Uvanlig hud-reaksjon på sollys, fra anamnese eller legens observasjon
3. Diskoid utslett	Erytematøse opphøyde flekker med fastsittende keratotisk vev og follikulær plugging; atrofiske arr kan forekomme i eldre lesjoner
4. Orale ulcera	Orale eller nasofaryngeale sår, oftest smertefrie, observert av lege
5. Artritt	Non-erosiv artritt i ≥ 2 ledd, karakterisert av ømhet, hevelse eller effusjon
6. Serositt	Pleuritt: overbevisende historie med pleurittiske smerter eller gnidningslyd ved auskultasjon eller pleuravæske ved bildediagnostikk, eller
	Perikarditt: dokumentert ved EKG eller gnidningslyd eller perikardvæske ved bildediagnostikk
7. Renal affeksjon	Persisterende proteinuri $\geq 0,5$ g/dag eller 3+ (på U-stix) hvis kvantifisering ikke er gjort eller sylindre: røde, hemoglobin, kornede, eller blandet.
8. Nevrologisk affeksjon	Kramper eller psykose: i fravær av utløsende medikament eller metabolsk forstyrrelse (uremi, ketoacidose eller elektrolyttforstyrrelse)
9. Hematologisk affeksjon	Hemolytisk anemi med retikulocytose <i>eller</i>
	Leukopeni ≤ 4 ($10^9/L$) to eller flere ganger eller
	Lymfopeni ≤ 1.5 ($10^9/L$) to eller flere ganger eller
	Trombocytopeni ≤ 100 ($10^9/L$)
IMMUNOLOGISKE KRITERIER	
10. ANA	ANA
11. Immunologisk affeksjon	Anti-dsDNA, <i>eller</i>
	Anti-Sm, <i>eller</i>
	Antifosfolipid antistoff

SLICC-kriterier 2012

4 av 7 kriterier, inkludert minst 1 klinisk og 1 immunologisk kriterium, *eller* biopsiverifisert lupusnefritt

KLINISKE KRITERIER	
Akutt kutan lupus	For eksempel sommerfugleleksantem, fotosensitivitet, subakutt LE
Kronisk kutan lupus	For eksempel diskoid lupus, lupus pannikulitt, pernio
Alopeci, ikke arrdannende	Diffus hårfortynning uten arrdannelse
Orale eller nasale ulcera	Slimhinnesår i gane, munnslimhinne, tunge eller nese
Leddsykdom	Minst 2 hovne ledd, eller ømme ledd + morgenstivhet i ≥ 30 minutter
Serositt	Pleuritt, perikarditt
Renal affeksjon	Daglig proteinuri ≥ 500 mg eller erytrocyttsylindre i urinsediment
Nevrologisk affeksjon	Kramper, psykose, myelitt, akutt encefalopati, perifer og kranial nevropati
Hemolytisk anemi	
Leukopeni	$< 4,0 \times 10^9/L$ eller lymfopeni $< 1,0 \times 10^9/L$
Trombocytopeni	$< 100 \times 10^9/L$
IMMUNOLOGISKE KRITERIER	
ANA	
Anti-dsDNA	Over øvre referansegrense (ved ELISA 2x over)
Anti-Sm	
Antifosfolipid antistoff	Lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoff (middels eller høyt titer IgG, IgM eller IgA) eller anti- $\beta 2$ -glykoprotein antistoff (IgG, IgM eller IgA)
Lave komplement faktorer	Redusert C3, C4 eller CH50
Direkte coombs test	Direkte antiglobulintest/Coombs test positiv uten samtidig hemolyse

EULAR/ACR'19 KRITERIER

ANA titer $\geq 1:80$ på HEp-2 celler eller en ekvivalent positiv test



Hvis negativ, ikke klassifiser som SLE
Hvis positiv, gå videre med kriteriene



Ikke tell kriteriene hvis det finnes en mer sannsynlig årsak enn SLE
Forekomst av ett kriterium på minst ett tidspunkt er tilstrekkelig for å kunne brukes
Klassifisering som SLE krever minst ett klinisk kriterium og ≥ 10 poeng
Kriteriene trenger ikke være til stede på samme tid
Innen hvert domene teller kun det høyest vektete kriteriet

Kliniske kriterier	Vekt	Immunologiske kriterier	Vekt
Feber	2	Antifosfolipid antistoff Anti-kardiolin antistoff <i>eller</i> anti- $\beta 2$ -glykoprotein <i>eller</i> lupus antikoagulant	2
Hematologi		Komplementfaktorer	
Leukopeni	3	Lav C3 <i>eller</i> lav C4	3
Trombocytopeni	4	Lav C3 og lav C4	4
Autoimmun hemolyse	4		
Neuropsykiatri		SLE-spesifikke antistoff	
Delir	2	Anti-dsDNA <i>eller</i>	6
Psykose	3	Anti-Smith	
Kramper	5		
Hud og slimhinner			
Alopesi (ikke-arrdannende)	2		
Orale ulcera	2		
Subakutt kutan eller diskoid lupus	4		
Akutt kutan lupus	6		
Serositt			
Pleural eller perikardial effusjon	5		
Akutt perikarditt	6		
Artritt	6		
Nyre			
Proteinuri $>0,5g/24$ timer	4		
Lupusnefritt klasse II eller V	8		
Lupusnefritt klasse III eller IV	10		

Utredning og oppfølging

Det er utarbeidet europeiske evidensbaserte anbefalinger for diagnostikk og behandling av JSLE og JSLE med lupusnefritt (SHARE anbefalinger)^{23 24}

KLINISK STATUS

- Generell organstatus
- Temperatur, blodtrykk, høyde og vekt
- Full leddstatus
- Hud- og slimhinnestatus, eventuelt med hudbiopsi
- Neurologisk undersøkelse på indikasjon

BLODPRØVER

- Generelle (hematologi, inflammasjonsmarkører, nyre- og leverfunksjonsprøver)
- Thyroideastatus. Elektrolytter, vitamin D
- Infeksjonsutredning: Epstein-Barr (EBV), parvovirus B19, hepatitt B og C
- Blodutstryk ved hematologisk påvirkning

- Haptoglobin, LD, retikulyocytter, DAT-test og bilirubin ved anemi (hemolyse)
- Muskelenzymer (CK, LD, ASAT, ALAT)
- Immunglobuliner
- Immunologi
 - ANA – positiv hos omtrent alle
 - Anti-Sm: høy spesifisitet, lav sensitivitet
 - Anti-RNP
 - Anti-SSA, anti-SSB
 - Anti-RibosomalP
 - Anti-dsDNA – høy spesifisitet for SLE. Kan fluktuere med sykdomsaktiviteten.
 - Komplementfaktorer C3 og C4
 - Anti-C1q
 - Antifosfolipid antistoffer
 - Anti-β2 glykoprotein IgG og IgM
 - Anti-kardiolipin IgG og IgM
 - Lupus antikoagulant
- Screening for komplementmangel vurderes ved mistanke om arvelige tilstander, spesielt ved svært tidlig debutalder²³
- Ved mistanke om MAS: Hematologi, INR, fibrinogen, D-dimer, ferritin, fastende triglycider, leverenzymmer, løselig IL2-reseptor, blodkulturer og øvrig infeksjonsutredning

URINPRØVE

- Ved utredning og hver kontroll ²⁴
- Morgenurin - for å utelukke ortostatisk proteinuri som er vanligste årsak til mild proteinuri hos tenåringer
- Protein/kreatinin ratio
- Urinmikroskopi ved positiv urinstix

NYREBIOPSI

- Ved mistanke om nyreaffeksjon, anbefales nyrebiopsi på liberal indikasjon, spesielt ved funn av:^{24 25}
 - Protein/kreatinin ratio >50 mg/mmol
 - Funn av kornede sylindre og/eller røde cellesylindre
 - Hematuri og dysmorfe erytrocytter
- Lupusnefritt bør klassifiseres ut fra biopsifunn etter The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification system
- Vurdere regranskning av biopsi eller rebiopsi ved utilstrekkelig effekt av behandling eller sikkert tilbakefall

EKG OG EKKO COR

- EKG anbefales hos alle ved baseline²³
- Ekko cor anbefales hos alle ved baseline, og senere ved mistanke om pericarditt eller pulmonal hypertensjon²³

BILLEDUNDERSØKELSER

- Røntgen thorax hos alle ved diagnose²³
- HRCT thorax ved mistanke om lungeaffeksjon
- MR cerebrum ved mistanke om cerebral affeksjon

LUNGEFUNKSJONSTESTER

- FEV1, FVC, DLCO hos alle ved baseline og ved respirasjonssymptomer som tungpust²³. Lett reduserte lungefunksjonsprøver er et vanlig funn i pasientgruppen (legg inn referanse).

HUDBIOPSI

- Fra utslett og ikke-soleksponert hud ved usikker diagnose
- Ved jSLE vil IF (immunfluorescens) være positiv både fra utslett og ikke-soleksponert hud
- Ved diskoid lupus vil IF fra ikke-soleksponert hud være negativ

BENMARGSBIOPSI/ASPIRAT

- ved mistanke om MAS og utredning av alvorlige cytopenier, men bør ikke forsinke behandling av MAS²³

MR CEREBRUM, SPINALPUNKSJON OG EEG

- ved mistanke om cerebral affeksjon

Mål for sykdomsaktivitet, respons og remisjon

I følge SHARE anbefalingene:

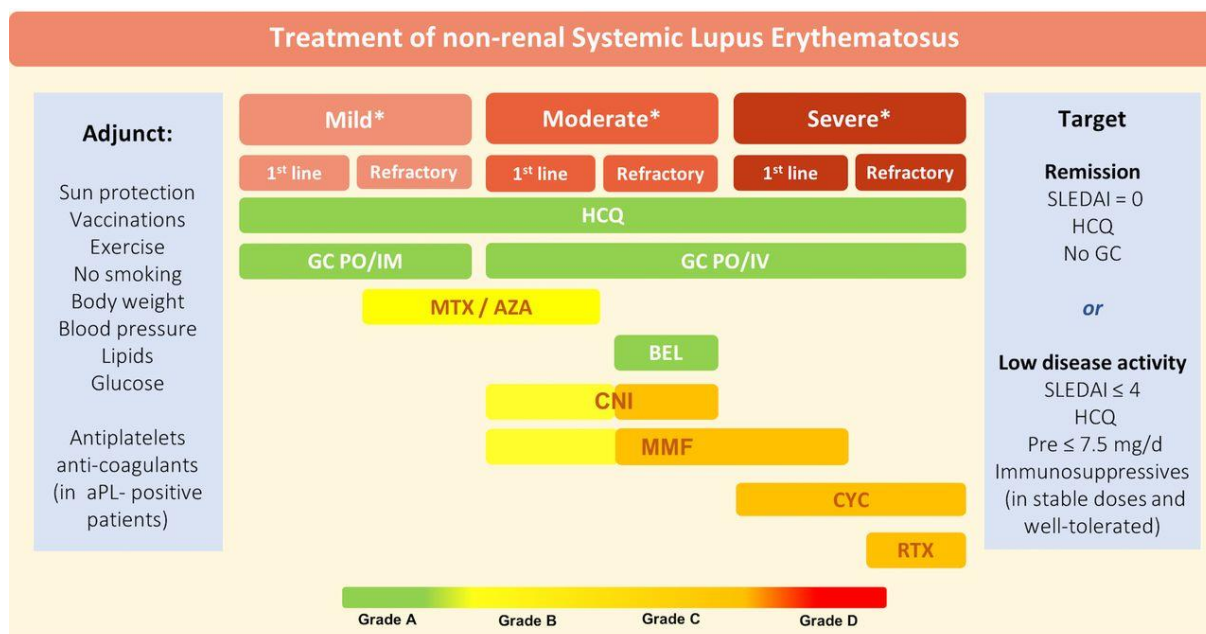
1. Alle barn med jSLE bør regelmessig følges med standardisert sykdomsaktivitetsindeks som SLEDAI eller BILAG. SLEDAI er enklest å få til i klinikken og er [tilgjengelig som kalkulator på web](#)
 - a. Forslag til definisjon på lav sykdomsaktivitet kan være SLEDAI ≤ 3 eller SLEDAI ≤ 4 og PGA (physician global assessment) ≤ 1 under behandling med hydroksyklorokin, sDMARDs og prednisolon $\leq 7,5$ mg/dag²⁶
2. Organskade bør kartlegges årlig med et standardisert sykdomsskade skåringsverktøy som [SLICC damage index \(SDI\)](#)

Behandling

OVERORDNEDE BEHANDLINGSPRINSIPPER²³

1. Alle barn med jSLE bør stå på hydroksyklorokin rutinemessig
2. Ved alle beslutninger rundt behandling, bør compliance aktivt vurderes
3. Når det ikke er mulig å trappe ned prednisolondosen, bør DMARD legges til
 - a. Behandlingsalgoritmen fra EULAR anbefalingene 2019 gir en oversikt over behandlingsalternativer ved SLE uten nyreaffeksjon hos voksne (figur 1). Den kan være nyttig også ved jSLE²⁶
- Solbeskyttelse (faktor 50 og tildekning av hud) og begrenset soleksponeringstid
- Advare mot røyking, som kan forverre kutan affeksjon og redusere effekten av hydroksyklorokin^{27 28}
- Korreksjon av D-vitaminmangel²⁹
- Ved affeksjon av flere organsystem samtidig, rettes behandlingen mot de mest alvorlige manifestasjonene
- Vaksinasjon: se NAKBURs anbefaling er for [vaksinasjon ved jSLE](#)
- Fysisk aktivitet er viktig og anbefales alle pasienter, med individuelle tilpasninger ved behov. [Se her](#) for mer informasjon fra NAKBUR om fysisk aktivitet hos barn med revmatisk sykdom
- Det er utarbeidet faglige anbefalinger for [fysioterapi](#) og [ergoterapi](#) ved JSLE i regi av NAKBUR

Figur 1



Mild: constitutional symptoms/ mild arthritis/ rash ≤9% BSA/PLTs 50-100 x 10³/mm³; SLEDAI≤6; BILAG C or ≤1 BILAG B manifestation
Moderate: RA-like arthritis/ rash 9-18% BSA/cutaneous vasculitis ≤18% BSA; PLTs 20-50x10³/mm³/serositis; SLEDAI 7-12; ≥2 BILAG B manifestations
Severe: major organ threatening disease (nephritis, cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis; thrombocytopenia with platelets <20x10³/mm³; TTP-like disease or acute hemophagocytic syndrome; SLEDAI>12; ≥1 BILAG A manifestations

AKTUELLE MEDIKAMENTER TIL BARN MED SLE

- Hydroksylorokin har vært brukt hos barn med SLE i mange år og har vist å redusere oppbluss, fungere steroidsparende, redusere antistoffproduksjon og redusere atherogen risiko hos barn³⁰
 - Vanlig dosering er 4-5 mg/kg/dag, kan fordeles på 200 mg tatt 2-5 dager i uken hos barn <40 kg.³¹
 - Hos voksne anbefaler man å tilstrebe dose ≤5 mg/kg grunnet risiko for okulær toksisitet ved langvarig bruk³²
- Glukokortikoider er fortsatt en hjørnestein i behandlingen av jSLE. Det finnes ingen kontrollerte studier på medikamentet ved jSLE og man kjenner derfor ikke til hva som er tryggeste dose og varighet, som og avhenger i stor grad av sykdommens alvorlighetsgrad. Bivirkninger hos barn i vekst kan være av ekstra bekymring.^{33 34} Laveste effektive dose og raskest mulig nedtrapping tilstrebes²³
 - Høydose: Metylprednisolon 15(-30) mg/kg intravenøst i 3 dager etterfulgt av prednisolon 0,5-1 mg/kg/dag, max 60 mg/dag
 - Medium dose: Prednisolon 0,3-0,5 mg/kg/dag
 - Lavdose: 0,1-0,2 mg/kg/dag
- Metotreksat har vært brukt til å behandle ulike revmatiske sykdommer hos barn i mange år og er et effektivt medikament ved artritt og myositt. Hos voksne har medikamentet dokumentert effekt som steroidsparende medikament og gir reduksjon i SLEDAI³⁵
 - Anbefalt dose er 10-15 mg/m²/uke³⁶.
- Mykofenolat mofetil (MMF) er likestilt med cyclofosamid som induksjonsterapi ved lupusnefritt, men er førstevalget pga bedre bivirkningsprofil og enklere administrering^{24 26}.
 - Standard dosering ved induksjonsterapi er 1200 mg/m²/dag fordelt på 2 doser, max 2 g/daglig
 - Ved manglende respons kan man øke til 1800 mg/m²/dag, max 3 g/daglig²⁴
 - 3 serum konsentrasjonsmålinger for beregning av MMF_AUC kan brukes, spesielt for bedømming av mulighet for doseøkning ved ikke-adekvat behandlingseffekt. Prøver tas ved 0, 0,5 og 2 timer etter morgendose. Ønsket AUC 30-60 mg x hr/L.
- Belimumab har vist effekt på sykdomsaktivitet og akseptabel sikkerhet hos barn med jSLE, anbefalt dose er 10 mg/kg hver 4. uke som intravenøs infusjon¹⁴
- Azatioprin brukes ofte hos barn med jSLE i doser 1-3 mg/kg, max 150 mg/dag^{24 34}. Det finnes ingen randomiserte studier på medikamentet ved jSLE. Høydose-behandling på 3 mg/kg hos barn med inflammatorisk tarmsykdom har vist seg trygt og godt tolerert.³⁷ TPMT genotyping vurderes ved

oppstart, mangel på TPMT gir økt fare for myelosuppressiv effekt. 6-TGN speil måles for monitorering av dose

- Rituximab har vist tilfredsstillende sikkerhet hos barn med SLE, og det er vist effekt på sykdomsaktivitet, nefritt, NP-SLE og hematologiske manifestasjoner, komplementnivå og anti-dsDNA³⁸. RCTer foreligger foreløpig ikke. Vanlig dosering er og 750 mg/m², Maks 1 g. To doser med 2 ukers mellomrom som induksjonsbehandling.
- Cyclofosfamid (Cyc) har dokumentert effekt ved SLE hos voksne med nefritt, og det er flere observasjonsstudier på barn med lupusnefritt som viser effekt av intravenøs Cyc som induksjonsbehandling.^{24 38} Medikamentet er også aktuelt ved alvorlig nevropsykiatrisk affeksjon (NP-SLE)
 - Euro-lupus protokoll (lavdose) tilsvarer maks 500 mg hver 14. dag, totalt 6 infusjoner hos voksne.
Hos barn bruker vi 7,5 mg/kg maks 500 mg hver 14. dag.
- Calcineurin-hemmere (cyclosporin, tacrolimus) kan vurderes ved behandlingsrefraktær LN, og kan eventuelt kombineres med MMF.^{24 26} OBS: Nyrebivirkninger. Viktig med tett kontroll av kreatinin og BT under behandling. CYP3A5 genotyping kan vurderes for å bestemme dose.
- Intravenøst immunglobulin (IVIg) er etablert som behandling ved trombocytopeni ved SLE²⁶

BEHANDLING AV ULIKE MANIFESTASJONER

HUD

- Behandling i samarbeid med hudlege
- Førstelinjebehandling er hydroksyklorokin i kombinasjon med lokale steroider og/eller lokalbehandling med calcineurinhemmere²⁶
- Aktuelle medikamenter ved mer alvorlig hudaffeksjon er perorale steroider, metotreksat og azatioprin
- Solbeskyttelse ekstra viktig

ARTRITTER OG MYOSITT

- Lokale steroidinjeksjoner
- NSAIDs
- Hydroksyklorokin
- Prednisolon, hovedsakelig som kortvarige kurer
- Metotreksat er som regel førstevalg av DMARDs
- Husk billeddiagnostikk ved behandlingsrefraktære leddmanifestasjoner (osteonekrose og bruskskader kan ses som komplikasjoner/sekveler ved SLE)

AUTOIMMUN HEMOLYTISK ANEMI (AIHA)

- Prednisolon 0,5-1 mg/kg/dag
- Steroidsparende behandling med Azatioprin, MMF, cyclosporin, Belimumab
- Høydose metylprednisolon i alvorlige tilfeller
- IVIG og rituximab kan være aktuelt
- Unngå blodoverføring hvis mulig

TROMBOCYTOPENI

- Behandles ved verdier <30 x10⁹/L, eller høyere verdier med blødninger
- Førstelinjebehandling er prednisolon 0,3-0,5 mg/kg
- Høydose metylprednisolon i alvorlige tilfeller (SoluMedrol 15-30 mg/kg)
- IVIG: 0,5-1 g/kg, maks 35 g/dag. Kan gjentas etter 1-2 døgn
- Rituximab, Belimumab
- Vedlikeholdsbehandling med azatioprin, MMF eller cyclosporin
- Ved akutte livstruende blødninger, se [akuttveilederi pediatri](#), [akutt trombocytopeni](#) og eventuelt [hematologenes retningslinjer for behandling av immun trombocytopeni hos barn og voksne](#)

SEROSITTER (PLEURITT, PERIKARDITT, PERITONITT)

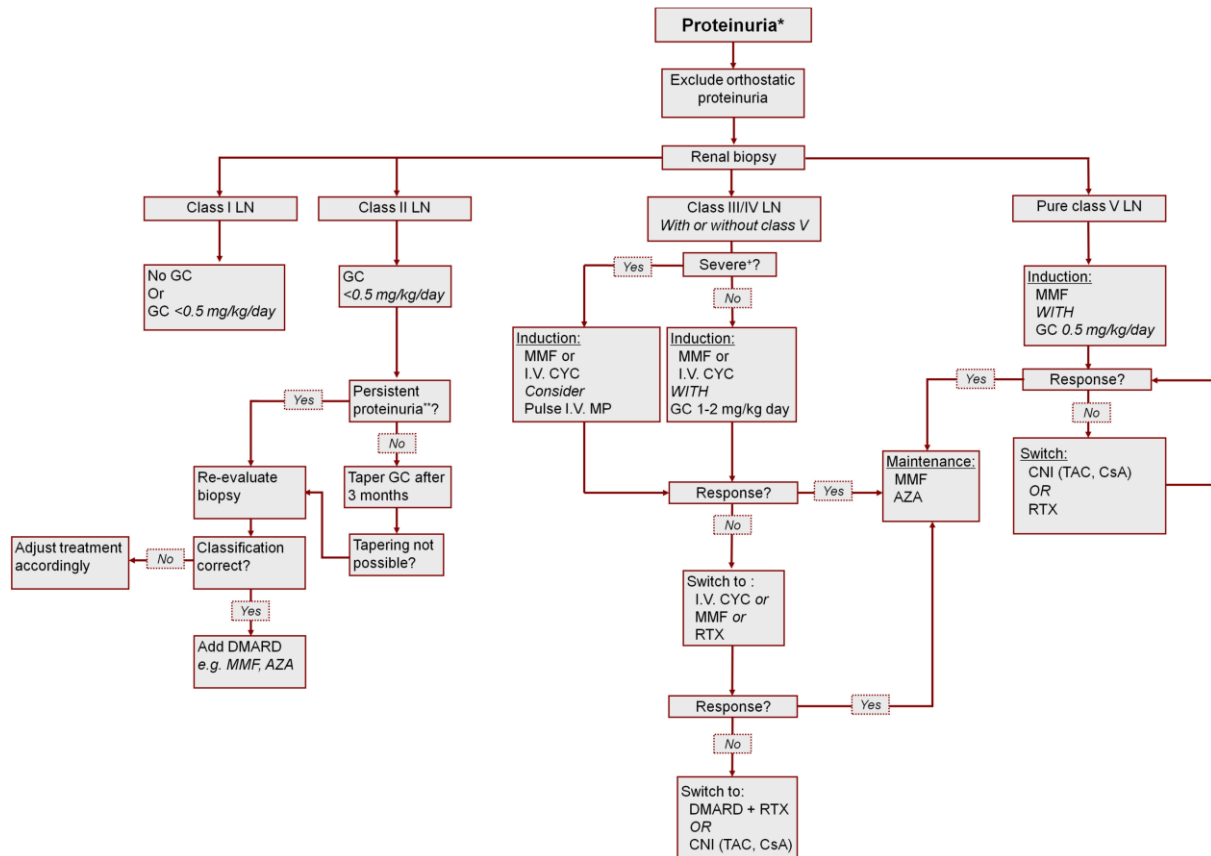
- Hydroksyklorokin
- NSAIDs kan brukes i milde tilfeller uten tegn til generelt sykdomsoppluss
- Prednisolon, metylprednisolon avhengig av alvorlighetsgrad
- Metotreksat, azatioprin, kolkisin

- Belimumab kan vurderes
- Vær oppmerksom på andre årsaker enn grunnsykdommen som infeksjon, malignitet, hjertesykdom

LUPUS-NEFRITT²⁴

- Behandlingsalgoritme for barn med LN, se figur 2:
- Behandlingen avhenger av biopsiverifisert klassifikasjon
- Ved proteinuri, vurder nyreproteksjon med ACE-hemmer eller angiotensin-II blokker
- Hvis det ikke er mulig å få tatt biopsi, skal man hos pasienter med nefrotisk syndrom, hypertensjon og redusert nyrefunksjon behandle som LN klasse III/IV
- Behandlingsmål bør være komplett remisjon med PK-ratio <50 mg/mmol og normal nyrefunksjon
- Samarbeid med barnenefrolog tilrådes, spesielt ved nyresvikt

Figur 2 Noortje Groot et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1965-1973



AZA, azathioprine; CNI, calcineurin inhibitors; CsA, ciclosporin; CYC, cyclophosphamide; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; GC, corticosteroids; LN, lupus nephritis as classified by the ISN/RPS 2003 classification system; MMF, mycophenolate mofetil; MP, methylprednisolone; RTX, rituximab; TAC, tacrolimus.

NEVROPSYKIATRISK LUPUS (NPL)²³

- Hydroksylorokin inngår som grunnbehandling
- Når nevropsykiatriske manifestasjoner er forårsaket av en immun- eller inflammatorisk prosess og ikke-SLE relaterte årsaker er ekskludert, er immunsuppressiv behandling indisert
- Avhengig av alvorlighetsgrad er aktuelle medikamenter steroider, cyclofosfamid, rituximab, MMF, azatioprin
- Antiepileptika er som regel ikke nødvendig etter ett enkelt epileptisk anfall hvis det ikke foreligger MR- eller EEG forandringer, men skal vurderes ved gjentatte anfall
- Utredningen (MR, EEG, spinalpunksjon) viktig for å skille mellom immunologisk og iskemisk mekanisme som årsak til NPL

MAKROFAG AKTIVERINGSSYNDROM MAS

- Behandle utløsende faktor (høy sykdomaktivitet, infeksjoner)
- Interleukin 1-hemmer (anakinra, canakinumab)

- Høydose metylprednisolon (15-30 mg/kg) etterfulgt av prednisolon
- Cyclosporin

LUNGEMANIFESTASJONER

- Prednisolon, metylprednisolon
- Cyklofosfamid i alvorlige tilfeller
- Vedlikeholdsbehandling med metotrexate, azatioprin, belimumab, rituximab

Oppfølging, forløp og prognose²³

- Barn med SLE bør utredes, behandles og følges ved universitetssykehus med erfaring med tilstanden
- Sykdomsbildet er sammensatt og krever tverrfaglig oppfølging og samarbeid mellom barnerevmatolog, andre aktuelle legespesialister, fastlege, sykepleier, ergo- og fysioterapeut
- Aktiv sykdom må vurderes regelmessig med full klinisk status inkludert vekt, høyde, blodtrykk, urinstix, protein/kreatinin-ratio, kreatinin, GFR, SR, C3 og C4, anti-dsDNA og celledtelling
- Pasienten bør generelt kontrolleres hver 2.-4. uke i de første 2-4 måneder etter diagnose eller oppbluss, og deretter avhengig av behandlingsrespons
- Barn som får systemiske steroider må følges med tanke på vekstforstyrrelse, blodsukker og BT-påvirkning
- Barn med SLE bør vurderes regelmessig med et standardisert sykdomsaktivitetsmål som SLEDAI
- Man bør vurdere sykdomsskade årlig med standardisert mål som SLICC eller pediatrik SDI
- Regelmessig oppfølging hos øyelege hos barn som står på hydroksyklorokin
 - Som screening ved oppstart
 - Årlig fra 5 års bruk
- Infeksjon: Barn med SLE har økt infeksjonsrisiko uavhengig av immunsupprimerende behandling. Høy CRP styrker infeksjonsmistanke og skiller mellom infeksjon og aktiv lupus (høy SR, lav CRP).
- Vaksinasjonsoppfølging: husk årlig influensavaksine og oppfølging av pneumokokkvaksinasjonstiter etter 5 år, deretter årlig til boostervaksinasjon, senest innen 10 år. Se NAKBURs anbefalinger for [vaksinasjon ved SLE](#).
- Prognosen angis i hovedsak som god, med 5-årsoverlevelse på nesten 100% til tross for at omtrent halvparten har kronisk aktiv sykdom. Organskade forekommer hos en stor andel (62%). Lav sosioøkonomisk status, NPL og LN er assosiert med dårligere prognose. (ref)

Referanser

1. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, *et al.* Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2019;209:108274. doi: 10.1016/j.clim.2019.108274
2. Watson L, Leone V, Pilkington C, *et al.* Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis and rheumatism* 2012;64(7):2356-65. doi: 10.1002/art.34410
3. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature reviews Rheumatology* 2010;6(9):538-46. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121
4. Lilleby V, Flato B, Forre O. Disease duration, hypertension and medication requirements are associated with organ damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology* 2005;23(2):261-9.
5. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, *et al.* Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus* 2016;25(14):1542-50. doi: 10.1177/0961203316644333
6. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* 2011;20(13):1345-55. doi: 10.1177/0961203311416694
7. Bundhun PK, Kumari A, Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017;96(37):e8086. doi: 10.1097/md.0000000000008086
8. Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatric Research* 2017;81(3):406-14. doi: 10.1038/pr.2016.247
9. Singla S, Canter DL, Vece TJ, *et al.* Diffuse Alveolar Hemorrhage as a Manifestation of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Hospital pediatrics* 2016;6(8):496-500. doi: 10.1542/hpeds.2015-0281
10. Lilleby V, Aalokken TM, Johansen B, *et al.* Pulmonary involvement in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology* 2006;24(2):203-8.
11. Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(8):564-71. doi: 10.1177/0961203307078971
12. Parodi A, Davi S, Pringe AB, *et al.* Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis and rheumatism* 2009;60(11):3388-99. doi: 10.1002/art.24883
13. Bennett TD, Fluchel M, Hersh AO, *et al.* Macrophage activation syndrome in children with systemic lupus erythematosus and children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism* 2012;64(12):4135-42. doi: 10.1002/art.34661
14. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, *et al.* Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(10):1340-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101
15. Ravelli A, Minoia F, Davi S, *et al.* 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. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2016;68(3):566-76. doi: 10.1002/art.39332
16. Sato S, Uejima Y, Arakawa Y, *et al.* Clinical features of macrophage activation syndrome as the onset manifestation of juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Advances in Practice* 2019;3(1) doi: 10.1093/rap/rkz013
17. Fries JF, Holman HR. Systemic lupus erythematosus: a clinical analysis. *Major problems in internal medicine* 1975;6:v-199.
18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
19. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473

20. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(9):1151-59. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
21. Smith EMD, Rasul S, Ciurtin C, *et al.* Limited sensitivity and specificity of ACR/EULAR-2019 classification criteria for SLE in JSLE? - Observations from the UK JSLE Cohort Study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2021 doi: 10.1093/rheumatology/keab210
22. Abdwani R, Masroori E, Abdullah E, *et al.* Evaluating the performance of ACR, SLICC and EULAR/ACR classification criteria in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric rheumatology online journal* 2021;19(1):141. doi: 10.1186/s12969-021-00619-w
23. Groot N, de Graeff N, Avcin T, *et al.* European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1788-96. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
24. Groot N, de Graeff N, Marks SD, *et al.* European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(12):1965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211898
25. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940
26. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, *et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
27. Piette EW, Foering KP, Chang AY, *et al.* Impact of smoking in cutaneous lupus erythematosus. *Archives of dermatology* 2012;148(3):317-22. doi: 10.1001/archdermatol.2011.342
28. Chasset F, Francès C, Barete S, *et al.* Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015;72(4):634-9. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.025
29. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity* 2019;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001
30. Morgan TA, Watson L, McCann LJ, *et al.* Children and adolescents with SLE: not just little adults. *Lupus* 2013;22(12):1309-19. doi: 10.1177/0961203313502863
31. Thakral A, Klein-Gitelman MS. An Update on Treatment and Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology and therapy* 2016;3(2):209-19. doi: 10.1007/s40744-016-0044-0
32. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, *et al.* Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058
33. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, *et al.* Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 2008;58(2):556-62. doi: 10.1002/art.23204
34. Thorbinson C, Oni L, Smith E, *et al.* Pharmacological Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatric drugs* 2016;18(3):181-95. doi: 10.1007/s40272-016-0170-8
35. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus* 2014;23(3):225-35. doi: 10.1177/0961203313519159
36. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, *et al.* Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatric rheumatology online journal* 2018;16(1):46. doi: 10.1186/s12969-018-0255-8
37. Fuentes D, Torrente F, Keady S, *et al.* High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17(7):913-21. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01540.x
38. Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, *et al.* Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *The Journal of pediatrics* 2017;187:213-19.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.002