

Therapieempfehlung zur Lupusnephritis bei Kindern und Jugendlichen

Der Nierenbeteiligung kommt unter den Organmanifestationen des systemischen Lupus erythematoses (SLE) eine entscheidende Rolle bei der Morbidität und Mortalität zu. Der Diagnose und Therapie der Lupusnephritis (LN) ist besondere Beachtung zu schenken, da durch eine adäquate, frühzeitige Therapie der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst und das Mortalitätsrisiko der Patienten deutlich gesenkt werden kann [1, 2, 3, 4, 5]. Die LN verläuft bei Kindern im Vergleich zu erwachsenen Patienten häufig akuter und schwerer, wobei v. a. ältere Kinder und Jugendliche betroffen sind [1, 6]. Die medikamentöse Therapie in diesem Lebensalter muss entwicklungsstadiumspezifische (Wachstum, Pubertät, Reifung der Gonaden) und psychologische (Non-Compli-

ance) Aspekte berücksichtigen. Die Therapie der LN im Kindes- und Jugendalter ist bisher kaum evidenzbasiert durchführbar. Im Gegensatz zum Erwachsenenalter liegen für pädiatrische Patienten mit LN keine Daten aus prospektiven kontrollierten Therapiestudien vor. So ist z. B. unklar, ob die in der Erwachsenenmedizin teilweise propagierte orale Therapie mit Mycophenolat Mofetil zur Remissionsinduktion einer schweren LN bei Jugendlichen angesichts der häufig in diesem Lebensabschnitt schlechteren Medikamentencompliance tatsächlich einer intravenösen Cyclophosphamidtherapie gleichwertig ist. Zahlreiche der zur Behandlung der LN eingesetzten und in diesem Beitrag aufgeführten Medikamente sind im Kindes- und Jugendalter für die Indikation SLE nicht zugelassen („off label use“). Aufgrund der geringen Fallzahlen im Kindes- und Jugendalter ist die Durchführung von aussagekräftigen („statistical power“), kontrollierten Studien im Kindes- und Jugendalter kaum möglich. Andererseits haftet der behandelnde Pädia-ter für die medizinische Richtigkeit bzw. für evtl. Nebenwirkungen. Off-label-Verordnungen sollten daher nur auf Basis von gültigen Leitlinien, Empfehlungen oder von anerkannter wissenschaftlicher Literatur durchgeführt werden.

Im Folgenden wird anhand des derzeitigen Standes der Literatur und der Erfahrungen („opinion based“) der Mitglieder der SLE-Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) unter Einbeziehung eines Vertreters der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (M.G.) eine Konsensusempfehlung der APN zur Therapie

der LN im Kindes- und Jugendalter dargelegt. Dies soll einer Standardisierung der Therapie von pädiatrischen Patienten mit LN dienen und eine prospektive Erfassung von Patientendaten zur Effektivität und Sicherheit eines standardisierten Therapieschemas ermöglichen. Die daraus zu gewinnenden Erfahrungen sollen anschließend in eine Leitlinie zur Therapie der Lupusnephritis im Kindes- und Jugendalter einfließen.

Hintergrund

Prospektive kontrollierte Studien zur Therapie der Lupusnephritis

Der SLE ist eine chronische lebensbedrohliche Erkrankung, die sowohl autoantikörpervermittelte Organschädigungen als auch eine antiphospholipidantikörpervermittelte Hyperkoagulabilität beinhaltet. Die Langzeitprognose der Patienten wird entscheidend durch das Auftreten einer Nierenbeteiligung bestimmt, die bei ca. 50–90% der Patienten im Verlauf zu beobachten ist [7]. Die klinischen Verläufe der LN sind unterschiedlich (■ **Tab. 1**) und können bei gleichem klinischem Bild mit verschiedenen Glomerulonephritistypen korreliert sein (■ **Tab. 2**). Sowohl der klinische Verlauf als auch die histologischen Veränderungen können bei einem Patienten im Verlauf der LN variieren. Die Schwere der LN hängt sowohl von dem klinischen Verlauf (z. B. schlechte Prognose bei akutem Nierenversagen mit rasch progredientem Funktionsverlust) als auch von dem Schweregrad der histologischen Veränderungen ab (z. B. schlechte Prognose bei LN-Klas-

Information

Für die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN):
D. Haffner (Universitäts-Kinder- und Jugendklinik Rostock), P.F. Hoyer (Universitäts-Kinderklinik Essen), L.B. Zimmerhackl (Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck), B. Tönshoff (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg), J.H.H. Ehrich (Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover), M. Gahr (Universitäts-Kinderklinik Dresden), D.E. Müller-Wiefel (Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Hamburg)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Haffner
Abteilung für Allgemeine Pädiatrie mit Nephrologie, Onkologie und Neonatologie
Universitätskinder- und Jugendklinik
Rembrandtstraße 16/17
18055 Rostock
dieter.haffner@med.uni-rostock.de

Tab. 1 Klinische Klassifikation der Lupusnephritis

1. Isolierte Hämaturie
2. Isolierte Proteinurie
3. Kombinierte Hämaturie/Proteinurie
4. Nephritisches Syndrom
5. Nephrotisches Syndrom
6. Akutes Nierenversagen
7. Chronisches Nierenversagen
8. Hämolytisch-urämisches Syndrom (selten)

se IV). Die Nierenbiopsie ist bei Lupuspatienten mit renaler Symptomatik (Proteinurie, glomeruläre Hämaturie) imperativ vor Beginn der Induktionstherapie durchzuführen [5, 7]. Die Planung von Diagnostik und Therapie der LN erfordert die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit einem pädiatrischen Nephrologen.

Ziel der immunsuppressiven Induktionstherapie der LN ist es, sowohl die serologisch erfassbaren entzündlichen Veränderungen – insbesondere die Komplementaktivierung – zu normalisieren als auch die glomeruläre Filtrationsrate zu verbessern und die Proteinurie zu normalisieren. Das Ziel der Erhaltungstherapie ist es, die in Remission gekommenen Patienten vor einem Rezidiv zu bewahren. Langfristig gilt es, die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie zu vermeiden. Kontrollierte Studien zur Induktions- und Erhaltungstherapie der LN liegen bisher nur aus dem Bereich der Erwachsenenmedizin vor und beinhalten meist Patienten mit nephritischem und nephrotischem Verlauf mit diffuser proliferativer LN (Klasse IV, **Tab. 2**). Letztere geht mit einer besonders schlechten renalen Langzeitprognose einher und bedarf daher einer frühzeitigen intensiven immunsuppressiven Therapie.

Cyclophosphamid und Predniso(lo)n

Einen entscheidenden Fortschritt in der Therapie der LN erbrachten die durch das National Institute of Health (NIH) durchgeführten Langzeitstudien, die Beobachtungszeiträume bis zu 20 Jahren beinhalten. Mithilfe dieser Studien konnte gezeigt werden, dass eine Cyclophosphamidbehandlung langfristig (10–20 Jah-

Tab. 2 Pathohistologische Klassifikation der Lupusnephritis (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003, nach Weening [25])

Klasse I	Minimale mesangiale LN: lichtmikroskopisch unauffällige Glomerula; geringe Immunablagerungen (IF oder EM)
Klasse II	Mesangiale proliferative LN: LM mesangiale Immunablagerungen
Klasse III	Fokale LN: aktive oder inaktive fokale, segmentale oder global endo- oder extrakapilläre GN (<50% der Glomerula), mit fokal subendothelialen Immunablagerungen, mit oder ohne mesangiale Veränderungen
A	Aktive Läsionen: fokal proliferative LN
A/C	Aktive und chronische Läsionen: fokal proliferative und sklerosierende LN
C	Chronisch inaktive Läsionen mit Restzuständen: fokal sklerosierende LN
Klasse IV	Diffuse LN: aktive oder inaktive fokale, S/G endo- oder extrakapilläre LN, mit fokal subendothelialen Immunablagerungen, mit oder ohne mesangiale Veränderungen
S/G (A)	Aktive Läsionen: diffuse proliferative LN (S/G)
S/G (A/C)	Aktive und chronische Läsionen: proliferative und sklerosierende LN (S/G)
S/G (C)	Chronisch inaktive Läsionen mit Narben: diffuse segmentale sklerosierende LN (S/G)
Klasse V	Membranöse LN: generalisierte segmentale oder generalisierte, subepitheliale Immunablagerungen, mit oder ohne mesangiale Veränderungen, sichtbar durch LM, IF oder EM, mit oder ohne mesangiale Veränderungen
Klasse VI	Fortgeschrittene sklerosierende LN: ≥90% sklerosierte Glomerula, ohne Restaktivität

LN Lupusnephritis, A akut; C chronisch; S segmental (<50% der Glomerula), G generalisiert, EM elektronenmikroskopisch, LM lichtmikroskopisch, IF Immunfluoreszenz

re) zu einem besseren renalen Überleben als die alleinige Glukokortikoidgabe führt [8]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass intravenöses Cyclophosphamid (7-mal 500–1000 mg/m² in monatlichen Abständen) im Hinblick auf den Remissionserhalt bei geringerer Toxizität mit einer täglichen oralen Cyclophosphamidgabe äquivalent ist. Boumpas et al. [9] konnten zeigen, dass die Fortführung einer Cyclophosphamidpulstherapie (7-mal in monatlichen Abständen, gefolgt von 3-monatlichen Gaben) über einen Gesamtzeitraum von 3 Jahren zu einer besseren Remissionserhaltung führt. Gourley et al. [10] und Illei et al. [11] fanden unter einer zusätzlichen monatlichen Methylprednisolonpulsgabe im Vergleich zu einer alleinigen Cyclophosphamidgabe einen verbesserten Langzeitoutcome bei Patienten mit proliferativer SLE-Nephritis. Zusammengefasst konnte in diesen Studien eine Remission bei ca. 80% der Patienten erzielt werden. Trotz Erhaltungstherapie zeigte jedoch ca. ein Drittel der Patienten Rezidive unter fortgeführter Immunsuppression. Eine terminale Niereninsuffizienz entwickelte sich bei 10/20% der Patienten innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren.

Ein großes Problem der Therapie mit Cyclophosphamid und Prednisolonpulsen stellt die hohe Rate von *schwerwiegenden Nebenwirkungen* (30–50%) wie

Gonaden- bzw. gastrointestinale Toxizität, Alopezie, Knochenmarksdepression, hämorrhagische Zystitis, Auftreten von lymphoproliferativen Erkrankungen oder solide Tumoren sowie lebensbedrohliche Infektionen dar. Eine cyclophosphamidinduzierte Gonadentoxizität ist insbesondere bei höheren kumulativen Dosen (>150–250 mg/kg) zu beobachten. Aufgrund der bei bis zu 90% der postpubertären männlichen Patienten zu beobachtenden Inhibition der Spermatogenese wird in der Regel eine Kryokonservierung von Spermien vor Beginn der zytostatischen Therapie bei diesen Patienten empfohlen [10]. Eine sekundäre Amenorrhö wird mit zunehmendem Alter bei weiblichen Patienten beobachtet und beträgt ca. 13% im Alter unter 20 Jahren, 50% im Alter von 20–30 Jahren und nahezu 100% bei Patientinnen über 30 Jahren [12, 13]. In jüngerer Zeit sind bei erwachsenen Frauen gute Erfahrungen mit einer protektiven Behandlung für die Ovarien mit GnRH-Agonisten wie Leuprorelin berichtet worden [14].

Azathioprin und Mycophenolat Mofetil

In den letzten Jahren wurde in mehreren kontrollierten Studien bei Erwachsenen untersucht, inwieweit in der Therapie

der schweren LN der derzeitige Goldstandard (Cyclophosphamid und Glukokortikoide) durch den Einsatz alter und neuer Immunsuppressiva mit einem potenziell günstigeren Nebenwirkungsprofil wie Mycophenolat Mofetil (MMF) in der Induktions- oder Erhaltungstherapie der LN abgelöst werden kann (■ **Tab. 3**).

Grootscholten et al. [15] haben kürzlich erstmals die Effektivität und Sicherheit einer Induktionstherapie mit Azathioprin im Vergleich zu Cyclophosphamid (13 Pulse innerhalb von 2 Jahren) jeweils in Kombination mit Prednison bei 87 Patienten mit proliferativer LN in einem randomisierten Studiendesign untersucht. Über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 5,7 Jahren zeigte sich unter Azathioprin gegenüber Cyclophosphamid ein 4-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz (Verdopplung des Serumkreatinins) und ein 9-faches Risiko für das Auftreten von Rückfällen der LN. Anhand dieser Studienergebnisse kann derzeit die Gabe von Azathioprin in Kombination mit oralen Glukokortikoiden zur Initialbehandlung von Patienten mit schwerer LN (Klasse IV) *nicht* empfohlen werden.

Induktionstherapie der Lupusnephritis mit MMF. Es liegen mittlerweile Daten von 3 prospektiven randomisierten Studien zum Einsatz von MMF zur Initialbehandlung der LN vor. Einschränkung muss jedoch festgehalten werden, dass der Beobachtungszeitraum in diesen Studien meist sehr kurz ist (6–12 Monate in 2 Studien, 5 Jahre mit geringer Fallzahl in einer Studie) und Patienten mit sehr schwerer Nierenbeteiligung (GFR-Einschränkung auf <30% der Norm) nicht in diesen Studien aufgenommen wurden.

In der Studie von Chan et al. [16, 17] wurden 42 Patienten mit Klasse-IV-LN mit MMF/Prednisolon bzw. Cyclophosphamid p.o./Prednisolon, gefolgt von Azathioprin/Prednisolon nach 6 Monaten behandelt. Eine komplette Remission war nach 12 Monaten bei 81% der Patienten der MMF-Gruppe und 76% der Patienten der Cyclophosphamidgruppe zu beobachten. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 5 Jahren zeigten sich keine statistischen Unterschiede bezüglich der Entwicklung einer kompletten Remissi-

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) Therapieempfehlung zur Lupusnephritis bei Kindern und Jugendlichen

Zusammenfassung

Die Nierenbeteiligung spielt unter den Organmanifestationen des systemischen Lupus erythematoses (SLE) eine entscheidende Rolle für die Morbidität und Mortalität. Die frühzeitige Diagnosestellung und adäquate Therapie der Lupusnephritis (LN) ist daher von großer Bedeutung. Im Folgenden wird anhand des derzeitigen Standes der Literatur und der Erfahrungen der Mitglieder der SLE-Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) eine Konsensempfehlung zur Therapie der LN im Kindes- und Jugendalter dargelegt. In Abhängigkeit von der Schwere der initialen Organbeteiligung (Grad der Proteinurie, Nierenhistologie) und dem initialen Therapieansprechen werden neben Prednisolon ggf. zusätz-

lich Mycophenolat Mofetil, Azathioprin, Cyclophosphamid oder Cyclosporin A eingesetzt. Bei der Begleittherapie ist neben einer konsequenten antihypertensiven und nephroprotektiven Behandlung auch der Vermeidung möglicher Nebenwirkungen wie Gonadentoxizität und Wachstumsstörung Rechnung zu tragen. Eine zukünftige prospektive Erfassung der nach dieser Konsensempfehlung behandelten LN-Patienten kann unseres Erachtens zur Erstellung von Therapierichtlinien für dieses Krankheitsbild beitragen.

Schlüsselwörter

Lupus erythematoses · Lupusnephritis · Therapie · Nebenwirkungen · Konsensempfehlung

Treatment recommendations in children and adolescents with lupus nephritis

Abstract

Among the organ manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE), involvement of the kidneys plays a key role in morbidity and mortality. Early diagnosis and appropriate treatment of lupus nephritis (LN) is therefore very important. On the basis of the current literature and the experience gathered by members of the SLE working group of the German Society for Pediatric Nephrology (APN), the following article presents consensus recommendations for treating LN in children and adolescents. Depending on the severity of the initial organ involvement (extent of proteinuria, kidney histology) and the initial response to treatment, prednisolone is supplemented, where appropriate, by myco-

phenolate mofetil, azathioprine, cyclophosphamide or cyclosporine A. In addition to consistent antihypertensive and nephroprotective treatment, adjuvant therapy should attempt to avoid possible side effects such as gonadotoxicity and growth disorder. We believe that future prospective recording of the LN patients treated in line with these consensus recommendations can help treatment guidelines to be drawn up for this disease.

Keywords

Lupus erythematosus · Lupus nephritis · Treatment · Side effects · Consensus recommendations

Tab. 3 Randomisierte Studien zur Therapie der Lupusnephritis (seit 2000)

	Induktion ^a (Dauer)	Erhaltung ^a	Patienten	Nachbeobachtung (Jahre)	Remission	Dialysepflichtigkeit
Grootscholten et al. 2006 [15]	CyC vs. Aza (2 Jahre)	CyC Aza	n=87 Klasse III, IV	5,6	RR für Rückfall der LN: Aza: 8,8	RR ^b Aza: 4,1
Chan et al. 2000/2005 [16, 17]	CyC vs. MMF (6 Monate)	Aza MMF	n=42 Klasse IV	5	1a: 76 vs. 81% 5a: 70 vs. 60%	5a: 6 vs. 0%
Hu et al. 2002 [18]	CyC vs. MMF (6 Monate)	Keine Angaben	n=46 Klasse IV	0,5	CyC 47% ^c MMF 69% ^c	13% ^b 13%
Ginzler et al. 2005 [19]	CyC vs. MMF (6 Monate)	Keine Angaben	n=140 Klasse III, IV, V 60% „black race“	0,5	CyC 6%/25% ^c MMF 23%/30% ^c	–
Contreras et al. 2004 [20]	Alle CyC (6 Monate)	CyC MMF Aza	n=59 Klasse III, IV, V 95% „black race“	5	CyC 40% MMF 75% Aza 60%	50% ^b 10% 15%
Houssiau et al. 2002 [21]	CyC hoch vs. niedrig dosiert (6 vs. 3 Monate)	Aza	n=90 Klasse III/IV + PU>0,5 g/Tag	5	1a: je 40% 5a: je 80%	6,6% vs. 2,3%

^aIn allen Studien wurden zusätzlich Glukokortikoide verabreicht, ^bchronische Niereninsuffizienz oder Tod, ^cpartielle Remission
CyC Cyclophosphamid, MMF Mycophenolat Mofetil, Aza Azathioprin, PU Proteinurie, RR relatives Risiko

on und der Rezidivhäufigkeit. Zu erwähnen ist, dass im 2. Studienjahr unter MMF im Vergleich zu Cyclophosphamid gefolgt von Azathioprin eine leicht höhere Rezidivrate zu beobachten war und die Anzahl der Patienten mit einer Beobachtungszeit über 3 Jahren sehr gering war (<20). Daher sind die Langzeitergebnisse der Studie nur eingeschränkt zu beurteilen. Die Nebenwirkungsrate in dieser Studie war, wie zu erwarten, bezüglich der Entwicklung von schweren Infektionen oder Gonadentoxizität (Amenorrhö) in der Cyclophosphamid-/Azathiopringruppe wesentlich höher (ca. ein Drittel der Patienten) im Vergleich zur MMF-Gruppe (10%). Eine terminale Niereninsuffizienz zeigte sich über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren bei jeweils ca. 5% der Patienten.

In einer chinesischen Studie [18] bei 46 Patienten mit Klasse-IV-Nephritis wurden MMF und eine Cyclophosphamidstoßtherapie verglichen. Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten wurden unter MMF sowohl eine effektivere Senkung der Proteinurie (70 vs. 48%) als auch der Hämaturie (90 vs. 65%) beobachtet. Darüber hinaus waren unter MMF im Vergleich zu Cyclophosphamid ein schnellerer Abfall der Anti-Doppelstrang-DNS-Antikörper und auch eine stärkere Regression der glomerulären Immunkomplexablagerungen in der Kontrollbiopsie zu beobachten.

In einer kürzlich erschienen Studie von Ginzler et al. [19] wurde die Induktions-

therapie bei 140 Patienten mit LN (15% Klasse III, 55% Klasse IV, 20% Klasse V) mit MMF im Vergleich zu monatlichen Cyclophosphamidstößen über einen Zeitraum von 6 Monaten verglichen: 22% der Patienten unter MMF und 5,8% der Patienten unter Cyclophosphamid zeigten innerhalb von 6 Monaten eine komplette Remission ($p < 0,01$ Cyclophosphamid vs. MMF). Eine partielle Remission zeigte sich bei 30% (MMF) respektive 25% (Cyclophosphamid) der Patienten. In dieser Studie kam es unter MMF signifikant seltener zu schweren Infektionen und notwendigen Hospitalisierungen, jedoch trat eine erhöhte Inzidenz von Diarrhöen auf. Wie auch in früheren Studien zur intravenösen Cyclophosphamidtherapie bei Patienten mit LN zeigte sich auch in dieser Studie, dass die Rate der Remissionen unter Cyclophosphamid dosisabhängig ist. Weiterhin ist festzuhalten, dass in dieser Studie relativ hohe Dosen von MMF (3 g/Tag) im Vergleich zu früheren Studien (meist 1–2 g/Tag) gegeben wurden.

Darüber hinaus ist eine internationale prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich der Initialbehandlung der schweren LN (Klasse III oder IV mit Proteinurie >500 mg/Tag) mit Cyclophosphamid vs. MMF, gefolgt von einer Erhaltungstherapie nach 6 Monaten mit MMF oder Azathioprin, initiiert worden (ALMS-Studie). Ergebnisse dieser bei 300 LN-Patienten durchgeführten Studie sind jedoch nicht vor Ende 2008 zu erwarten.

Erhaltungstherapie der Lupusnephritis mit MMF. In einer Studie von Contreras et al. [20] konnte gezeigt werden, dass nach einer 6-monatigen Induktionstherapie mit intravenösem Cyclophosphamid bei Patienten mit schwerer LN die Fortführung der Therapie mit MMF bzw. Azathioprin im Vergleich zu 3 monatlichen Cyclophosphamidstößen bezüglich der Remissionserhaltung äquivalent bei gleichzeitig wesentlich geringerer Nebenwirkungsrate war.

Studien zur Senkung der Nebenwirkungsrate von Cyclophosphamid

Ein anderer Weg zur Senkung der Nebenwirkungsrate bei der Therapie der SLE-Nephritis wurde im *Euro-Lupus-Trial* evaluiert [21]. Hintergrund war die Einschätzung, dass in den nordamerikanischen Studien des *National Institutes of Health* (NIH) in der Regel Hochrisikopatienten, die prinzipiell einen schwereren Krankheitsverlauf zeigen und daher einer stärkeren Immunsuppression bedürfen, eingeschlossen wurden. So wies in den NIH-Studien mehr als die Hälfte der Patienten eine initiale GFR-Einschränkung oder auch einen nicht kaukasischen ethnischen Hintergrund („black race“, „hispanics“) auf. Im *Euro-Lupus-Nephritis-Trial* wurde daher die Gabe von sog. Mini-Cyclophosphamid-Pulsen (absolut 500 mg alle 2 Wochen, insgesamt 6-malige Gabe) im Vergleich zum klassischen NIH-Proto-

koll (500 mg/m²/Monat, 7-mal, danach 2-mal alle 3 Monate) verglichen. Beide Therapiearme wurden nach 12 Wochen (Low-dose-Cyclophosphamid) bzw. 44 Wochen (High-dose-Cyclophosphamid) mit Azathioprin fortgeführt. Eingeschlossen wurden 90 Patienten Klasse-III/IV-LN und einer Proteinurie von mehr als 0,5 g/Tag. Über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren waren die Ergebnisse in beiden Therapiegruppen im Hinblick auf Therapieansprechen und Remissionserhaltung (ca. 80% über 5 Jahre) gleichwertig. Die Nebenwirkungsrate (Gonadentoxizität und/oder schwere Infektionen) war unter „High-dose“-Cyclophosphamid im Vergleich zu „Low-dose“-Cyclophosphamid mehr als doppelt so hoch; 2,3/6,6% der Patienten entwickelten in der „Low-dose-/High-dose-Gruppe über einen Zeitraum von 5 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz (Unterschied nicht signifikant). Anzumerken ist, dass die Autoren zwar in dieser Studie von einer Niedrig- und Hochdosis-Cyclophosphamidtherapie sprechen, man jedoch anhand des Studiendesigns eher von einer verkürzten (3 Monate) im Vergleich zu einer regulären Cyclophosphamidgabe über 6 Monate mit entsprechender Halbierung der kumulativen Dosis sprechen muss.

Übertragbarkeit der Erwachsenenstudien auf das Kindes- und Jugendalter

Die Übertragbarkeit der bei erwachsenen Patienten erarbeiteten Daten auf das Kindes- und Jugendalter ist schwierig. Mehrere Autoren haben in früheren Studien betont, dass eine LN im Kindes- und Jugendalter häufig schwerwiegender verläuft als im Erwachsenenalter [1, 6]. Bisher liegen keine prospektiven kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen mit LN vor. Prinzipiell scheint eine ähnlich gute Effektivität einer dem NIH-Protokoll angelehnten Immunsuppression mit Cyclophosphamid in Kombination mit Glukokortikoiden im Kindes- und Jugendalter bei Patienten mit schwerer LN vorzuliegen [22, 23]. Spezielle Nebenwirkungen wie Wachstumsretardierung und Gonadentoxizität sind jedoch bisher nur unzureichend im Kindes- und Jugendalter evaluiert worden.

Tab. 4 Klassifikation des SLE, revidierte Kriterien des American College of Rheumatology 1997

Nachweis von mindestens 4 von 11 Kriterien erlaubt die Diagnose SLE	
1. Schmetterlingserythem	Flaches oder erhabenes Erythem über den Wangen, in der Regel die Nasolabialfalten aussparend
2. Diskoide Hautveränderungen	Erythematöse, erhabene Effloreszenzen, die zum Teil hyperkeratotisch verändert sind und mit Narbenbildung abheilen können
3. Fotosensibilität	Exanthem als Resultat einer ungewöhnlichen Reaktion auf Sonnenbestrahlung, anamnestisch oder aufgrund einer ärztlichen Untersuchung nachgewiesen
4. Orale Ulzeration	Orale oder nasopharyngeale Ulzeration, zumeist schmerzlos
5. Arthritis	Nicht erosive Arthritis von mindestens 2 oder mehr peripheren Gelenken, charakterisiert durch Schmerzhaftigkeit, Schwellung oder Erguss
6. Serositis	a. Pleuritis: überzeugende anamnestische Angabe pleuritischer Beschwerden oder pleuritischen Reibens aufgrund ärztlicher Feststellung oder b. Perikarditis: dokumentiert durch EKG oder Geräusch oder Nachweis eines Perikardergusses
7. Nierenbeteiligung	a. Anhaltende Proteinurie von mehr als 0,5 g/Tag bzw. >0,5 g EW/g Kreatinin oder b. Erythrozytenzylinder im Urin
8. Neurologische Beteiligung	a. Zerebrale Anfälle bei Abwesenheit anderer Ursachen b. Psychose bei Abwesenheit anderer Ursachen
9. Hämatologische Manifestation	a. Hämolytische Anämie mit Retikulozytose oder b. Leukopenie von weniger als 4000/mm ³ an 2 oder mehr Untersuchungstagen oder c. Thrombozytopenie von weniger als 150.000/mm ³ bei Ausschluss anderer Ursachen
10. Immunologische Auffälligkeiten	a. Anti-DNA-Antikörper oder b. Anti-Sm-Antikörper oder c. Antiphospholipidantikörper
11. Antinukleäre Antikörper	

Der derzeitige „Goldstandard“ zur Behandlung von Patienten mit schwerer LN (d. h. Klasse IV) basiert auf der Gabe eines initialen Methylprednisolonpulses in Kombination mit monatlichen Cyclophosphamidstößen über zunächst 6 Monate. Nach diesem Zeitraum scheint die Fortführung der Therapie mit MMF oder auch Azathioprin der Erhaltungstherapie mit 3 monatlichen Cyclophosphamidstößen ebenbürtig bzw. sogar überlegen zu sein. Die Frage, inwieweit bereits eine Induktionsbehandlung mit MMF bei schwerer LN (Klasse IV) gefahrlos möglich ist, müssen zukünftige Studien mit einem den NIH-Studien ebenbürtigen Beobachtungszeitraum beantworten. So

wurde unter anderem in früheren Studien häufig als primärer Endpunkt die Normalisierung der Proteinurie zum Zeitpunkt von 6 Monaten gewählt. Bei Patienten mit schwerer LN zieht sich die Normalisierung der Proteinurie häufig über einen längeren Zeitraum von bis zu 2 Jahren hin, sodass der prädiktive Wert einer Absenkung der Proteinurie zum einem frühen Zeitpunkt fraglich erscheint [21].

Therapieempfehlung zur Behandlung der Lupusnephritis im Kindes- und Jugendalter

Die Therapieempfehlung bezieht sich auf Kinder- und Jugendliche mit SLE (nach

Tab. 5 Lupus-erythematosus-disease-Aktivitätsindex (SLEDAI) zur Beurteilung des klinischen Verlaufs des SLE

Punkte	Deskriptor	Definition
8	Anfälle	Ausschluss von infektiösen, metabolischen oder toxischen Ursachen
8	Psychose	Perzeptionsstörung
8	Organische Hirnsyndrome	Orientierung beeinträchtigt
8	Sehstörung	Retinale Veränderungen
8	Hirnnervenstörung	Neuropathie der Hirnnerven
8	Lupuskopfschmerz	Persistierender Kopfschmerz
8	Zerebrovaskuläre Ereignisse	Neue zerebrovaskuläre Ereignisse nicht arteriosklerosebedingt
8	Vaskulitis	Ulzerationen, Infarkte, Gangrän
4	Arthritis	Arthritis von >2 Gelenken
4	Myositis	Muskelschwäche mit CK/Aldolaseerhöhung oder EMG-Veränderungen
4	Urinuntersuchung	Auffälliger Urinstix auf Proteinurie, Hämaturie, Sediment
4	Hämaturie	>5 Erythrozyten/µl
4	Proteinurie	>0,5 g/24 h bzw. >0,5 g EW/g Kreatinin
4	Leukozyturie	>5 Leukozyten/µl
2	Rash	Neumanifestation oder Wiederauftreten
2	Alopezie	Neumanifestation oder Wiederauftreten
2	Schleimhautulzerationen	Neumanifestation oder Wiederauftreten
2	Pleuritis	Schmerz oder Erguss
2	Perikarditis	Schmerz oder Erguss
2	Hypokomplementämie	C3, C4 oder CH50 unterhalb der Norm
2	DNA-AK	Anstieg der AK >25%
1	Fieber	>38°C
1	Thrombopenie	<100.000/µl
1	Leukopenie	<3000/µl
Σ (105)		

Definition der American Rheumatology Association 1997 (■ **Tab. 4**; [24]) und einer nierenbiopsisch gesicherten Nierenbeteiligung. Zur Klassifizierung der Nierenbeteiligung wird die 2003 durch die *International Society of Nephrology* (ISN) und *Renal Pathology Society* (RPS) international eingeführte Nomenklatur angewandt (■ **Tab. 2**; [25, 26]).

Um dem unterschiedlichen Schweregrad der LN bei der Initialbehandlung Rechnung zu tragen, ist es sinnvoll, 3 Behandlungsgruppen zu unterscheiden:

1. leichte/moderate Lupusnephritis: Klasse II oder Klasse III mit Proteinurie <300 mg/m²/Tag,
2. schwere Lupusnephritis: Klasse IV oder Klasse III mit Proteinurie >300 mg/m²/Tag,
3. Klasse-V-Lupusnephritis (isoliertes Vorliegen).

Hierbei orientiert sich die Therapie der Patienten mit schwerer LN an den NIH-Studien, wobei jedoch in Abhängigkeit vom primären Ansprechen die Möglichkeit einer verkürzten Induktionstherapie mit Cyclophosphamid (3 Monate) in Anlehnung an das *Euro-Nephritis-Trial* [21] integriert ist. Aufgrund der hervorragenden Ergebnisse der MMF-Erhaltungstherapie in der Studie von Contreras et al. [20] wurde MMF anstatt Azathioprin zur Erhaltung gewählt.

Mit dieser Therapieempfehlung soll auch dem Umstand Rechnung getragen werden, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Induktionstherapie mit MMF bei Patienten mit schwerer LN (Klasse IV) nicht vertretbar erscheint. So liegen insbesondere keine Daten zu Patienten mit initialer starker GFR-Einschränkung unter MMF-Therapie im Erwachsenenalter vor. Die Begleittherapie der LN und das prin-

zipielle Vorgehen bei Auftreten von SLE-Krankheitsschüben während der Induktions- oder Erhaltungstherapie werden im Anschluss an die Therapieprotokolle (1–3) ausgeführt.

Therapie anderer in den Protokollen 1–3 nicht aufgeführten Formen der Lupusnephritis

Patienten mit einer *Klasse-I-LN* bedürfen aus nephrologischer Sicht keiner immunsuppressiven Therapie, da ein Übergang in eine progressive Nephropathie unwahrscheinlich ist. Die *Klasse-VI-LN* (definiert durch eine globale Sklerose von mehr als 90% der Glomeruli) stellt einen Restzustand nach Abheilung der entzündlich bedingten Läsionen im Sinn einer Narbe dar. Eine Intensivierung der Immunsuppression ist bei diesen Patienten nicht sinnvoll, da die Chancen für eine Reversibilität der funktionellen und morphologischen Veränderungen gering sind. Das Gleiche gilt auch für die fokale oder diffuse LN mit überwiegend inaktiven Läsionen [*Klasse III (C)* bzw. *Klasse IV S/G (C)*]. Eine symptomatische, antihypertensive bzw. nephroprotektive Begleittherapie (s. unten) ist jedoch auch bei diesen Patienten angeraten. Nicht selten kann zusätzlich zu den in der ISN/RPS-Klassifikation aufgeführten renalen Veränderungen auch eine *vaskuläre Beteiligung* vorliegen. Diese stellt gleichfalls einen prognostisch ungünstigen Faktor dar [27]. Die häufigste Manifestation sind subendotheliale Immunkomplexablagerungen oder auch das Bild einer thrombotischen Mikroangiopathie, die sich klinisch als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura manifestiert. Bei Letzterer finden sich gehäuft Antiphospholipidantikörper. Therapeutisch ist hier neben einer intensiven Immunsuppression wie bei Klasse-IV-LN eine Antikoagulation und/oder Plasmapherese/Immunsorption indiziert [2, 3, 27, 28].

Therapieempfehlung: Protokoll 1

Leichte/moderate LN: Klasse II oder Klasse III und Proteinurie <300 mg/m²/Tag.

Indikation: Therapie der leichten/moderaten LN (Klasse II oder Klasse II und Proteinurie <300 mg/m²/Tag) im Kindes- und Jugendalter (Initialbehandlung/sekundäre Nierenbeteiligung).

Ausschlusskriterien für das nachfolgende Protokoll:

- Schwangerschaft und Stillzeit (Schwangerschaftstest bei Mädchen im fertilen Alter),
- schwerste, lebensbedrohliche Krankheitsmanifestationen, wie z. B. schwere ZNS-Beteiligung [zerebrale Vasculitits mit Hirninfarkt (TIA/Stroke)], Myelitis transversa, schwere Polyneuropathie, akute Lungenblutung, schweres Evans-Syndrom. Bei diesen Erkrankungen wird in der Regel eine ähnliche wie im Protokoll 2 aufgeführte Immunsuppression verwendet, wobei sich deren Intensität und Dauer nach dem Verlauf der jeweiligen Organbeteiligung richtet,
- thrombotische Mikroangiopathie

Immunsuppressive Therapie

Die Patienten erhalten eine Induktions-/Erhaltungstherapie mit Prednisolon (■ **Abb. 1**).

Prednisolondosierung. 60 mg/m² (maximal 80 mg absolut) Prednisolon für 2 Wochen, danach Reduktion auf die Erhaltungsdosis von 6 mg/m²/Tag bis spätestens zur Vollendung der 12. Therapiewoche. Vorschlag: Reduktion um 6 mg/m² wöchentlich. Die Reduktion kann aber, abhängig von der klinischen Besserung, individuell erfolgen. Nach Woche 12 sollte die Prednisolontherapie möglichst auf alternierende Gabe (Ziel: ≤6 mg/m²/48 h) umgestellt werden.

Definitionen

Primäres Therapieansprechen (nach 8 Wochen):

- Normalisierung des Serumkomplements C₃,
- keine Proteinurie (Protein: Kreatinin/ Ratio <0,2 g/g Kreatinin),
- normale GFR (>90 ml/min/1,73 m²), anhand der Kreatinin-clearance im 24-h-Urin; alternativ anhand der Schwartz-Formel [29],
- Besserung des SLE-Activity-Index (SLEDAI) um 50% (■ **Tab. 5**); dieser Score hat sich zur Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität bei pädiatrischen und adulten SLE-Patienten bewährt.

Therapieziel:

- komplette Remission (innerhalb von 6 Monaten),
- keine Proteinurie (Protein: Kreatinin/ Ratio <0,2 g/g Kreatinin),
- normale GFR (>90 ml/min/1,73 m²),
- SLEDAI-Score ≤2.

Vorgehen bei Therapieversagen („non-response“)

Bei fehlendem Therapieansprechen innerhalb von 8 Wochen (Erfüllung aller oben genannten Kriterien) sollte eine Intensivierung der immunsuppressiven Therapie mit MMF (alternativ Azathioprin) erfolgen. Bei progredienter klinischer Symptomatik (zunehmende Proteinurie, Nierenfunktionseinschränkung, deutlicher Anstieg der Hämaturie und Verschlechterung des Urinsediments) ist die Durchführung einer Nierenbiopsie zu erwägen, um ggf. entsprechend dem Schweregrad der histologischen Veränderungen die Immunsuppression anzupassen (s. Protokoll 2). Darüber hinaus kann eine persistierende Proteinurie unter der immunsuppressiven Therapie auch aus einem Restzustand („glomeruläre Narbe“) resultieren.

MMF. Dosierung 1000–1200 mg/m²/Tag p.o. (maximal 2-mal 1 g) in 2 Einzeldosen. Es wird eine Untersuchung der Mycophenolsäure- (MPA-)Exposition (AUC) nach 1 bzw. 3 Monaten empfohlen. Hierzu kann eine Kurzkinetik (Mini-AUC) mit Bestimmung der MPA-Plasmakonzentrationen [Blutabnahmen vor MMF-Gabe (C₀) sowie nach 0,5 h (C_{0,5}) und 2 h (C₂)], die bei pädiatrischen nierentransplantierten Patienten validiert wurde, herangezogen werden [30, 31]:

MPA-AUC („area under the curve“) = $10,01 + 3,94 \times C_0 + 3,24 \times C_{0,5} + 1,01 \times C_2$ (r²=0,81; bezogen auf eine 12-h-Kinetik)

Hierbei ist zu beachten, dass die Patienten bis 75 min nach der MMF-Einnahme nüchtern bleiben müssen, die Abnahmezeitpunkte exakt eingehalten werden müssen und im Fall einer mit dem MMF-Metabolismus interagierenden Begleitmedikation (z. B. Cyclosporin A) eine andere Formel angewandt werden muss [30]. In klinischen Studien wurde eine gewisse Korrelation zwischen dem Auftreten von Krankheitsschüben („renal flares“) und

der gegebenen MMF-Dosis beobachtet [16]. Andererseits liegen bisher keine prospektiven Daten zur Ziel-AUC von MPA bei SLE-Patienten vor. Bei nierentransplantierten pädiatrischen Patienten wurde bei einer prospektiv erfassten AUC von <37 mg×h/l ein gehäuftes Auftreten von akuten Transplantatrejektionen beobachtet (prognostische Sensitivität/Spezifität 66,7/61,9%; [30, 32]). Daher sollte, bis genauere Daten bei SLE-Patienten vorliegen, eine MPA-Ziel-AUC von >40 mg×h/l angestrebt werden. Eine Dosisreduktion sollte im Fall einer Leukopenie (<2000/μl) oder schwerwiegender gastrointestinaler Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) in Schritten von 25–50% der Ausgangsdosis erfolgen.

Azathioprin. Die übliche Dosis beträgt 1,5–2,5 mg/kg/Tag. Unerwünschte Wirkungen sind selten und betreffen das Knochenmark, die Leber und das Pankreas. Insbesondere die Hämatoxizität wird durch die Aktivität der Thiopurinmethyltransferase beeinflusst. Defizienzen dieses Enzyms sind selten, eine Bestimmung der Enzymaktivität ist jedoch empfohlen.

Therapieempfehlung: Protokoll 2

Schwere Lupusnephritis: Klasse IV oder Klasse III plus Proteinurie >300 mg/m²/Tag

Indikation. Therapie der schweren LN (Klasse IV oder Klasse III und Proteinurie >300 mg/m²/Tag) im Kindes- und Jugendalter (Initialbehandlung/sekundäre schwere Nierenbeteiligung).

Bemerkung. Patienten mit einer membranösen LN (Klasse V) und dem Vollbild eines nephrotischen Syndroms, GFR-Einschränkung oder einem histologischen Mischbild (zusätzlich proliferative Nephritis: Klasse III bzw. IV) sollten ebenfalls nach diesem Protokoll behandelt werden, da diese Patienten eine ungünstige renale Prognose haben.

Ausschlusskriterien. Zusätzlich zu den bereits im Protokoll 1 ausgeführten: Vorbehandlung mit Cyclophosphamid (kumulative Dosis >150 mg/kg).

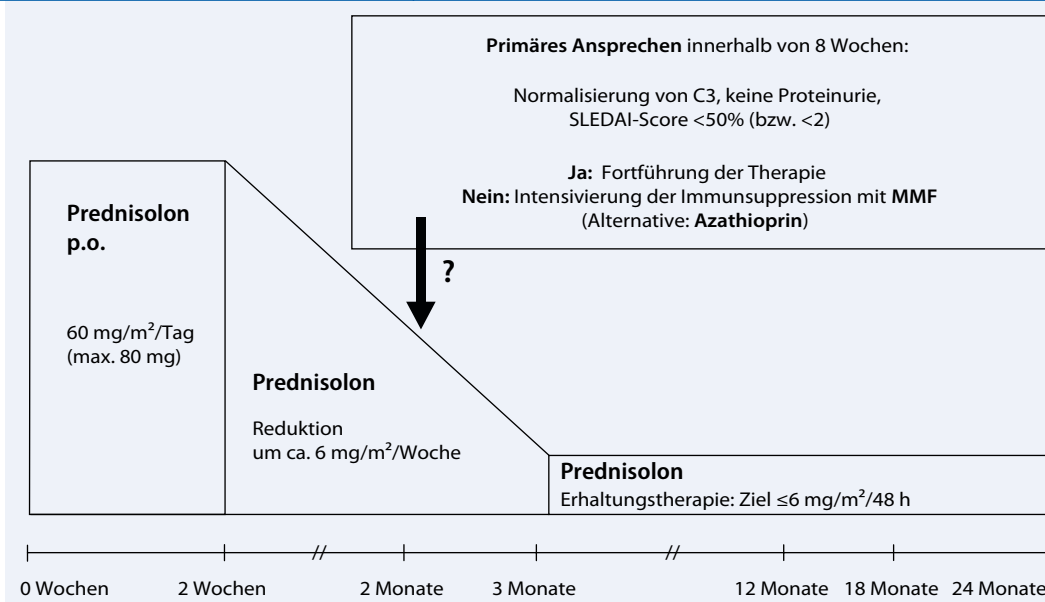


Abb. 1 ◀ Protokoll 1: leichte/moderate Lupusnephritis Klasse II oder Klasse III und Proteinurie <300 mg/m²/Tag

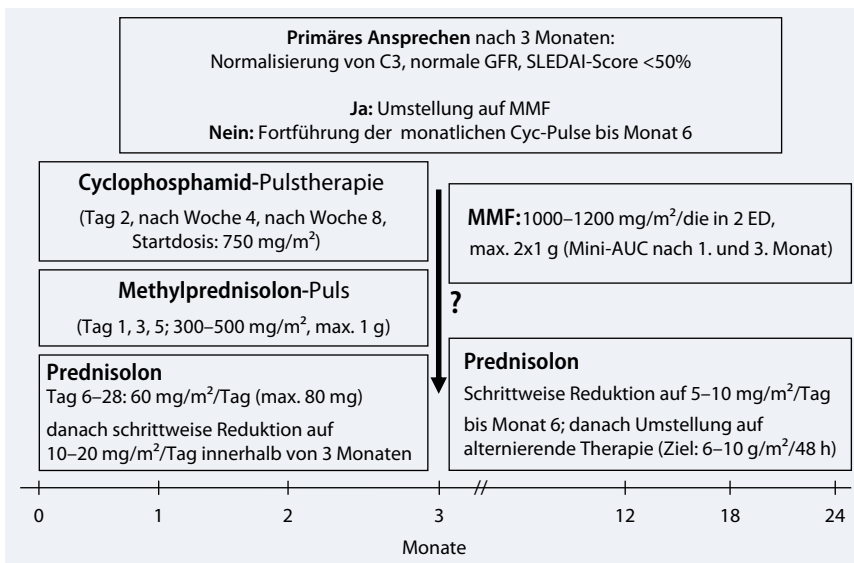


Abb. 2 ▲ Protokoll 2: schwere Lupusnephritis Klasse IV oder Klasse III und Proteinurie >300 mg/m²/Tag (MMF Mycophenolat Mofetil)

Immunsuppressive Therapie

Die Patienten erhalten eine Induktionstherapie mit Methylprednisolon (MP)- und Cyclophosphamid-Pulsen. In Abhängigkeit vom primären Ansprechen (s. unten) wird eine Erhaltungstherapie mit MMF nach 3 bzw. 6 Monaten begonnen (▣ Abb. 2).

Glukokortikoide. Zusätzlich zu dem initialen intravenösen Methylprednisolonstoß (IV-MPRED = Methylprednisolon 300–500 mg/m² an Tag 1, 3 und 5, maximal 1 g) erhalten die Patienten ab Tag 6 Prednisolon p.o. in einer Dosierung von

60 mg/m²/Tag (maximal 80 mg) für 4 Wochen, danach schrittweise Reduktion auf 10–20 mg/m²/Tag innerhalb von 3 Monaten. Die Dosisreduktion sollte in Schritten von ca. 5–10 mg (absolut) alle 2 Wochen erfolgen. Nach Monat 3 erfolgt, wenn möglich, eine weitere schrittweise Reduktion auf 5–10 mg/m²/Tag bis zum Monat 6. Nach dem 6. Monat sollte in Abhängigkeit des bisherigen klinischen Verlaufs eine alternierende Prednisolontherapie (Zielbereich: 6–10 mg/m²/48 h) angestrebt werden. Die angegebenen Dosierungen orientieren sich an den Dosierungen in den bisher durchgeführten randomisierten Studien und den Erfahrungen

der Autoren. Die optimale Geschwindigkeit der Reduktion sowie die optimale Dosisreduktion bei SLE-Patienten sind nicht bekannt. Das langfristige Ziel sollte sein, eine alternierende morgendliche Gabe unterhalb der Cushing-Schwellendosis (ca. 6–10 mg/m²/48 h Prednisolon) durchzuführen. Regelmäßige Kontrollen von möglichen unerwünschten Wirkungen der Kortikosteroidtherapie wie Hypertonie, Adipositas, Wachstumsverzögerung, Hyperglykämie, Dyslipidämie, Katarakt oder Glaukom sind angezeigt.

Cyclophosphamid. Dosierung bei der 1. Gabe 750 mg/m² i.v. (bei Anurie 250–500 mg/m²). Aufgrund des schnelleren Wirkungseintritts von Methylprednisolon im Vergleich zu Cyclophosphamid (Wirkungseintritt erst nach 7–10 Tagen) wird die 1. Gabe von Cyclophosphamid an Tag 2 nach der 1. Methylprednisolonegabe empfohlen. Die weiteren Gaben erfolgen monatlich in der Dosierung von 500–1000 mg/m². Ziel: Leukozytennadir nach ca. 14 Tagen von 2500–4000/mm³. Die Cyclophosphamiddosierung sollte in Schritten von 250 mg/m² entsprechend erhöht oder erniedrigt werden (die Empfehlungen zu einer maximalen Dosis sind nicht einheitlich, Einzelmeinungen votieren für eine maximale Dosis von 1000 mg/m²). In mehreren Studien wurde eine Dosisabhängigkeit der Remissionsraten unter Cyclophosphamidtherapie bei LN gefunden [18]. Daher ist insbesondere bei

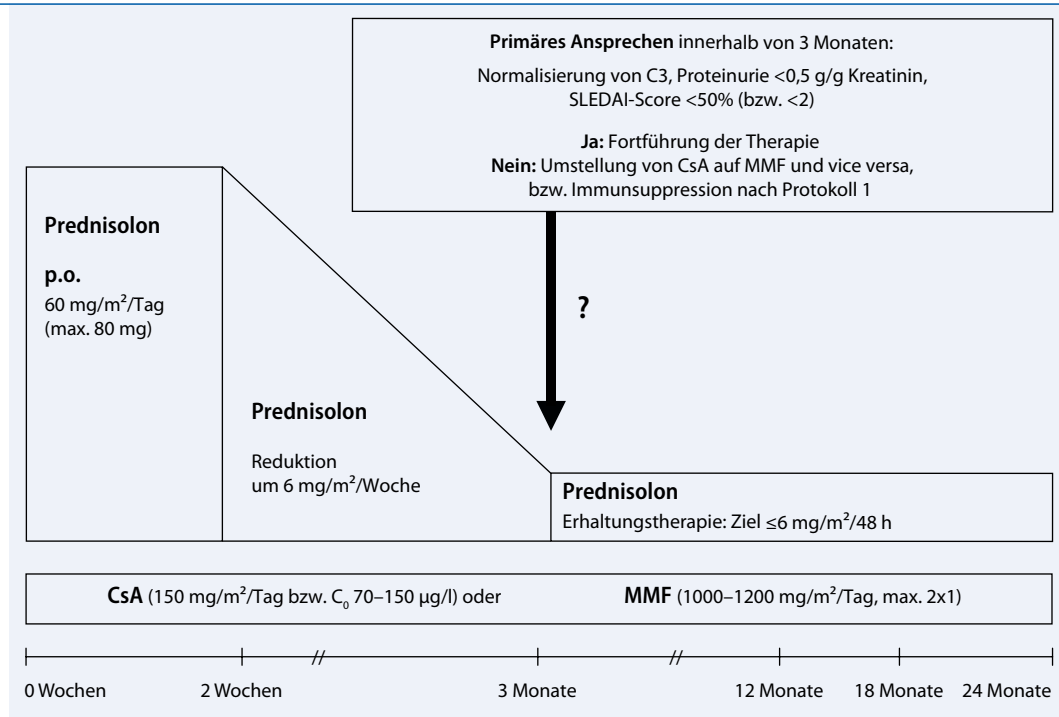


Abb. 3 ▶ Protokoll 3:
 Klasse-V-Lupusnephritis
 (CsA Cyclosporin A, MMF
 Mycophenolat Mofetil)

Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf (Nierenversagen bzw. rapid-progrediente Glomerulonephritis) eine Cyclophosphamid-Dosierung im oberen angegebenen Dosisbereich (500–1000 mg/m²) anzustreben.

MMF. Dosierung und Monitoring s. Protokoll 1.

Definitionen

Primäres Therapieansprechen (nach 3 bzw. 6 Monaten):

- Normalisierung des Serumkomplements C₃,
- normale GFR (>90 ml/min/1,73 m²),
- Besserung des SLEDAI-Score um 50%.

Therapieziel: komplette Remission (innerhalb von 12 Monaten):

- keine Proteinurie (Protein/Kreatinin-Ratio <0,2 g/g Kreatinin entsprechend <20 mg/mmol Kreatinin),
- normale GFR (>90 ml/min/1,73 m²),
- SLEDAI-Score ≤2.

Vorgehen bei Therapieversagen („non-responder“)

Bei einem fehlenden Therapieansprechen innerhalb von 6 Monaten (Erfüllung aller oben genannten Kriterien) oder auch bei initial progredientem Krankheitsver-

lauf trotz immunsuppressiver Therapie ist neben der Überprüfung der Medikamentencompliance eine erneute Durchführung eines IV-MPRED-Stoßes zu empfehlen. Eine Rescue-Therapie durch eine Depletion von B-Zellen mittels eines monoklonalen Antikörpers gegen CD20 (Rituximab) stellt eine zwar bisher nicht durch prospektive randomisierte Studien belegte, aber aufgrund vorläufiger Daten eine durchaus denkbare Therapieoption dar. Hierbei werden die Autoantikörper produzierenden Zellen, die Antigenpräsentation und die durch B-Zellen erfolgte T-Zell-Aktivierung beeinträchtigt. Bisher sind hierzu bei erwachsenen therapierefraktären SLE-Patienten Phase-I/II-Studien durchgeführt worden [33, 34, 35]. Darüber hinaus gibt es erste positive Berichte aus dem Kindesalter bei therapierefraktären SLE-Patienten [36, 37]. Die hierbei untersuchten Patientengruppen waren allerdings sehr heterogen hinsichtlich Krankheitsaktivität, Organbeteiligungen, vorheriger Therapie, Begleittherapie und dem Protokoll der Rituximabbehandlung. In diesem Krankheitsgut konnte bei ca. 50% der Patienten eine komplette Remission innerhalb von 3 Monaten erzielt werden, wobei auch erneute Rezidive trotz anhaltender erniedrigter Serum-IgG-Spiegel berichtet sind. Dies weist darauf hin, dass die Serum-IgG-

Konzentrationen nur zum Teil den immunologischen Effekt dieser Therapie widerspiegeln. Vor kurzem ist eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie (LUNAR-Trial) zum Einsatz von Rituximab in Kombination mit MMF bei adulten Patienten mit proliferativer LN initiiert worden.

Dosierung. Validierte Therapieschemata liegen für die Indikation SLE nicht vor. In Anlehnung an die bisher publizierten Daten bei therapierefraktären Patienten mit SLE oder rheumatoider Arthritis wird in der Regel an Tag 0 und 15 intravenös Rituximab (375 mg/m² KOF) appliziert. Weitere Gaben sind je nach individuellem Verlauf zu entscheiden, z. B. an Tag 90 und/oder bei Rezidiv. Rituximab ist für diese Indikation nicht zugelassen, sodass es sich damit um einen individuellen Heilversuch handelt. Vor Therapiebeginn muss der Impfstatus kontrolliert werden, Infektionen oder Immundefekte müssen ausgeschlossen werden. Eine Prämedikation mit Paracetamol, einem Antihistaminikum und ggf. intravenösen Glukokortikoiden wird empfohlen. Als Verlaufskontrollen sind initial sowie im Verlauf Kontrollen der Lymphozytensubpopulationen (CD20-positive Zellen) indiziert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rituximab wurde bei Kindern in grö-

berer Studien bisher nicht untersucht. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt. Vorbehandlungen mit monoklonalen Antikörpern könnten zu humanen Anti-Maus- oder humanen antichimären Antikörpern geführt haben. In diesem Fall wären allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Sollte dies bekannt sein, ist Rituximab kontraindiziert. Bei akuten oder chronischen Infektionen ist der Einsatz von Rituximab laut aktueller Datenlage nicht dokumentiert und nicht zu empfehlen. Darüber hinaus besteht durch die unter Therapie entstehende humorale Immundefizienz (erniedrigte IgG-Serumspiegel) ein erhöhtes Infektionsrisiko. Eine Substitution von Immunglobulinen wird analog zu anderen erworbenen Immundefizienzen bei erniedrigten IgG-Serumspiegeln empfohlen. Die Erziehungsberechtigten sollten auch explizit auf die kürzlich von der *Food and Drug Administration* (FDA) berichtete, mögliche seltene Nebenwirkung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie unter Rituximab hingewiesen werden. Diese bei 2 mit Rituximab behandelten SLE-Patienten beobachtete schwere virale Infektion (JC-Virus) des Nervensystems kann offensichtlich auch erst sehr viel später im Behandlungsverlauf auftreten.

Therapieempfehlung: Protokoll 3

Klasse-V-Lupusnephritis

Indikation. Therapie der Klasse-V-LN im Kindes- und Jugendalter (Initialbehandlung/sekundäre Nierenbeteiligung).

Ausschlusskriterien. Siehe Protokoll 1.

Bemerkung. Bei Patienten mit einer membranösen LN (Klasse V) und einem nephrotischen Syndrom, GFR-Einschränkung oder einem histologischen Mischbild (zusätzlich proliferative Nephritis: Klasse III/IV) sollte aufgrund der schlechteren renalen Prognose die Therapie nach dem Protokoll 2 durchgeführt werden [38].

Immunsuppressive Therapie

Die Patienten erhalten eine Induktions-/Erhaltungstherapie mit Prednisolon (Dosierung wie im Protokoll 1; **Abb. 3**).

Zusätzlich erfolgt eine Therapie mit Cyclosporin A (CsA) oder alternativ mit MMF (Dosierung wie im Protokoll 1). Ob die beiden letzteren Medikamente, bezogen auf die Wirksamkeit, als gleichwertig anzusehen sind, ist unbekannt, da keine prospektiven randomisierten Studien zum Vergleich vorliegen. Es liegen jedoch aus mehreren nicht kontrollierten Studien ausreichende Ergebnisse aus dem Erwachsenenalter vor, die eine Empfehlung zum Einsatz eines der beiden Medikamente bei Klasse-V-LN bekräftigen [39, 40, 41].

Cyclosporin A. Das Medikament wirkt immunsuppressiv, indem es die Transkription von IL-2 sowie anderen Zytokinen inhibiert; es wird erfolgreich nach Organtransplantation eingesetzt. Die Dosierung beträgt initial 150 mg/m²/Tag in 2 Einzeldosen. Zieltalspiegel: 100–150 µg/l in den ersten 3 Monaten, danach 70–120 µg/l. Aufgrund der potenziellen Nephrotoxizität sollte der Einsatz von CsA beim SLE kritisch gesehen werden. Sofern CsA mit Dosen unter 150 mg/m²/Tag bei Patienten mit unauffälliger Kreatininclearance eingesetzt wird, tritt in der Regel kurzfristig keine Nephrotoxizität auf. Allerdings kann bei langjähriger Therapie auch unter niedriger Dosierung (<5 mg/kg/Tag) bei einzelnen Patienten eine Nephrotoxizität mit Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate und/oder Tubulopathie (Hypo- oder Hyperkaliämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, metabolische Azidose und tubuläre Proteinurie) auftreten. Hierbei ist zu betonen, dass eine unauffällige Creatininclearance eine Nephrotoxizität nicht ausschließt und auf der anderen Seite ein Kreatininanstieg erst bei einem Abfall der GFR auf 50% deutlich wird. Eine Nierenbiopsie kann hierbei zur Diagnosesicherung beitragen (Zeichen der Tubulotoxizität, interstitielle Fibrose, insbesondere hyaline Vasculopathie). Ist die Nierenfunktion bereits eingeschränkt, können aus der verminderten renalen Clearance rasch nephrotoxische Serumspiegel resultieren. Regelmäßige Kontrollen des Serumkreatinins sind daher bei Therapie mit CsA erforderlich. Neben der potenziellen Nephrotoxizität stellen v. a. die Entwicklung einer Hypertonie, Gingivahyperplasie oder

Hypertrichose unerwünschte Nebenwirkungen dar.

Definitionen

Primäres Therapieansprechen (nach 3 Monaten):

- Normalisierung des Serumkomplements C₃,
- normale GFR (>90 ml/min/1,73 m²),
- Reduktion der Proteinurie unter 0,5 g/g Kreatinin,
- Besserung des SLEDAI-Scores um 50%,
- Erreichen der für der ab Woche 12 vorgesehenen stabilen Prednisolonhaltungsdosis von 6 mg/m²/48 h.

Therapieziel:

- komplette Remission (innerhalb von 6 Monaten),
- keine Proteinurie (Protein: Kreatinin/Ratio <0,2 g/g Kreatinin),
- normale GFR (>90 ml/min/1,73 m²),
- SLEDAI Score ≤2.

Vorgehen bei Therapieversagen („non-response“)

Bei fehlendem Therapieansprechen innerhalb von 3 Monaten (Nichterfüllung aller oben aufgeführten Response-Kriterien) sollte eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie, d. h. Wechsel von Cyclosporin A auf MMF und vice versa, bzw. Immunsuppression nach Protokoll 1 erwogen werden. Letzteres ist insbesondere bei progredienter klinischer Symptomatik (zunehmende Proteinurie, Nierenfunktionseinschränkung deutlicher Anstieg der Hämaturie und Verschlechterung des Urinsediments) in der Regel nach Durchführung einer Nierenbiopsie (proliferative LN?) zu erwägen.

Definition eines SLE-Krankheitsschubs und Vorgehen während der Induktions- oder Erhaltungstherapie im Protokoll 1–3

Definition des Krankheitsschubes:

- Kreatininanstieg (>20% über die obere Altersnorm), deutlicher Anstieg der Hämaturie und Verschlechterung des Urinsediments, Anstieg der Protein/Kreatinin-Ratio >1 g/g Kreatinin, Anstieg des Serumkreatinins um

mindestens 50% im Vergleich zu Therapiebeginn.

Vorgehen bei Krankheitsschub:

- Medikamentencompliance überprüfen, ggf. Nierenbiopsie,
- Therapie in Abhängigkeit von der Klinik und Nierenhistologie (Grad der Proteinurie; GFR-Einschränkung, vaskuläre Beteiligung?); z. B. Prednisolon 60 mg/m²/Tag oder IV-MPRED wie bei Initialtherapie.

Vorgehen bei leichtem bzw. extrarenalem Krankheitsschub oder dem Auftreten von Nebenwirkungen:

- Bei einer klinischen Verschlechterung, ohne dass die Definition eines Krankheitsschubes erfüllt ist, kann ggf. die Dosis von Prednisolon moderat erhöht werden (z. B. auf 0,5 mg/kg KG/Tag).

Begleittherapie für die Protokolle 1–3

Antihypertensive Therapie

Eine konsequente antihypertensive Therapie sollte präferenziell mit ACE-Hemmern und/oder ATII-Rezeptorantagonisten erfolgen, da diese einen antiproteinurischen bzw. nephroprotektiven Effekt aufweisen [42]. Darüber hinaus kommen wie bei anderen Hypertonieformen Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid, Furosemid), Kalziumantagonisten sowie β -Blocker zum Einsatz. Ziel ist es, den systolischen und diastolischen Gelegenheitsblutdruck als auch den mittleren Blutdruck im 24 h Blutdruckprofil zwischen der 50. und 90. Perzentile einzustellen. Medikamentenbeispiele: ACE-Hemmer: Ramipril, Dosis: 0,1–0,2 mg/kg/Tag; ATII-Antagonisten: Losartan, Dosis 0,7–1,5 mg/kg/Tag. Bei diesen Medikamenten ist insbesondere auf eine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz und mögliche Nebenwirkungen wie Hyperkaliämie oder Anstieg des Serumkreatinins zu achten.

Begleittherapie bei Cyclophosphamidgaben

Forcierte Hydrierung. Forcierte Hydrierung zur Verhinderung der Cyclophos-

phamid-induzierten hämorrhagischen Zystitis (z. B. halbisotone NaCl-Lösung 3000 ml/m²/24 h) über 2–3 Tage, Flüssigkeitsbilanzierung, Elektrolytkontrolle im Serum, Gewichtskontrolle, bei unzureichender Diurese und/oder Ödembildung Gabe von Diuretika (z. B. Furosemid 1–2 mg/kg/24 h in 4 Einzeldosen oder als Dauerinfusion).

Mesna. Mesna in gleicher Dosierung wie Cyclophosphamid (Gesamtdosis 500–1000 mg/m²) verteilt auf 3 Einzeldosen i.v. zu den Zeitpunkten 0, 4 und 8 h nach Cyclophosphamidgabe. Bei Verdacht auf hämorrhagische Zystitis (Urinstix): Erhöhung und Verlängerung der Hydrierung, ggf. weitere Mesna-Gaben sowie Analgesie.

Antiemetika. Sofern parallel ein Kortikosteroidpuls verabreicht wird, soll dieser wegen der antiemetischen Wirkung unmittelbar vor Cyclophosphamid gegeben werden, anderenfalls sollten 0,5 mg/kg Prednisonäquivalent gegeben werden. Zusätzliche Gabe von Ondansetron (z. B. 5 mg/m² i.v. 15 min vor Beginn der Cyclophosphamidgabe, gefolgt von 4 mg/m² alle 12 h). Alternativ zu Ondansetron kann auch Granisetron für Kinder >2 Jahre: <25 kg: 40 μ g/kg als Kurzinfusion vor Beginn der Cyclophosphamidgabe; >25 kg: 1 mg als Kurzinfusion vor Beginn der Cyclophosphamidgabe (ggf. gefolgt von 20 μ g/kg alle 12 h) gegeben werden.

Pneumocystis-carinii-Prophylaxe

Dosierung. Kinder bis 13 Jahre: TMP-SMX 150 mg TMP/m²/Tag + 750 mg SMX/m²/Tag oral in 2 Einzeldosen 3-mal wöchentlich an alternierenden Tagen (z. B. Mo., Mi., Fr.), Jugendliche >13 Jahre: 160 mg TMP + 800 mg SMX in 1 Einzeldosis 3-mal wöchentlich an alternierenden Tagen (z. B. Mo., Mi., Fr.) Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz: GFR 15–30 ml/min/1,73 m²: Dosis halbieren; GFR <15 ml/min/1,73 m²: Gabe wird nicht empfohlen. Die Prophylaxe sollte mindestens 1 Monat nach Beendigung der Cyclophosphamidtherapie fortgesetzt werden.

Gonadentoxizität

Aufgrund fehlender Erfahrungen bei jugendlichen Patienten mit SLE kann die APN keine verbindlichen Empfehlungen zur Strategie bei zu erwartender Gonadentoxizität geben. Es wird aber eine individuelle Information und Beratung unter Einbeziehung eines Endokrinologen bzw. Gynäkologen geraten. So sind analog zu dem Vorgehen bei erwachsenen onkologischen Patienten vor zytotoxischer Therapie das für und wider einer Spermienasservierung bei postpubertären männlichen Patienten bzw. möglichen Maßnahmen zum Gonadenschutz wie der Gabe von GnRH-Analoga bei postpubertären weiblichen Patienten abzuwägen. Es liegen in jüngster Zeit positive Daten zur protektiven Behandlung der Ovarien mit GnRH-Agonisten wie Leuprorelin (Dosis: 3,75 mg Leuprorelinacetat, entspr. 3,57 mg Leuprorelin monatlich i.m. oder s.c.) bei erwachsenen SLE-Patientinnen vor [14]. In der Studie von Somers et al fand sich unter der gleichzeitigen Gabe von Leuprorelin im Vergleich zu der alleinigen Therapie mit Cyclophosphamid eine signifikant niedrigere Rate von irreversiblen Amenorrhöen bei jungen erwachsenen SLE-Patientinnen (5 vs. 30%, p=0,04).

Hydroxychloroquin

Zur Effektivität von Hydroxychloroquin beim SLE liegen trotz weitverbreitetem Einsatz keine kontrollierten Studien im Kindes- oder Erwachsenenalter vor. Häufig wird die Substanz mit Kortikosteroiden kombiniert bei Haut- oder Gelenkbeteiligung eingesetzt und kann dabei steroidsparend sein. Der Stellenwert bei Nierenbeteiligung ist unklar und dürfte nachgeordnet sein. Bei Haut oder Gelenkbeteiligung werden als Dosis 5–7 mg/kg/Tag eingesetzt, die volle Wirkung kann nach ca. 6 Wochen erwartet werden. Aufgrund der okulären unerwünschten Wirkungen sind halbjährliche ophthalmologische Untersuchungen (cave: korneale oder retinale Einlagerungen, Photophobie) indiziert.

Nichsteroidale Antirheumatika

Nichsteroidale Antirheumatika werden in der Regel zur Behandlung der Arthritis bei SLE-Patienten eingesetzt. Eine mögliche Nephrotoxizität dieser Medikamente

sollte jedoch beachtet werden. Regelmäßige Kontrollen der Nierenretentionswerte, der glomerulären Filtrationsrate (Creatininclearance, besser: Chrom-ED-TA- oder Insulin-clearance) sind daher angezeigt. Gegebenenfalls kann die Durchführung einer Nierenbiopsie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder persistierender Proteinurie eine Klärung herbeiführen.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Cameron JS (1994) Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 8: 230–249
- Houssiau FA (2004) Management of lupus nephritis: an update. *J Am Soc Nephrol* 15: 2694–2704
- Adu D (2006) Treatment of proliferative lupus nephritis: a changing landscape. *Kidney Int* 70: 616–618
- Brunner J, Sergi C, Jungraitmayer T, Zimmerhackl LB (2006) Systemischer Lupus erythematosus im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 154: 919–929
- Haffner D, Wigger M (2006) Lupusnephritis. *Monatsschr Kinderheilkd* 154: 1197–1202
- Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E et al. (2005) Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 146: 648–653
- Esdaille JM, Joseph L, MacKenzie T et al. (1995) The benefit of early treatment with immunosuppressive drugs in lupus nephritis. *J Rheumatol* 22: 1211
- Steinberg AD, Steinberg SC (1991) Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 34: 945–950
- Boumpas DT, Austin HA III, Vaughn EM et al. (1992) Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340: 741–745
- Gourley MF, Austin HA III, Scott D et al. (1996) Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 125: 549–557
- Illei GG, Austin HA, Crane M et al. (2001) Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 135: 248–257
- Mok CC, Lau CS, Wong RW (1998) Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 41: 831–837
- Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughan EM et al. (1993) Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 119: 366–369
- Somers EC, Marder W, Christman GM et al. (2005) Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* 52: 2761–2767
- Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC et al. (2006) Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 70: 732–742
- Chan TM, Li FK, Tang CS et al. (2000) Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 343: 1156–1162
- Chan TM, Tse KC, Tang CS et al. (2005) Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 16: 1076–1084
- Hu W, Liu Z, Chen H et al. (2002) Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)* 115: 705–709
- Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C et al. (2005) Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 353: 2219–2228
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. (2004) Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 350: 971–980
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D et al. (2002) Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 46: 2121–2131
- Lehman TJA, Onel KB (2000) Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 136: 243–247
- Hagelberg S, Lee Y, Bargman J et al. (2002) Long-term follow-up of childhood lupus nephritis. *J Rheumatol* 29: 2635–2642
- Hochberg MC (1997) Related Articles. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40: 1725
- Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM et al. (2004) The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 15: 241–250
- Markowitz GS, D’Agati VD (in press) The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* (Epub ahead of print)
- Descombes E, Droz D, Drouet L et al. (1997) Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* 76: 355–368
- Gelfand J, Truong L, Stern L et al. (1985) Thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome in systemic lupus erythematosus: treatment with plasma infusion. *Am J Kidney Dis* 6: 154–160
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A (1987) The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 34: 571–590
- Weber LT, Hoecker B, Armstrong VW et al. (2006) Validation of an abbreviated pharmacokinetic profile for the estimation of mycophenolic acid exposure in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 28: 623–631
- Filler G (2004) Abbreviated mycophenolic acid AUC from C0, C1, C2, and C4 is preferable in children after renal transplantation on mycophenolate mofetil and tacrolimus therapy. *Transpl Int* 17: 120–125
- Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW et al. (2002) The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the German study group on mycophenolate mofetil therapy. *J Am Soc Nephrol* 13: 759–768
- Looney RJ, Anolik JH, Campbell D et al. (2004) B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 50: 2580–2589
- Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC et al. (2005) B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 44: 1542–1545
- Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S et al. (2005) Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 52: 501–513
- Ten Cate R, Smiers FJ, Bredius RG et al. (2004) Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory autoimmune thrombocytopenia in a girl with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 43: 244
- Edelbauer M, Jungraitmayer T, Zimmerhackl LB (2005) Rituximab in childhood systemic lupus erythematosus refractory to conventional immunosuppression: case report. *Pediatr Nephrol* 20: 811–813
- Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, Borok RZ (1996) Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 7: 299–305
- Hallegrua D, Wallace DJ, Metzger AL et al. (2000) Related Articles. Cyclosporine for lupus membranous nephritis: experience with ten patients and review of the literature. *Lupus* 9: 241–251
- Spetie DN, Tang Y, Rovin BH et al. (2004) Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int* 66: 2411–2415
- Austin HA, Illei GG (2005) Membranous lupus nephritis. *Lupus* 14: 65–71
- Kanda H, Kubo K, Tateishi S et al. (2005) Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus* 14: 288–292