

Faglige anbefalinger for utredning og behandling

Juvenil systemisk lupus erythematosus		2025
Forfattergruppe:	Siri Opsahl Hetlevik (NAKBUR, OUS) Marite Rygg (St. Olavs hospital) Carina Gøtestam Skorpen (Ålesund sjukehus) Vibke Lilleby, (OUS) Helga Sanner (NAKBUR, OUS)	
Dokumentet er godkjent av NAKBURs referansegruppe. Publisert første gang 2022, oppdatert i april 2025.		

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. Interstitiell lungesykdom (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)

APS er definert som vaskulær trombose eller svangerskapskomplikasjoner i kombinasjon med persisterende positive antifosfolipid antistoff.¹² Hos barn er APS oftere assosiert med SLE enn hos voksne¹³

HEMATOLOGI

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

MAKROFAG AKTIVERINGSSYNDROM

MAS er en sjelden, men potensielt livstruende komplikasjon ved jSLE, karakterisert av høy feber, pancytopeni, koagulopati, forhøyede leverenzymmer, ferritin og triglycider.^{14 15} Kan være vanskelig å skille fra sepsis.

Uforklarlig feber ved jSLE skal alltid utløse utredning for underliggende infeksjon og MAS.¹⁶ Viser til avsnittet om [MAS i pediatriveilederen](#) for mer informasjon.

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 prinsipper kan være nyttig til bruk i klinikken¹⁹:
 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)²⁰.
- 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)²¹. 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 tilfredsstille kravene til både sensitivitet og spesifisitet (EULAR/ACR'19)²² Hos barn har man funnet høyere sensitivitet med SLICC'12 kriteriene, men høyere spesifisitet ved EULAR/ACR'19 kriteriene^{23 24}

Tabell 1

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 sommerfugleksantem, fotosensitivitet, subakutt LE
Kronisk kutan lupus	For eksempel diskoid lupus, lupus pannikulitt, pernio
Alopesi, 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 x10 ⁹ /L eller lymfopeni <1,0 x10 ⁹ /L
Trombocytopeni	<100 x10 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-β2-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

Tabell 2

EULAR/ACR'19 KRITERIER			
ANA titer ≥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-kardiolipin antistoff <i>eller</i> anti-β2-glykoprotein <i>eller</i> lupus antikoagulant	2
Hematologi		Komplementfaktorer	
Leukopeni	3	Lav C3 <i>eller</i> lav C4	3
Trombocytopeni	4	Lav C3 <i>og</i> 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		

EULAR/ACR'19 KRITERIER		
ANA titer $\geq 1:80$ på HEp-2 celler eller en ekvivalent positiv test		
Serositt		
Pleural eller perikardial effusjon	5	
Akutt perikarditt	6	
Artritt	6	
Nyre		
Proteinuri $>0,5\text{g}/24$ 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)^{25 26}

KLINISK STATUS

- Generell organstatus
- Temperatur, blodtrykk, høyde og vekt
- Full leddstatus
- Hud- og slimhinnestatus, eventuelt med hudbiopsi
- Nevrologisk 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, retikulocytter, 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- $\beta 2$ glykoprotein IgG og IgM
 - Anti-kardiolipin IgG og IgM
 - Lupus antikoagulant
- Ved mistanke om arvelige tilstander, spesielt ved svært tidlig debutalder, vurderes:²⁵
 - Screening for komplementmangel (funksjonell komplementaktivitet, alle tre komplement-aktiveringsveier: klassisk aktiveringsvei CP, lektin aktiveringsvei LP og alternativ aktiveringsvei AP) og
 - Immunsviktpanel (ved analyse ved OUS, velg panelet NGS-Immunsvikt-CNV)
- 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 kontroll²⁶
- 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:^{26 27}
 - Protein/kreatinin ratio >50 mg/mmol
 - Funn av kornede sylindre og/eller røde cellesylindre
 - Hematuri og dysmorphe erytrocytter
- Lupusnefritt bør klassifiseres ut fra biopsifunn etter The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification system²⁸
- Vurdere regranskning av biopsi eller rebiopsi ved utilstrekkelig effekt av behandling eller sikkert tilbakefall

EKG OG EKKO COR

- EKG anbefales hos alle ved diagnose
- Ekko cor anbefales hos alle ved baseline, og senere ved mistanke om pericarditt eller pulmonal hypertensjon²⁵

BILLEDUNDERSØKELSER

- Røntgen thorax hos alle ved diagnose²⁵
- HRCT thorax ved mistanke om lungeaffeksjon
- MR cerebrum ved mistanke om cerebral affeksjon

LUNGEFUNKSJONSTESTER

- FEV1, FVC, DLCO hos alle ved diagnose og ved respirasjonssymptomer som tungpust²⁵. Lett reduserte lungefunksjonsprøver er et vanlig funn i pasientgruppen¹⁰.

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 MAS²⁵

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 nett](#)
2. Organskade bør kartlegges årlig med et standardisert sykdomsskade skåringsverktøy som [SLICC damage index \(SDI\)](#)

Det pågår mye arbeid for å utarbeide «Treat-to-Target» (T2T) strategier ved jSLE og overordnede prinsipper og definisjoner av target som kan brukes inn i T2T strategi er utarbeidet av Paediatric Rheumatology European Society (PRES) sin T2T Task Force³⁰⁻³².

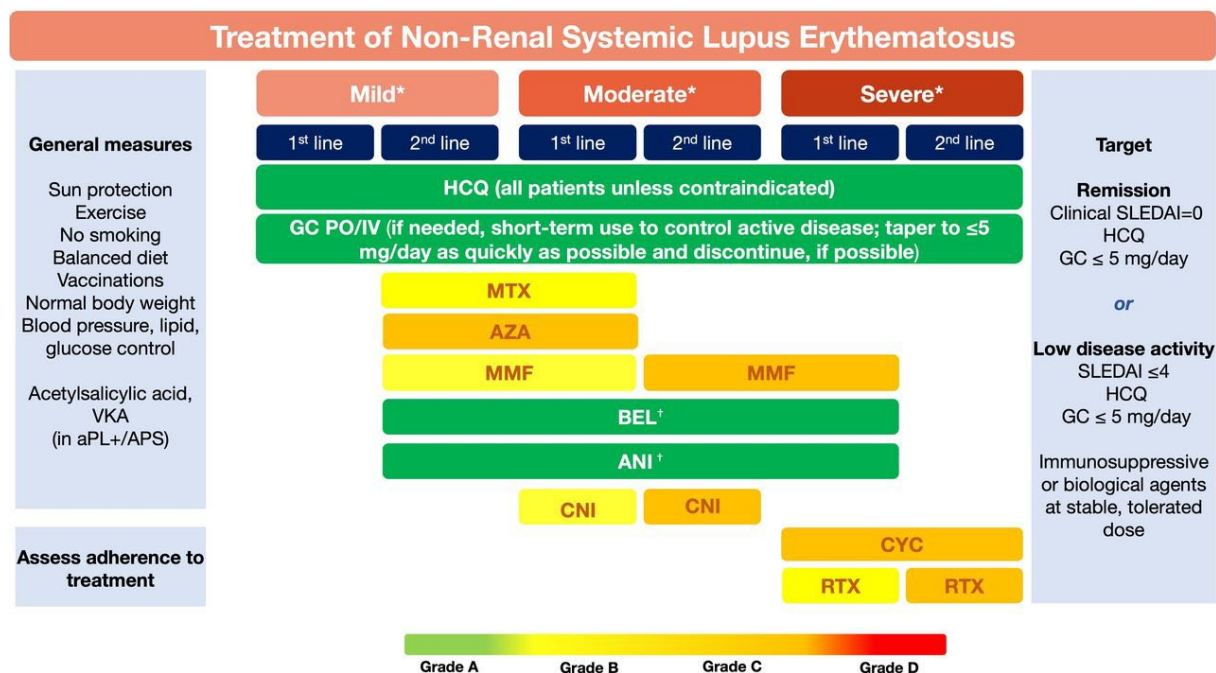
- Det er enighet om at behandlingsmål og behandlingsstrategier bør avtales med «shared decision making» med pasient/foresatte og at full remisjon bør være det foretrukne behandlingsmål, og lav sykdomsaktivitet et akseptabelt mål der remisjon ikke kan nås
- Definisjon på remisjon hos barn med SLE (childhood clinical remission, cCR): Clinical-SLEDAI-2K = 0 (ekskludert serologisk aktivitet som for eksempel lave komplementverdier eller positiv dsDNA antistoffer), PGA score <0,5 på en skala fra 0-3, stabil behandling med immundempende medisiner og prednisolondose ≤0,1 mg/kg/dag
- Definisjon på lav sykdomsaktivitet (childhood Lupus Low Disease Activity State, cLLDAS) hos barn med SLE: SLEDAI-2K ≤4, ingen sykdomsaktivitet i viktige organsystem, ingen ny lupusaktivitet siden forrige kontroll, PGA ≤1 på en skala fra 0-3, stabil behandling med immundempende medisiner og prednisolondose ≤0,15 mg/kg/dag, maksimalt 7,5 mg/dag

Behandling

OVERORDNEDE BEHANDLINGSPRINSIPPER²⁵

1. Alle barn med JSLE bør stå på hydroksyklorokin rutinemessig med mindre det er kontraindikasjoner
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 2023 gir en oversikt over behandlingsalternativer ved SLE uten nyreaffeksjon hos voksne (figur 1). Den kan være nyttig også ved JSLE³³
- Solbeskyttelse (faktor 50 og tildekking av hud) og begrenset soleksponeringstid
- Advare mot røyking, som kan forverre kutan affeksjon og redusere effekten av hydroksyklorokin^{34 35}
- Korreksjon av D-vitaminmangel³⁶
- 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



Treatment of non-renal systemic lupus erythematosus. Top-to bottom sequence does not imply order of preference (eg, MTX, AZA and MMF are equal options for second-line therapy in mild disease or first-line therapy in moderate disease). *Mild disease: constitutional symptoms; mild arthritis; rash ≤9% body surface area; platelet count (PLTs) 50–100 × 10⁹/L; SLEDAI ≤6; BILAG C or ≤1 BILAG B manifestation. *Moderate disease: moderate–severe arthritis ('RA-like'); rash 9%–18% BSA; PLTs 20–50 × 10⁹/L; serositis; SLEDAI 7–12; ≥2 BILAG B manifestations). *Severe disease: major organ threatening disease (cerebritis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis); thrombocytopenia with platelets <20 × 10⁹/L; TTP-like disease or acute haemophagocytic syndrome; rash >18% BSA SLEDAI >12; ≥1 BILAG A

manifestations. †Recommendation of belimumab and anifrolumab as first-line therapy in severe disease refers to cases of extrarenal SLE with non-major organ involvement, but extensive disease from skin, joints, and so on. The use of anifrolumab as add-on therapy in severe disease refers mainly to severe skin disease. For patients with severe neuropsychiatric disease, anifrolumab and belimumab are not recommended. ANI, anifrolumab; aPL, antiphospholipid antibodies; APS, antiphospholipid syndrome; AZA, azathioprine; BEL, belimumab; BILAG, British Isles Lupus Assessment Group; CNI, calcineurin inhibitor; CYC, cyclophosphamide; GC, glucocorticoids; HCQ, hydroxychloroquine; IV, intravenous; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; PO, per os; RTX, rituximab; SLEDAI, SLE Disease Activity Index; VKA, vitamin K antagonists.

AKTUELLE MEDIKAMENTER TIL BARN MED SLE

- Hydroksyklorokin 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 barn³⁷
 - Vanlig dosering er 4-5 mg/kg/dag, kan fordeles på 200 mg tatt 2-5 dager i uken hos barn <40 kg.³⁸
 - Hos voksne anbefaler man å tilstrebe dose ≤5 mg/kg grunnet risiko for okulær toksisitet ved langvarig bruk.³⁹ Vær likevel oppmerksom på at lavere doser kan øke risikoen for sykdomsoppbluss og man må individuelt vurdere fordeler og ulemper.³³ Konsentrasjonsmålinger er tilgjengelig og kan brukes for individuelt tilpasset dosering, analyseres ved laboratoriet for klinisk farmakologi, Rikshospitalet.
- 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.^{40 41} Laveste effektive dose og raskest mulig nedtrapping tilstrebes²⁵
 - Høydose: Metylprednisolon 15(-30) mg/kg intravenøst i 3 dager etterfulgt av prednisolon 0,5 (til max 1) mg/kg/dag, max 60 mg/dag (moderat til alvorlig sykdom eks nyrer, CNS)
 - Medium dose: Prednisolon 0,3-0,5 mg/kg/dag (serositt, hematologiske manifestasjoner, vaskulitt)
 - Lavdose: 0,1-0,2 mg/kg/dag (artritter, kutane manifestasjoner, vedlikeholdsbehandling)
- Metotreksat har vært brukt til å behandle ulike revmatiske sykdommer hos barn i mange år og er et effektivt medikament ved artritter og myositt. Hos voksne har medikamentet dokumentert effekt som steroidsparende medikament og gir reduksjon i SLEDAI⁴²
 - Anbefalt dose er 10-15 mg/m²/uke⁴³
- Mykofenolat mofetil (MMF) er likestilt med cyclofosfamid som induksjonsterapi ved lupusnefritt, men er førstevalget pga bedre bivirkningsprofil og enklere administrering²⁶.
 - 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/daglig^{26 33}
 - 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. 0-prøve er ofte tilstrekkelig når behandlingen er etablert
- Belimumab har vist effekt på sykdomsaktivitet og akseptabel sikkerhet hos barn over 5 år med jSLE, anbefalt dose er 10 mg/kg hver 4. uke som intravenøs infusjon.¹⁶ I mai 2024 godkjente US Food and Drug Administration (FDA) subcutan administrering av belimumab til barn over 5 år med jSLE, da dosert som 200 mg sc ukentlig til barn som veier ≥40 kg og 200 mg sc hver annen uke til barn som veier 15 til <40 kg⁴⁴
- Azatioprin brukes ofte hos barn med jSLE i doser 1 - 2,5 mg/kg, max 150 mg/dag^{26 41}. 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.⁴⁵ 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-dsDNA⁴⁶. RCTer foreligger foreløpig ikke. Vanlig dosering er 750 mg/m², Maks 1 g. To doser med 2 ukers mellomrom som induksjonsbehandling. Vedlikeholdsbehandling gis ofte 500 mg hver 6. måned, kun 1 dose.
- 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.^{25 46} 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, voclosporin) kan vurderes ved behandlingsrefraktær LN, og kan eventuelt kombineres med MMF.²⁶ OBS: Nyrebivirkninger. Viktig med tett kontroll av kreatinin og BT under behandling. CYP3A5 genotyping kan vurderes for å bestemme dose.
 - Takrolimus: Foreslått startdose 0,1mg/kg/døgn peroralt fordelt på 2 doser. Juster dosen etter bunnkonsentrasjonsmåling og effekt
 - Ciklosporin: Foreslått dose 2-5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser
- Anifrolumab er et humant monoklonalt immunglobulin som blokkerer type 1 interferonreseptorer og videre blokkerer plasmacelledifferensieringen og normaliserer perifere T-celleundergrupper. Medikamentet er anbefalt vurdert for behandling av voksne SLE-pasienter spesielt ved aktiv hudsykdom³³. Erfaringen på barn er foreløpig svært begrenset⁴⁷
- Intravenøst immunglobulin (IVIG) er etablert som behandling ved trombocytopeni ved SLE²⁹

BEHANDLING AV ULIKE MANIFESTASJONER

HUD

- Behandling i samarbeid med hudlege
- Førstelinjebehandling er hydroksyklorokin i kombinasjon med lokale steroider og/eller lokalbehandling med calcineurinhemmere²⁹
- Aktuelle medikamenter ved mer alvorlig hudaffeksjon er perorale steroider, metotreksat, azatioprin, belimumab, MMF og anifrolumab
- Solbeskyttelse ekstra viktig

ARTRITTER OG MYOSITT

- Lokale steroidinjeksjoner
- NSAIDs
- Hydroksyklorokin
- Prednisolon, hovedsakelig som kortvarige kurer
- Metotreksat er som regel førstevalg av DMARDs, belimumab kan og brukes
- Rituximab kan vurderes ved behandlingsrefraktære artritter, kun få observasjonsstudier. Biologiske medikamenter som abatacept og interleukin-6 hemmer kan vurderes, Anti-TNF brukes i hovedsak ikke
- Husk billediagnostikk 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 $<30 \times 10^9/L$, 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](#)

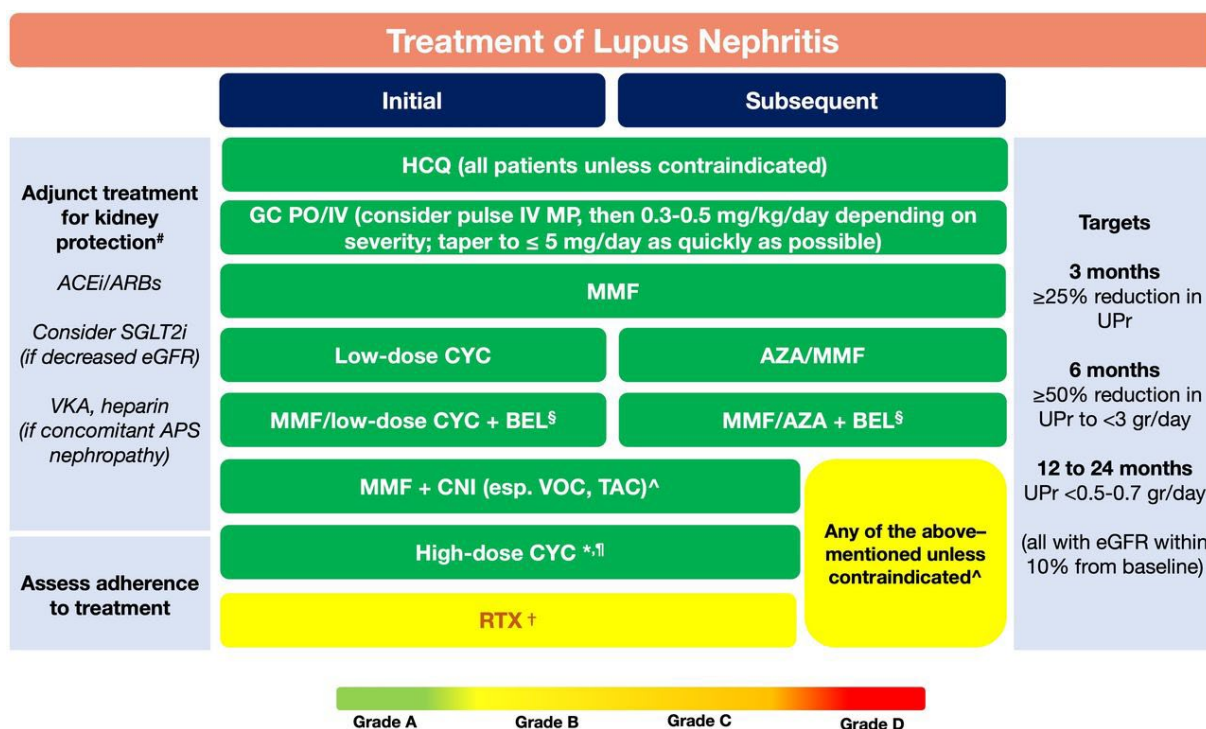
SEROSITTER (PLEURITT, PERIKARDITT, PERITONITT)

- Hydroksyklorokin
- NSAIDs kan brukes i milde tilfeller uten tegn til generelt sykdomsoppbluss
- 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. Algoritmen anbefaler prednisolon 1-2 mg/kg/dag ved LN klasse III/IV. Dette er erfaringsmessig for stor dose, og vi følger vanligvis Eurolupusprotokollen med i.v steroidbehandling i 2 dager før prednisolon 0,5 mg/kg/dag
- I henhold til de nyeste EULAR-anbefalingene for voksne med LN (2023) er belimumab og calcineurinhemmer godkjent for alle med LN og kan også brukes som førstelinjebehandling. Tidlig kombinasjonsbehandling bør vurderes individuelt
- 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 barneneфроlog tilrådes, spesielt ved nyresvikt



Targets

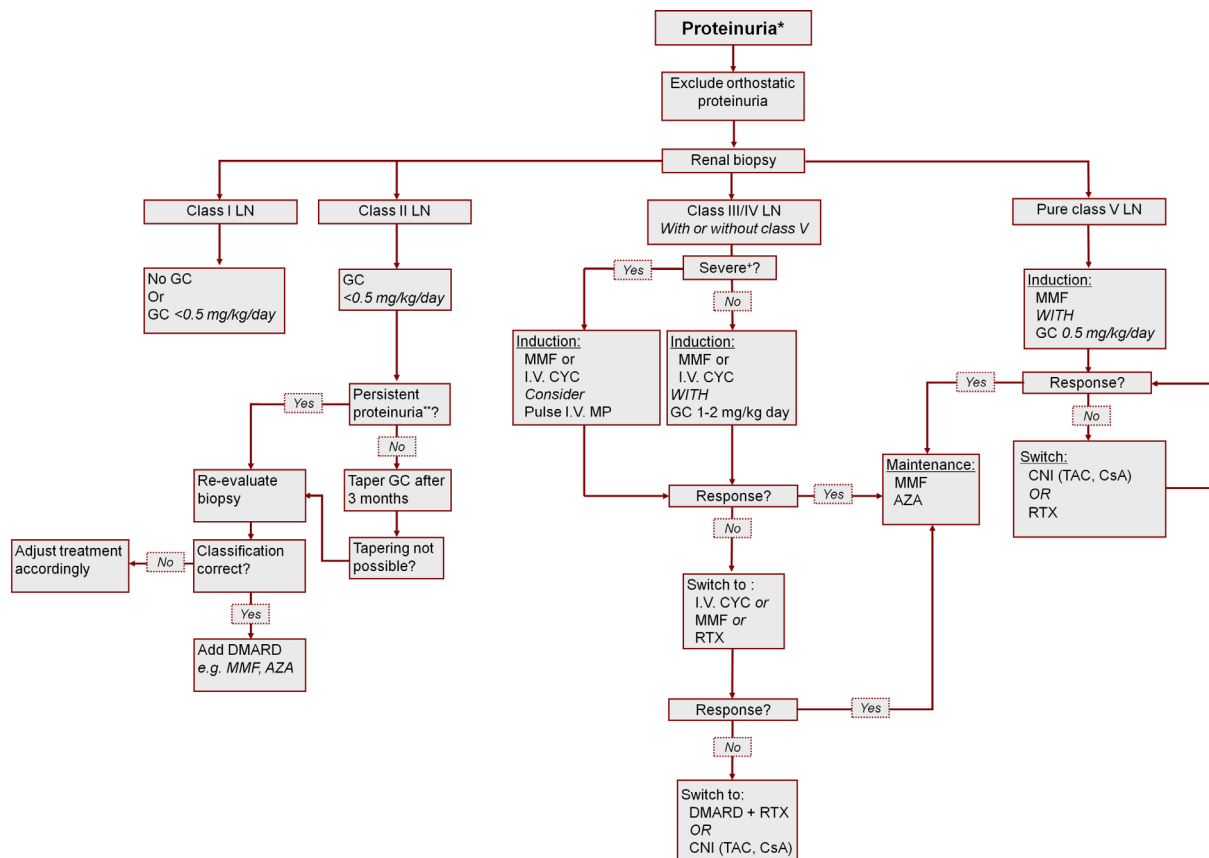
3 months
≥25% reduction in UPr

6 months
≥50% reduction in UPr to <3 gr/day

12 to 24 months
UPr <0.5-0.7 gr/day
(all with eGFR within 10% from baseline)

Figur 2

Treatment of lupus nephritis. Top-to-bottom sequence does not imply order of preference (similar to figure 1). #In addition to general protective measures, as outlined in figure 1. §BEL should always be given in combination with MMF or low-dose CYC as initial therapy, and with MMF or AZA as maintenance therapy. ^CNIs should be given in combination with MMF. *Particularly recommended in the presence of poor prognostic factors: reduced eGFR, histological presence of cellular crescents or fibrinoid necrosis, or severe interstitial inflammation. ¶Extension of high-dose CYC to subsequent phase refers to severe LN cases, in which bimonthly or quarterly CYC pulses may be given following six monthly pulses. †In relapsing/refractory disease, especially after failure to CYC-based regimens. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; APS, antiphospholipid syndrome; ARB, angiotensin receptor blockers; AZA, azathioprine; BEL, belimumab; CNI, calcineurin inhibitor; CYC, cyclophosphamide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GC, glucocorticoids; HCQ, hydroxychloroquine; IV, intravenous; MMF, mycophenolate mofetil; MP, methylprednisolone; PO, per os; RTX, rituximab; SGLT2i, sodium glucose transporter 2 inhibitors; TAC, tacrolimus; Upr, urine protein; VKA, vitamin K antagonists; VOC, voclosporin



Figur 3 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
- Enkelte antiepileptika kan gi medikament-indusert SLE, vurder alltid muligheten for dette

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 eller rituximab

ANTIFOSFOLIPID SYNDROM (APS) HOS BARN MED SLE

SHARE initiativet utarbeidet anbefalinger for behandling av pediatrik APS i 2017⁴⁸, og EULAR anbefalinger ble publisert i 2019⁴⁹:

- Platehemmer (lavdose aspirin) kan vurderes hos pasienter med jSLE og antifosfolipid antistoffer (aPL) som primærprofylakse sammen med HCQ. Hos voksne med SLE anbefales primærprofylakse ved høy-risiko aPL-profil. Høy-risiko: vedvarende høy lupus antikoagulant eller 2 eller 3 ulike aPL.
- Ved gjennomgått trombose og persisterende positive aPL er langtids antikoagulasjon indisert
- Ved pediatrik katastrofalt antifosfolipidsyndrom (CAPS) skal man umiddelbart vurdere behandling med antikoagulantia, kortikosteroider, plasmaferese med eller uten IVIG. RTX og annen immunosuppressiv behandling kan også vurderes

STØTTEBEHANDLING

- Kalsiumtilskudd i form av for eksempel calcigran forte 1000mg/800IE x 1 (alternativ kalcipos 500 mg/800 IE hvis tyggetabletter ikke kan aksepteres), halv dose til mindre barn
- Protonpumpehemmer (20-40 mg x 1) ved bruk av steroider
- Behandling av forstoppelse grunnet inaktivitet og steroider ved behov (movicol, macrogol)

Oppfølging, forløp og prognose²⁵

- 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 hematologi (Hb, Leukocytter, differensialtelling, trombocytter)
- 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. Vær også oppmerksom på bentetthet
- 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 influensa- og koronavaksine og oppfølging av pneumokokkvaksinasjonstiter etter 3 år, deretter årlig til boostervaksinasjon, senest innen 6 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.

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 [published Online First: 2019/11/05]
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 [published Online First: 2012/02/02]
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 [published Online First: 2010/08/05]
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. [published Online First: 2005/05/18]
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 [published Online First: 2016/11/02]
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 [published Online First: 2011/09/29]
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 [published Online First: 2017/09/15]
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 [published Online First: 2016/07/09]
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. [published Online First: 2006/06/10]
11. Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(8):564-71. doi: 10.1177/0961203307078971 [published Online First: 2007/08/23]
12. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x [published Online First: 2006/01/20]
13. Avčin T, Cimaz R, Silverman ED, et al. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 121 Patients in an International Registry. *Pediatrics* 2008;122(5):e1100-e07. doi: 10.1542/peds.2008-1209
14. 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 [published Online First: 2009/10/31]
15. 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 [published Online First: 2012/08/14]
16. 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 [published Online First: 2020/07/24]
17. 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 [published Online First: 2015/09/01]

18. 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
19. Fries JF, Holman HR. Systemic lupus erythematosus: a clinical analysis. *Major problems in internal medicine* 1975;6:v-199. [published Online First: 1975/01/01]
20. 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 [published Online First: 1997/10/27]
21. 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 [published Online First: 2012/05/04]
22. 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 [published Online First: 2019/08/07]
23. 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 [published Online First: 2021/03/11]
24. 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 [published Online First: 2021/09/11]
25. 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 [published Online First: 2017/06/21]
26. 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 [published Online First: 2017/09/08]
27. 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 [published Online First: 2012/08/02]
28. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney International* 2007;71(6):491-95. doi: 10.1038/sj.ki.5002118
29. 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 [published Online First: 2019/03/31]
30. Smith EMD, Aggarwal A, Ainsworth J, et al. Towards development of treat to target (T2T) in childhood-onset systemic lupus erythematosus: PReS-endorsed overarching principles and points-to-consider from an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82(6):788-98. doi: 10.1136/ard-2022-223328
31. Smith EMD, Aggarwal A, Ainsworth J, et al. Defining remission in childhood-onset lupus: PReS-endorsed consensus definitions by an international task force. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2024;263:110214. doi: 10.1016/j.clim.2024.110214 [published Online First: 20240409]
32. Smith EMD, Aggarwal A, Ainsworth J, et al. PReS-endorsed international childhood lupus T2T task force definition of childhood lupus low disease activity state (cLLDAS). *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2023;250:109296. doi: 10.1016/j.clim.2023.109296 [published Online First: 20230317]
33. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
34. 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 [published Online First: 2011/11/23]

35. 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 [published Online First: 2015/02/05]
36. 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 [published Online First: 2018/11/19]
37. 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 [published Online First: 2013/10/08]
38. 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 [published Online First: 2016/10/18]
39. 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 [published Online First: 2016/03/20]
40. 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 [published Online First: 2008/02/02]
41. 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 [published Online First: 2016/03/14]
42. 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 [published Online First: 2014/01/09]
43. 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 [published Online First: 2018/07/13]
44. Stewart J. Benlysta FDA Approval History drugs.com; 2024 [Available from: <https://www.drugs.com/history/benlysta.html>].
45. 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 [published Online First: 2003/03/27]
46. 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 [published Online First: 2017/06/13]
47. Shaw KS, Rajeh A, Le T, et al. Anifrolumab for Adolescent Discoid Lupus Erythematosus. *JAMA Netw Open* 2023;6(10):e2338200. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.38200 [published Online First: 2023/10/02]
48. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(10):1637-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211001 [published Online First: 2017/05/04]
49. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78(10):1296-304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213