

Toczeń rumieniowaty układowy

Systemic lupus erythematosus

Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wstęp

Na początku 2012 r., pod patronatem ówczesnego konsultanta krajowego prof. Witolda Tlustochowicza, w czasopiśmie *Reumatologia* zostały opublikowane zalecenia postępowania w wybranych chorobach reumatycznych, w tym w toczniu rumieniowatym układowym (TRU) [1]. Od czasu przygotowania tego opracowania zaktualizowano w 2012 r. kryteria klasyfikacyjne TRU [2] oraz opublikowano rekomendacje w zakresie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w toczniowym zapaleniu nerek (TZN) [3, 4]. W ostatnich kilku latach opracowano również rekomendacje dotyczące ogólnych zasad leczenia i monitorowania chorych na TRU [5–8], leczenia neuropsychiatrycznej postaci TRU [9], rekomendacje dotyczące leczenia glikokortykosteroidami (GKS) w chorobach autoimmunizacyjnych [10, 11] oraz ostatnio zasady leczenia ukierunkowanego na cel (*treat-to-target* – T2T) w TRU [12, 13]. Niniejsze uaktualnione opracowanie przygotowano na podstawie dostępnych obecnie obowiązujących wytycznych międzynarodowych, z uwzględnieniem polskich realiów.

Definicja choroby

Toczeń rumieniowaty układowy jest przewlekłą zapalną chorobą autoimmunizacyjną o wieloczynnikowej etiologii oraz różnorodnych objawach klinicznych zależnych od jednoczesnego zajęcia wielu tkanek i narządów. Najczęściej choroba manifestuje się objawami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, skórno-śluzówkowym, nerkowymi oraz cytopeniami.

Najcięższe postaci choroby przebiegają z zajęciem układu nerwowego, nerek, układu sercowo-naczyniowego, płuc. Charakterystyczna dla TRU jest obecność autoprzeciwciał. Obraz kliniczny choroby może być bardzo zróżnicowany – od stosunkowo łagodnie przebie-

gającego schorzenia po bezpośrednio zagrażającą życiu poważną chorobę. W przebiegu TRU występują okresy zaostrzeń i wieloletnie okresy remisji [14].

Kryteria klasyfikacyjne i diagnostyczne tocznia rumieniowatego układowego

Kryteria klasyfikacyjne są przydatne do zdefiniowania homogennej grupy chorych do obserwacji, natomiast kryteria diagnostyczne służą postawieniu diagnozy klinicznej.

W codziennej praktyce klinicznej często używa się kryteriów klasyfikacyjnych jako referencyjnych, a więc nie takich, które muszą być koniecznie spełnione, aby rozpoznać i leczyć chorego na toczeń. Obecnie przy diagnozowaniu TRU pod uwagę brane są kryteria z 1997 oraz 2012 r. [2, 15]. Za pewnym rozpoznaniem przemawia spełnienie co najmniej czterech kryteriów, przy czym kryteria mogą być spełnione w czasie badania i/lub w wywiadzie. Nie rozpoznaje się TRU, jeżeli chory nie spełnia żadnego z kryteriów immunologicznych (tab. I) [15].

W 2012 r. opublikowano nowe kryteria klasyfikacyjne TRU [2], opracowane przez grupę SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*). Powoli wchodzi one do praktyki klinicznej. Obejmują 11 kryteriów klinicznych i 6 kryteriów immunologicznych. Ich opracowanie ma na celu poprawienie klinicznej rozpoznawalności TRU oraz uwzględnienie w kryteriach nowej wiedzy na temat immunologii tocznia (tab. II).

Chorego można zakwalifikować jako chorującego na TRU w przypadku, gdy spełnia przynajmniej 4 z klinicznych i immunologicznych kryteriów grupy SLICC, w tym przynajmniej 1 kryterium kliniczne i 1 immunologiczne lub choroba może być rozpoznana, gdy chory ma potwierdzone biopsją rozpoznanie TZN i stwierdzono u niego obecność przeciwciał ANA lub anty-dsDNA [2].

Adres do korespondencji:

Maria Majdan, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki łącznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 724 45 15, e-mail: maria.majdan@gmail.com

Podstawowe badania diagnostyczne konieczne do ustalenia rozpoznania oraz monitorowania przebiegu choroby

Rozpoznanie jest ustalane na podstawie oceny klinicznej chorego oraz wyników badań dodatkowych (laboratoryjnych i obrazowych). W tabeli III zestawiono badania konieczne do wykonania przy rozpoznaniu choroby [3–6].

Badania diagnostyczne konieczne do wykonania w szczególnych sytuacjach klinicznych u chorych na TRU (infekcje, choroby współwystępujące)

U chorych na TRU wskazane jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), gruźlicy, ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i cytomegalowirusem (CMV), szczególnie przed rozpoczęciem przewlekłej terapii GKS i leczeniem immunosupresyjnym.

Wskazana jest okresowa ocena ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych na podstawie oznaczeń w surowicy stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL cholesterolu, triglicerydów, glukozy oraz okresowego pomiaru ciśnienia tętniczego i oznaczenia wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI).

Profilaktyczne badania w kierunku osteoporozy powinny być wykonywane u kobiet w wieku pomenopauzalnym i przyjmujących przewlekle GKS [5, 6].

Algorytm postępowania terapeutycznego

Leczenie choroby zależy od jej postaci klinicznej, aktywności, stopnia zajęcia narządów wewnętrznych, schorzeń towarzyszących, występujących powikłań polekowych. Ma na celu właściwe kontrolowanie aktywności zapalnej w celu zapobieżenia trwałym uszkodzeniom narządowym. Istotne jest także minimalizowanie działań niepożądanych leków i ryzyka wtórnych infekcji [3–5, 7, 8, 10, 11, 14].

W terapii TRU stosowane są różne grupy leków – zależnie od aktywności choroby. Zasady strategii terapeutycznych w leczeniu TRU przedstawiono w postaci algorytmu (ryc. 1.) [7, 8, 12, 16].

Pierwszy etap

Przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia proponowanego dla danej osoby należy właściwie określić (przy użyciu wielu narzędzi diagnostycznych):

- postać choroby,
- stopień zajęcia i trwałego uszkodzenia narządów wewnętrznych,

Tabela I. Kryteria klasyfikacyjne rozpoznania toczenia rumieniowatego układowego z 1997 r. [wg 15]

Lp.	Kryteria klasyfikacyjne
1.	Rumień na twarzy
2.	Rumień krążkowy
3.	Nadwrażliwość na światło
4.	Owrodzenia w jamie ustnej
5.	Zapalenie stawów
6.	Zapalenie opłucnej lub osierdzia
7.	Zmiany w nerkach: <ul style="list-style-type: none"> • utrzymujący się białkomocz > 0,5 g/dobę lub na > 3+ • obecność komórkowych wateczków w moczu
8.	Zmiany w układzie nerwowym: <ul style="list-style-type: none"> • napady drgawkowe • zaburzenia psychiczne • (po wyłączeniu przyczyn polekowych, metabolicznych)
9.	Zaburzenia hematologiczne: <ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość hemolityczna z retikulocytozą • leukopenia < 4000/mm³ stwierdzana co najmniej 2-krotnie • limfopenia < 1500/mm³ stwierdzana co najmniej 2-krotnie • małopłytkowość < 100 000 mm³
10.	Zaburzenia immunologiczne: <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowe miano przeciwciał reagujących z natywnym DNA • obecność przeciwciał reagujących z antygenem jądrowym Sm • obecność przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdzana na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> – przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM lub IgG – antykoagulantu toczniowego wykrytego standardową metodą – fałszywie dodatniego wyniku testu kitowego, utrzymującego się co najmniej 6 miesięcy
11.	Nieprawidłowe miano przeciwciał przeciwjądrowych

- ryzyko utraty funkcji narządów,
- ryzyko bezpośredniego zagrożenia życia chorego.

Aktywność choroby jest oceniana przy użyciu różnych skal oceny aktywności choroby. W polskich warunkach najczęściej w tym celu stosuje się skalę SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Diseases Activity Index*).

Drugi etap

Po pełnej analizie diagnostycznej uzyskuje się odpowiedź, czy mamy do czynienia z postacią TRU o przebiegu zagrażającym życiu bądź czynności narządów. W przypadku odpowiedzi negatywnej – przeważnie występują wtedy tylko niecharakterystyczne dolegliwości ze strony układu stawowo-mięśniowego, zmiany skór-

Tabela II. Nowe kryteria klasyfikacyjne toczenia rumieniowatego układowego wg grupy SLICC [2]

Lp.	Kryteria kliniczne	Kryteria immunologiczne
1.	Ostry toczeń skórny	ANA powyżej wartości referencyjnych
2.	Przewlekły toczeń skórny	anty-dsDNA
3.	Owrodzenia w jamie ustnej lub w nosie	anty-Sm
4.	Łysienie bez tworzenia blizn	przeciwciała antyfosfolipidowe: LA, średnie lub wysokie miano przeciwciał antykardiolipinowych (IgA, IgG lub IgM), obecność przeciwciał przeciw β 2-glikoproteinie (IgA, IgG, IgM)
5.	Zapalenie błony maziowej obejmujące 2 lub więcej stawów	obniżone miano układu dopełniacza: niskie składowe C3, C4, CH50
6.	Zapalenie błon surowiczych	dodatni test Coombsa przy braku niedokrwistości hemolitycznej
7.	Zajęcie nerek	
8.	Zmiany neurologiczne	
9.	Niedokrwistość hemolityczna	
10.	Leukopenia ($< 4000/mm^3$) lub limfopenia ($< 1000/mm^3$)	
11.	Trombocytopenia ($< 100\ 000/mm^3$) przynajmniej raz	

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe (anti-nuclear antibodies); LA – antykoagulant toczeniowy (lupus anticoagulant)

ne, objawy ogólne, takie jak brak sił, niepokój, szybkie męczenie się – prowadzi się terapię konserwatywną, czyli stosuje się leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunomodulujące, w tym przede wszystkim antymalaryczne: chlorochinę (CQ) i hydroksychlorochinę (HCQ), dehydroepiandrosteron (DHEA), leki blokujące prolaktynę, miejscowo na skórę maści zawierające GKS oraz kremy przeciwstłoneczne. Jeżeli taka terapia jest wystarczająca do łagodzenia objawów i utrzymania odpowiedniej jakości życia, to przestaje się na niej. Jeżeli jakość życia przy wymienionych dolegliwościach jest niewystarczająca, można okresowo stosować małe dawki doustnych GKS (prednizon lub odpowiednik w dawce $< 7,5$ mg/dobę) [5, 7, 8, 11, 12, 14, 15].

Odpowiedź twierdząca na pytanie, czy mamy do czynienia z aktywną zagrażającą życiu lub funkcji narządów postacią choroby, zobowiązuje do zastosowania leczenia indukującego remisję choroby. Należy też określić, czy zagrożenie funkcji narządów wynika z autoimmunizacyjnego stanu zapalnego, czy też może z procesu zakrzepowego związanego z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym. W pierwszym przypadku rozpoczyna się intensywną immunosupresję, w drugim podstawą terapii jest systemowa antykoagulacja uzupełniana łagodniejszą immunosupresją.

Leczenie nasilonego autoimmunizacyjnego procesu zapalnego zazwyczaj zaczyna się od pulsacyjnych dawek metyloprednizolonu, podawanych dożylnie zwykle po 1000 mg przez 3 kolejne dni. W niektórych schematach proponuje się mniejszą dawkę – 500 mg dożylnie przez 3 kolejne dni. Leczenie jest kontynuowane za pomocą średnich dawek GKS doustnie ($> 7,5$ mg, ale ≤ 30 mg

ekwiwalentu prednizonu/dobę) [10, 11]. Jeżeli odpowiedź na leczenie jest adekwatna, a działania niepożądane z nim związane są do zaakceptowania, można powtórzyć dawki pulsacyjne metyloprednizolonu po miesiącu (np. u chorych z zajęciem nerek w przypadku stabilizacji filtracji kłębuszkowej, obniżenia białkomoczu) i stopniowo obniżać dawkę doustnych GKS do dawki podtrzymującej (prednizon lub odpowiednik $< 7,5$ mg/dobę).

W schemacie Euro-Lupus (leczenie aktywnego TZN) w uzupełnieniu stosowania cyklofosfamidu proponuje się podawanie GKS wg następującego schematu: metyloprednizon przez 3 dni 750 mg dożylnie, następnie prednizon 0,5 mg/kg m.c. na dobę. Dawkę zmniejsza się po miesiącu o 2,5 mg co 2 tygodnie, do dawki 5–7,5 mg/dobę w 6. miesiącu terapii.

Przed rozpoczęciem leczenia GKS należy przedyskutować z chorym problem działań niepożądanych, poinformować go o przebiegu leczenia. Dawka początkowa, zmniejszanie dawki oraz dawkowanie przewlekłe zależą od postaci i aktywności TRU, czynników ryzyka szybkiego i trwałego uszkodzenia narządów, a także indywidualnej odpowiedzi chorego na leczenie [10, 11].

Dawkowanie GKS w leczeniu długoterminowym

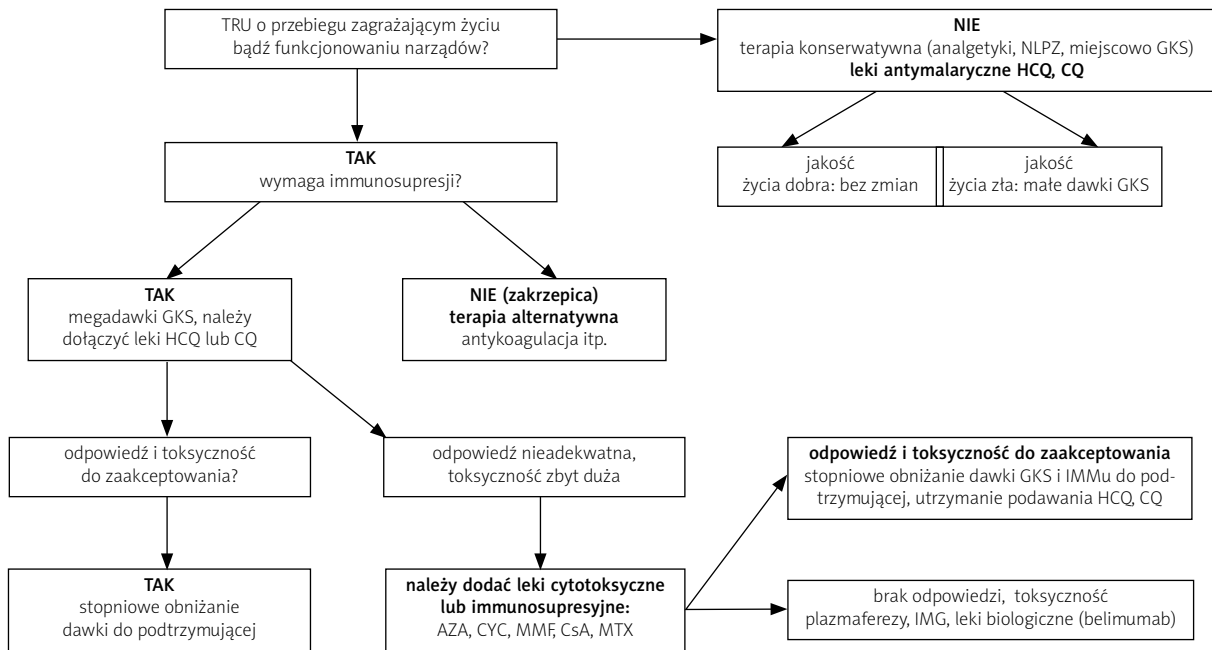
W przypadku prowadzenia leczenia długoterminowego [10–12] należy:

- regularnie weryfikować celowość kontynuowania terapii,
- redukować dawki GKS do minimum,
- podejmować próbę redukcji dawki GKS, a nawet odstawienia leku w przypadku małej aktywności choro-

Tabela III. Podstawowe badania diagnostyczne konieczne do ustalenia rozpoznania oraz monitorowania przebiegu tocznia rumieniowatego układowego (opracowanie własne)

<p>1. Badania do wykonania przy rozpoznaniu choroby:</p> <p>a. Badania laboratoryjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> – morfologia krwi – OB – CRP – stężenie kreatyniny i/lub eGFR – analiza moczu, białkomocz dobowy – aktywność aminotransferaz – układ krzepnięcia – oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), anty-dsDNA, anty-Ro, anty-La, anty-RNP, anty-Sm, antyfosfolipidowych <p><i>Przydatne w ustaleniu rozpoznania choroby jest wykonanie proteinogramu oraz oznaczenie składowych układu dopełniacza C3 i C4</i></p> <p>b. Badania obrazowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zdjęcie klatki piersiowej – elektrokardiogram – echokardiografia <p><i>Przydatne w ustaleniu rozpoznania jest wykonanie badania ultrasonograficznego jamy brzusznej</i></p>
<p>2. Badania diagnostyczne konieczne do wykonania w przypadku rozpoznania określonych postaci klinicznych tocznia rumieniowatego układowego:</p> <p>a. W zajęciu układu ruchu:</p> <ul style="list-style-type: none"> – czynnik reumatoidalny – ACPA – badanie RTG zajętych stawów <p><i>Przydatne w diagnostyce różnicowej typu zapalenia stawów: badanie płynu stawowego, badanie USG stawów</i></p> <p>b. W zajęciu skóry, błon śluzowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ocena dermatologiczna aktywności i stopnia uszkodzenia (CLASI) – ocena laryngologiczna <p>c. W zajęciu układu sercowo-naczyniowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> – EKG, echokardiogram <p>d. W zajęciu układu moczowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> – stężenie kreatyniny i/lub eGFR – powtarzane analizy i posiewy moczu – białkomocz dobowy – ocena wielkości nerek w USG – biopsja nerki – w przypadku zespołu nerczykowego, zespołu nefrytycznego, szybko rozwijającej się niewydolności nerek o niejasnej etiologii, w celu potwierdzenia diagnozy, oceny aktywności i przewlekłości zmian <p>e. W zajęciu układu nerwowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> – badanie neurologiczne – badanie psychiatryczne – badanie psychologiczne – w przypadku wskazań: EEG, CT głowy, MRI głowy, MRI kręgosłupa, EMG <p>f. W zajęciu układu oddechowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> – RTG klatki piersiowej – w przypadku wskazań: HRCT klatki piersiowej, scyntygrafia płuc, testy czynnościowe płuc, badanie płynu opłucnowego, test z Quantiferonem <p>g. W towarzyszącym wtórnym zespole antyfosfolipidowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> – jak w zaleceniach dotyczących tego zespołu

ACPA – przeciwciała przeciwko białkom cytrulinowym (anticitrillinated protein antibodies); CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein); CT – tomografia komputerowa (computed tomography); EEG – elektroencefalografia; eGFR – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate); EMG – elektromiografia; HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (high-resolution computed tomography); MRI – rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging); RTG – rentgenografia



AZA – azatiopryna; CQ – chlorochina; CsA – cyklosporyna A; CYC – cyklofosfamid; GKS – glikokortykosteroidy; HCQ – hydroksychlorochina; IMG – immunoglobuliny dożylnie; IMM u – immunosupresja; MMF – mykofenolan mofetylu; MTX – metotreksat

Ryc. 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w TRU, modyfikacja wg Hahn [16].

by bądź osiągnięcia stanu trwałej remisji oraz zastępować je lekami antymalarycznymi (HCQ, CQ).

Przewlekła monoterapia prednizonem jest dopuszczalna, gdy dawka dobową nie jest wyższa niż 10 mg, w przeciwnym razie należy dołączyć immunosupresję. W przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na GKS lub zbyt wielu działań niepożądanych dodaje się leki cytotoksyczne lub immunosupresyjne [cyklofosfamid, azatioprynę (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę, metotreksat]. W praktyce klinicznej zwykle dołącza się immunosupresję jako kontynuację leczenia megadawkami pulsacyjnymi GKS lub jednocześnie ze stosowanymi GKS [w bardzo dużych dawkach w aktywnym zajęciu nerek, ale także ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niedokrwistości z dodatnim odczynem Coombsa, ciężkich cytopenii, w ciężkim stanie ogólnym] [7, 8, 10, 11]. Terapia cyklofosfamidem jest zarezerwowana dla najcięższych postaci choroby, szczególnie w zajęciu nerek (postacie rozplamowe TZN III i IV klasy wg Światowej Organizacji Zdrowia) lub OUN [3, 4, 9].

Coraz częściej leczenie cyklofosfamidem jest zastępowane przez stosowanie MMF. Szczególnie celowe wydaje się zastosowanie MMF w indukcji remisji TZN u młodych kobiet planujących w przyszłości macierzyństwo z uwagi na ryzyko uszkodzenia gonad w trakcie terapii cyklofosfamidem. Do podtrzymywania remisji stosuje się AZA, MMF, cyklosporynę A oraz czasami metotreksat. Zaleca się przewlekłe leczenie HCQ lub

CQ w zapobieganiu nawrotom choroby. Inne leki immunosupresyjne stosowane w zaostrzeniach TRU to metotreksat (stosowany w dawkach do 25 mg/tydzień), szczególnie chętnie w postaciach choroby przebiegającej z zajęciem stawów i skóry; cyklosporyna A (w dawce do 3 mg/kg m.c. na dobę) dołączana do GKS u chorych z cytopeniami wynikającymi z aktywności choroby oraz w niektórych postaciach TZN. Po uzyskaniu pozytywnej odpowiedzi i małej aktywności choroby lub remisji stopniowo redukuje się dawki GKS (np. prednizon – stosowany w zaostrzeniu w dawce 0,5–1 mg/kg m.c. na dobę, obniżany po miesiącu o 2,5 mg co 2 tygodnie, do dawki 5–7,5 mg/dobę w 6. miesiącu terapii) i leków immunosupresyjnych i przechodzi do podawania dawki podtrzymującej leku.

W przypadku utrzymywania się remisji narządowych objawów klinicznych tocznia odstawianie leków immunosupresyjnych oraz GKS powinno być bardzo zindywidualizowane.

Przy dużym ryzyku nawrotów choroby przeważnie kontynuuje się minimalne dawki utrzymujące remisję – indywidualnie utrzymywane dla poszczególnych chorych.

W przypadku zaostrzenia objawów chorobowych powinno się stosować schematy zalecane do indukcji remisji w poszczególnych postaciach tocznia. W przypadku toczniowego zapalenia nerek można wrócić ponownie do schematu Euro-Lupus, w którym sumarycznie w ciągu 3 miesięcy podaje się 3 g cyklofosfamidu. Można też

próbować uzyskać remisję, podając ponownie pełne dawki MMF oraz GKS w dawkach pulsacyjnych.

W umiarkowanych zaostrzeniach postaci hematologicznych, stawowych, skórnych tocznia można małe dawki GKS (prednizon lub odpowiednik < 7,5 mg/dobę) przejściowo zamienić na dawki średnie (> 7,5 mg, ale ≤ 30 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę) stosowane od 2 do 4 tygodni, a następnie zmniejszać dawki przez 2–6 miesięcy o 2,5 mg co 2 tygodnie, do dawki 5–7,5 mg/dobę w 6. miesiącu terapii [10–13].

Toczniove zapalenie nerek – rekomendacje postępowania wg ACR i EULAR

W 2012 r. zostały opublikowane przez ACR i EULAR aktualne rekomendacje postępowania w TZN [3, 4]. Dokładnie określają one schematy leczenia w poszczególnych klasach TZN oraz okresy stosowania poszczególnych leków. W rekomendacjach podane są zalecenia dotyczące monitorowania chorych na TZN oraz leczenia ciężarnych chorych na TZN. Do indukcji remisji w III i IV klasie histopatologicznych zmian w nerkach w obydwu rekomendacjach proponowany jest cyklofosfamid (CYC) lub MMF z dużymi dawkami GKS. W podtrzymywaniu remisji zalecane jest stosowanie MMF, AZA, GKS w małych dawkach oraz przewlekłe stosowanie HCQ [3, 4].

Nowe rekomendacje ACR [3] podają definicję TZN zgodną z kryteriami klasyfikacyjnymi z 2012 r. [2]. Toczniove zapalenie nerek jest definiowane jako stan, w którym występują kliniczne i laboratoryjne objawy, zawarte w kryteriach:

- trwałe białkomocz > 0,5 g/dobę lub większy niż 3+ i/lub
- wateczki komórkowe zawierające erytrocyty, hemoglobinę, wateczki ziarniste,
- współczynnik białka do kreatyniny w moczu > 0,5,
- aktywny osad moczu: > 5 WBC/hpf, > 5 RBC/hpf.

Najlepiej kłębuszkowe zapalenie nerek z obecnością kompleksów immunologicznych potwierdzić biopsyjnie.

Rekomendacje EULAR [4] podają wskazania do wykonania biopsji nerki w przypadku podejrzenia TZN: wskazaniem do biopsji jest każdy objaw zajęcia nerek, a przede wszystkim utrzymujący się białkomocz ≥ 0,5 g/dobę; obecność krwinkomoczu kłębuszkowego oraz wateczków ziarnistych. Ocena histopatologiczna powinna być przeprowadzona zgodnie z wytycznymi z 2003 r. [17]. Wskazania do immunosupresji powinny być ustalone na podstawie wyniku biopsji nerki. Leczenie immunosupresyjne jest zalecane w klasie III i IV TZN oraz w klasie V TZN, jeżeli białkomocz przekracza 1 g/dobę po skutecznym leczeniu inhibitorami konwertazy (ACEI).

Celem leczenia TZN jest osiągnięcie remisji, długotrwałe utrzymanie stabilnej funkcji nerek oraz zapobieganie nawrotom i działaniom niepożądanym leków.

Rekomendacje EULAR [4] podają definicję remisji w TZN. Za całkowitą remisję można uznać stan, gdy stwierdza się prawidłowe lub prawie prawidłowe przesączanie kłębuszkowe (*glomerular filtration rate* – GFR; ~10%), jeżeli poprzednio było ono nieprawidłowe, oraz białkomocz < 500 mg/dobę. O częściowej remisji mówi się, gdy GFR jest prawidłowe lub prawie prawidłowe oraz występuje obniżenie białkomoczu ≥ 50% w porównaniu z wyjściowym, ale ≤ 1,5 g/dobę (wartości subnefrotyczne).

Remisja powinna być osiągnięta w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, ale nie później niż w ciągu 12 miesięcy. Za brak odpowiedzi na leczenie uznaje się stan, gdy występuje pogorszenie funkcji nerek i redukcja białkomoczu bez osiągnięcia kryteriów częściowej remisji oraz utrzymuje się aktywny osad moczu.

W zaleceniach EULAR [4] w leczeniu indukującym remisję (w klasie III i IV ± V) zalecany jest kwas mykofenolowy (MPA) lub MMF: 3 g/dobę przez 6 miesięcy lub w niskiej dawce cyklofosfamid dożylnie (LD CYC) (3 g przez 3 miesiące) w połączeniu z GKS.

W przypadku złych czynników prognostycznych może być zastosowany CYC 0,75–1,0 g dożylnie co miesiąc przez 6 miesięcy plus GKS w celu zwiększenia skuteczności: 3 pulsy metyloprednizolonu 500–750 mg, a następnie doustnie 0,5 mg/kg m.c. przez 4 tygodnie z redukcją do ≤ 10 mg/dobę w ciągu 4–6 miesięcy. W klasie V z zespołem nerczycowym zalecany jest MPA/MMF 3 g/dobę plus GKS doustnie w początkowej dawce 0,5 mg/kg m.c., stopniowo redukowanej.

Chorym na TZN, którzy nie odpowiadają na leczenie prowadzone w podstawowych schematach indukujących remisję, zaleca się podawanie cyklosporyny A, takrolimusu oraz w wybranych przypadkach rytuksymabu. Azatiopryna [2 mg/kg m.c. na dobę jest alternatywą dla MPA (MMF) lub CYC u niektórych chorych z łagodnym przebiegiem choroby bez czynników ryzyka].

Leczenie podtrzymujące obejmuje stosowanie: MPA/MMF (2 g/dobę) lub AZA (2 mg/kg m.c. na dobę) przynajmniej przez 3 lata w połączeniu z GKS w dawce 5–7,5 mg/dobę lub bez GKS. Zaleca się stopniowe odstawianie leków – najpierw należy odstawić GKS.

Chorzy, którzy uzyskali poprawę po MPA/MMF, powinni kontynuować stosowanie tego leku w podtrzymywaniu remisji w mniejszej dawce (do 2 g/dobę), chyba że planowana jest ciąża – wtedy lek można zamienić na AZA. W V klasie zmian histopatologicznych mogą być stosowane inhibitory kalcyneuryny.

U wszystkich chorych na TZN jako leczenie bazowe zaleca się podawanie HCQ – zarówno w okresie za-

ostrzenia choroby, jak i w okresie leczenia podtrzymującego remisję.

W odpornej na indukcję remisji chorobie (brak remisji w ciągu 6 miesięcy stosowania leków zgodnie z rekomendacjami) MPA/MMF należy zamienić na CYC, CYC na MMF lub rytuksymab.

Jako terapię uzupełniającą w TZN zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub sartanów, HCQ, uzupełnianie wapnia oraz witaminy D. W TZN z zespołem nerczycowym oraz obecnymi przeciwciałami antyfosfolipidowymi (aPL) należy stosować przewlekłą antykoagulację.

Zalecenia dotyczące monitorowania chorych na toczniowe zapalenie nerek

W aktywnym TZN należy w czasie wizyt regularnie oznaczać: morfologię, stężenie kreatyniny oraz białka całkowitego i albumin w surowicy, GFR, składowe C3 i C4 układu dopełniacza, anty-dsDNA, okresowo aPL, lipidogram, białkomocz, osad moczu.

Wizyty powinny się odbywać co 2–4 tygodnie przez pierwsze 2–4 miesiące po rozpoznaniu TZN i po zaostreniu TZN, a następnie rzadziej – co 6 miesięcy.

Monitorowanie aktywności nerkowej i pozanerkowej chorych, którzy mieli rozpoznane TZN, powinno być prowadzone do końca życia co 3–6 miesięcy. Powtarzane biopsje należy wykonać w wybranych przypadkach.

Leczenie nerkozastępcze chorych na toczniowe zapalenie nerek

U chorych na TZN w okresie zaawansowanej niewydolności nerek mogą być stosowane wszystkie formy leczenia nerkozastępczego. Należy pamiętać, że istnieje zwiększone ryzyko infekcji w dializach otrzewnowych u chorych poddanych immunosupresji oraz zakrzepicy w obecności aPL. Chory na TZN może być kwalifikowany do transplantacji nerki wówczas, gdy nie stwierdza się aktywności TZN oraz 3–6 miesięcy od zaostrenia. Konieczne jest sprawdzenie obecności aPL, ponieważ istnieje ryzyko zakrzepicy graftu.

Zalecenia ACR i EULAR dotyczące leczenia TZN uwzględniają problemy związane z leczeniem choroby nerek w czasie ciąży u chorych na TRU [3, 4]. Zalecenia EULAR podkreślają, że ciąża może być planowana w stabilnym okresie choroby, przy białkomoczu < 500 mg/dobę w ostatnich 6 miesiącach choroby oraz z GFR > 50 ml/min. Przy stabilnej chorobie nerek należy kontynuować dotychczasowe leczenie akceptowane w ciąży (HCQ, prednizon oraz AZA). Mykofenolan mofetylu i CYC nie powinny być stosowane na 3 miesiące przed ciążą, a leki biologiczne powinny być odstawione przynajmniej 4 miesiące przed ciążą. Kwas acetylosalicylowy w ma-

łych dawkach jest zalecany w zapobieganiu stanowi przedzucawkowemu. Chorzy z zespołem nerczycowym powinni mieć stosowaną antykoagulację. Podkreślono, że każde zmniejszenie stężenia składowych C3 i C4 układu dopełniacza jest istotne klinicznie. W opornych przypadkach TZN w ciąży mogą być stosowane inhibitory kalcyneuryny, dożylnie immunoglobuliny, immunoabsorpcja oraz plazmaferezy [4].

U chorych z TZN w wywiadzie, u których aktualnie nie stwierdza się jakichkolwiek objawów chorobowych, nie zaleca się leczenia profilaktycznego. Przy niskiej aktywności TZN wskazane jest kontynuowanie stosowania HCQ w dawce 200–400 mg/dobę. W klinicznie aktywnym TZN zaleca się stosowanie GKS (prednizon w dawkach wymaganych do hamowania aktywności). W przypadku konieczności zmniejszenia dawek GKS lub w celu kontroli TZN zaleca się AZA (nie należy przekraczać dawki 2 mg/kg m.c. na dobę). Zalecenia ACR wskazują na konieczność monitorowania ciężarnej z aktywnym TZN – comiesięczne wizyty z pomiarem ciśnienia, wykonywaniem analizy moczu, określaniem stosunku białka do kreatyniny w moczu, oznaczeniami we krwi stężenia kreatyniny, składowych C3 i C4 układu dopełniacza oraz miana anty-dsDNA. U ciężarnej bez objawów aktywnej choroby nerek, za to z przebyłym TZN, oznaczenia te należy wykonywać co 3 miesiące, przy czym pomiar RR i analiza moczu powinny być wykonywane co miesiąc [3].

W przypadku TZN u dzieci zaleca się postępowanie terapeutyczne i monitorowanie aktywności choroby w taki sam sposób, jak u dorosłych. Należy uwzględnić fakt, że u dzieci przebieg TZN jest cięższy i TZN często występuje od początku choroby [4].

Toczeń rumieniowaty układowy przewlekłe aktywny

U części chorych na toczeń mimo zastosowania dostępnego leczenia nigdy nie udaje się uzyskać pełnej remisji objawów narządowych. W tej grupie stosuje się przewlekłe leki antymalaryczne (CQ, HCQ), możliwie małe dawki GKS oraz leki immunosupresyjne, takie jak: AZA, MMF, metotreksat z dodatkiem GKS lub bez GKS.

Przy braku adekwatnej odpowiedzi lub zbyt dużej liczbie działań niepożądanych leczenia w najcięższych stanach klinicznych stosuje się intensywne terapie indukujące remisję, do których należy podawanie dożylnie immunoglobuliny, wykonywanie plazmaferez, podawanie leków biologicznych.

Dożylnie podawane immunoglobuliny mogą być skuteczne w różnych postaciach tocznia o najcięższym przebiegu. Pomagają w opanowaniu objawów chorobowych w przypadku ciężkich cytopenii (niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, leukopenia, nabyte inhibitory

czynnika VIII, mielofibroza), w zajęciu OUN w przebiegu choroby, w bardzo aktywnych, opornych na leczenie postaciach TZN. Immunoglobuliny podawane są dożylnie w dawce 400 mg/kg m.c. na dobę przez 3–5 kolejnych dni. Plazmaferezy mogą być zastosowane u wybranych chorych z najcięższymi postaciami choroby z zagrożeniem życia w celu poprawy skuteczności standardowego leczenia (pulsacyjne dawki GKS i cyklofosfamid). Zaleca się wykonywanie zabiegów 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Nie ma jednoznacznych opinii na temat skuteczności w długoterminowym rokowaniu.

W 2011 r. w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej (w Polsce) został zarejestrowany pierwszy lek biologiczny do leczenia toczenia: belimumab – inhibitor BlyS (*B lymphocyte stimulator*). Lek jest zarejestrowany do leczenia aktywnych, seropozytywnych postaci TRU (z wysokim mianem anty-dsDNA oraz małym stężeniem składowej C3 układu dopełniacza). Stosowanie tego leku prowadzi do istotnego zmniejszenia aktywności choroby mierzonej skalą SLEDAI, czyli może łagodzić przebieg różnych narządowych postaci TRU. Terapia belimumabem pozwala na zmniejszenie dawki stosowanych przewlekłe GKS [7, 8].

Lek jest podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c. w postaci wlewu trwającego około godziny. Początkowo trzy dawki podaje się co 2 tygodnie, a kolejne co 4 tygodnie. Lek jest dodawany do standardowej terapii prowadzonej u pacjenta.

W niektórych szczególnych stanach klinicznych (bezpośrednio zagrażających życiu) intensywne terapie indukujące remisję powinny być wdrożone bardzo szybko. Do takich stanów należą: katastroficzny zespół antyfosfolipidowy (CAPS), ciężka trombocytopenia, zajęcie nerek z szybko postępującą utratą ich funkcji, ciężka niedokrwistość hemolityczna, ciężkie zajęcie OUN w przebiegu choroby.

Cięża u chorych na toczeń rumieniowaty układowy

Chore na toczeń powinny planować ciążę w okresie remisji choroby, która utrzymuje się przynajmniej 3 miesiące. Przed planowaniem ciąży należy odstawić leki potencjalnie toksyczne dla płodu, a remisję utrzymywać najmniejszą możliwą dawką leku dotychczas stosowanego, który jest bezpieczny w ciąży. U chorych na TRU z przeciwciałami anti-Ro i anti-La, które mogą przechodzić przez łożysko, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju toczenia noworodkowego ze zmianami skórnyymi, cytopeniami oraz u niektórych noworodków wrodzonego bloku serca. U chorych na TRU z przeciwciałami anti-Ro i anti-La zaleca się monitorowanie serca płodu w czasie ciąży pod kątem wystąpienia tego powikłania.

Blok serca rozwija się zwykle między 18. a 24. tygodniem ciąży. Pochodne fluorowe GKS (deksametazon i betametazon) powinny być stosowane w przypadku świadomego leczenia płodu. W wybranych przypadkach można zapobiec rozwojowi choroby serca u płodu przez wczesne leczenie deksametazonem.

Toczniowe zapalenie nerek i wtórny zespół antyfosfolipidowy stanowią czynnik ryzyka wystąpienia powikłań nadciśnieniowych i stanu przedzrzucawkowego. Chore na te postacie choroby w czasie ciąży wymagają rygorystycznej kontroli ciśnienia oraz monitorowania pracy nerek. W leczeniu immunosupresyjnym w czasie ciąży stosunkowo bezpiecznie można podawać prednizon (należy unikać pochodnych fluorowych przechodzących przez łożysko), AZA, HCQ, cyklosporynę A (ryzyko nadciśnienia). Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych u ciężarnych chorych na TRU zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych w ciąży.

W profilaktyce pierwotnej powikłań zakrzepowych i niepowodzeń ciążowych zaleca się przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach. Przy współistnieniu wtórnego zespołu antyfosfolipidowego w okresie ciąży powinna być stosowana heparyna niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa oraz kwas acetylosalicylowy w małych dawkach (zob. rekomendacje w zespole antyfosfolipidowym). Polskie rekomendacje dotyczące postępowania w okresie prokreacji zostały opracowane dla chorych na układowe choroby tkanki łącznej przez wielodyscyplinarny zespół przy Polskim Towarzystwie Reumatologicznym. Obejmują one zalecenia postępowania dla chorych na TRU dotyczące problemów związanych z prokreacją [18].

Leczenie ukierunkowane na cel w toczeniu rumieniowatym układowym

W ogólnych zasadach leczenia ukierunkowanego na cel (T2T) [12, 13] wyraźnie podkreślono, że w wieloletnim leczeniu chorego na TRU konieczna jest współpraca wielodyscyplinarna oraz że w celu poprawienia rokowania w przypadku tego schorzenia należy zapewnić choremu regularną możliwość kontroli aktywności choroby przez lekarza doświadczonego w leczeniu osób z TRU. Leczenie powinno być regularnie weryfikowane i dostosowywane do aktywności choroby. Zasadniczym problemem w przygotowaniu zasad było określenie celu leczenia w TRU (tab. IV).

Zasady definiowania remisji w TRU nie są jednoznaczne. Możliwa jest sytuacja kliniczna, w której przewlekłe choroba jest nieaktywna klinicznie, natomiast stale utrzymuje się aktywność serologiczna choroby. Obecnie proponowane są trzy potencjalne cele do osiągnięcia w leczeniu TRU:

Tabela IV. Rekomendacje leczenia ukierunkowanego na cel w TRU [wg 12]

Lp.	Rekomendacja
1.	Celem leczenia TRU jest osiągnięcie remisji objawów ogólnych i narządowych lub gdy osiągnięcie remisji jest niemożliwe, możliwie najniższej aktywności choroby mierzonej indeksami aktywności i specyficznymi wskaźnikami narządowymi
2.	Realistycznym celem terapeutycznym jest zapobieganie zaostrzeniom choroby
3.	Nie zaleca się intensyfikacji leczenia u klinicznie bezobjawowych chorych ze stabilną, niezmienną się w czasie leczenia aktywnością serologiczną
4.	Głównym celem terapeutycznym w TRU jest zapobieganie postępującym uszkodzeniom narządowym, ponieważ jest to główna przyczyna umieralności i postępujących uszkodzeń
5.	Czynniki ujemnie wpływające na jakość życia (zmęczenie, ból, depresja) powinny również być brane pod uwagę w leczeniu, w połączeniu z oceną aktywności i zapobieganiu trwałym uszkodzeniom
6.	Konieczne jest wczesne rozpoznanie i leczenie zająęcia nerek w TRU
7.	W toczniowym zapaleniu nerek po terapii indukcyjnej zaleca się 3-letnią terapię immunosupresyjną podtrzymującą w celu poprawy długotrwałego rokowania
8.	Leczenie podtrzymujące w TRU powinno polegać na stosowaniu najmniejszej skutecznej dawki GKS, a jeżeli to możliwe, należy zaprzestać stosowania GKS
9.	Zapobieganie i leczenie powikłań chorobowych APS powinno być celem terapeutycznym w TRU i nie różni się od postępowania stosowanego w pierwotnym APS
10.	Zastosowanie leków antymalarycznych niezależnie od stosowanego innego leczenia powinno być poważnie brane pod uwagę
11.	Do immunomodulacji należy dotaczać wszelkie terapie, które są stosowane w schorzeniach współistniejących

APS – zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome*); GKS – glikokortykosteroidy; TRU – toczeń rumieniowaty układowy

- najbardziej ambitny: całkowita remisja kliniczna i serologiczna – bez leków,
- remisja kliniczna bez remisji serologicznej, ale bez stosowania przewlekłego GKS (dopuszczalne są HCQ lub CQ),
- niska aktywność choroby bez GKS lub z małą dawką GKS.

Leczenie uzupełniające tocznia rumieniowatego układowego

U chorych na TRU oprócz leczenia immunosupresyjnego zawsze należy prowadzić standardowe leczenie nerko- i kardioprotekcyjne: kontrolę ciśnienia tętniczego z zastosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny I, leczenie zaburzeń lipidowych, kontrolę glikemii.

Zapobieganie powikłaniom przy przewlekłym leczeniu glikokortykosteroidami

Chorzy otrzymujący $\geq 7,5$ mg prednizonu/dobę przez ponad 3 miesiące powinni stosować suplementację wapniem i witaminą D. Terapia przeciwresorpcyjna z bisfosfonianami powinna być stosowana po ocenie czynników ryzyka osteoporozy, łącznie z oceną DEXA.

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek stosowane jest leczenie nerkozastępcze – dializa otrzewnowa

i hemodializa. Transplantacja nerki jest metodą z wyboru u chorych na TRU. U osób z TRU i wtórnym zespołem antyfosfolipidowym stwierdza się gorsze rokowanie po przeszczepieniu nerki.

Monitorowanie chorego w trakcie choroby

W okresie aktywnej choroby chory wymaga hospitalizacji i we wczesnym okresie po zaostrzeniu częstych kontroli w ramach hospitalizacji jednodniowych lub kontroli ambulatoryjnych w ośrodkach reumatologicznych. W przypadku nieaktywnej choroby i przy braku trwałych uszkodzeń narządów wewnętrznych oraz innych schorzeń towarzyszących chory powinien być monitorowany co 6–12 miesięcy. W czasie okresowych kontroli należy wykonać morfologię, OB, analizę moczu, ocenić eGFR i aktywność aminotransferaz. W razie aktywnej choroby nerek w wywiadzie okresowo warto kontrolować miano przeciwciał anty-dsDNA oraz stężenie składowej C3 układu dopełniacza [3, 4].

Monitorowanie leczenia glikokortykosteroidami

Biorąc pod uwagę indywidualne ryzyko, sumaryczną dawkę GKS i okres leczenia, konieczna jest regularna kontrola [6, 10, 11]:

- masy ciała,

- ciśnienia tętniczego,
- wydolności serca,
- stężenia lipidów,
- stężenia glukozy we krwi i w moczu,
- ciśnienia śródgałkowego.

Piśmiennictwo

1. Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2012; 50: 103-111.
2. 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 Rheum* 2012; 64: 2677-2686.
3. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808.
4. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint EULAR and ERA-EDTA recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-1782.
5. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 195-205.
6. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269-1274.
7. Belmont HM. Treatment of systemic lupus erythematosus. 2013 update. *Bull Hosp Joint Dis* 2013; 71: 208-213.
8. Wofsy D. Recent progress in conventional and biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 suppl: 66-68.
9. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheum* 2014; 10: 338-347.
10. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1905-1913.
11. Jacobs JW, Bijlsma JW. Glucocorticoids in rheumatology: indications and routes of administration. *Clin Exp Rheum* 2011; 29: S81-S84.
12. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 958-967.
13. Doria A, Gatto M, Iaccarino L, Punzi L. Value and goals of treat-to-target in systemic lupus erythematosus: knowledge and foresight. *Lupus* 2015; 24: 507-515.
14. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-939.
15. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725-1734.
16. Hahn BH. Management of systemic lupus erythematosus. In: Kelley's Textbook of Rheumatology. Harris ED (ed.). 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; 1225-1247.
17. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revised. *Kidney Int* 2004; 65: 521-530.
18. Majdan M, Ostanek L, Olesińska M i wsp. Płodność, planowanie ciąży i farmakoterapia w okresie ciąży i karmienia piersią u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2014; 52: 16-24.