

W ciągu ostatnich lat doszło do ogromnego postępu w leczeniu układowych chorób tkanki łącznej. Lepsze poznanie patogenezы chorób autoimmunizacyjnych, a jednocześnie możliwość systematycznej oceny skuteczności różnych metod terapii w zdefiniowanych według nowoczesnych kryteriów klasyfikacyjnych jednostkach chorobowych pozwoliło na ustalenie wspólnych rekomendacji leczenia poszczególnych chorób. Rekomendacje leczenia zostały zaproponowane przez międzynarodowe towarzystwa reumatologiczne, przede wszystkim *European League Against Rheumatism* (EULAR) i *American College of Rheumatology* (ACR).

Przeżywalność chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) w ciągu ostatnich 50 lat istotnie się poprawiła – o ile w latach 50. XX w. wynosiła 50% w ciągu 10 lat, o tyle w XXI w. wynosi ponad 90%. Niewątpliwie wynika to z wcześniejszego rozpoznawania choroby oraz lepiej dostosowanego do istoty choroby leczenia. Niemniej jednak umieralność chorych na TRU jest nadal kilkakrotnie większa od umieralności w porównywalnej populacji ogólnej. Choć wyraźnie mniej chorych umiera z powodu ostrych powikłań choroby, to nadal poważnym zagrożeniem są długotrwałe powikłania choroby ze strony układu sercowo-naczyniowego, infekcje i nowotwory. Dlatego też ciągle poszukuje się bardziej skutecznych i bezpiecznych metod leczenia TRU.

W ostatnich kilku latach pojawiły się rekomendacje EULAR i ACR dotyczące ogólnych zasad leczenia TRU, neuropsychiatrycznej postaci TRU, toczniowego zapalenia nerek (TZN), leczenia glikokortykosteroidami (GKS) w chorobach autoimmunizacyjnych oraz ostatnio zasady leczenia ukierunkowanego na cel (*treat-to-target* – T2T) w TRU.

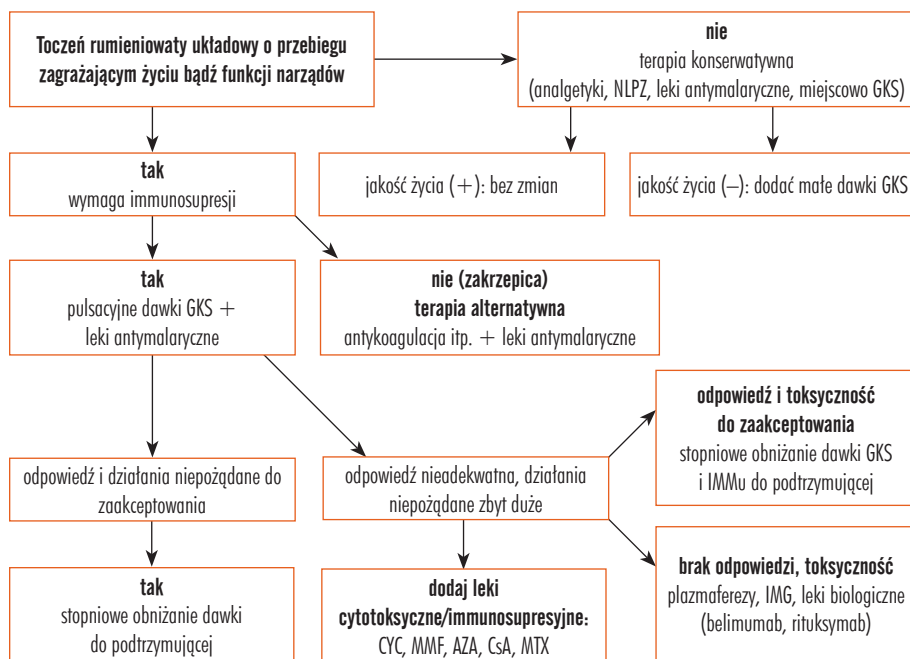
Ogólne zasady leczenia toczenia rumieniowego układowego

Obraz kliniczny TRU jest bardzo zróżnicowany – od stosunkowo łagodnie przebiegającego schorzenia po bezpośrednio zagrażającą życiu poważną chorobę. W przebiegu TRU występują okresy zaostrzeń i wieloletnie okresy remisji.

Nowoczesne leczenie TRU ma na celu:

- jak najszybsze opanowanie aktywnej choroby,
- dobrą supresję przetrwałej aktywnej choroby,
- zapobieganie nawrotom choroby,
- zmniejszenie dawek GKS,
- zmniejszenie dawek leków immunosupresyjnych,
- zapobieganie uszkodzeniom narządowym,
- zapobieganie rozwojowi choroby u osób zdrowych seropozytywnych.

Podstawowym celem leczenia TRU jest zapobieganie trwałym uszkodzeniom narządowym oraz całkowite zahamowanie aktywności zapalnej choroby. Schematy postępowania diagnostycznego i leczenia TRU zostały przedstawione w postaci rekomendacji przedstawionych przez EULAR w 2008 i 2010 r. W warunkach polskich jako podstawę do obowiązujących standardów leczenia przyjmuje się wytyczne EULAR oraz własne doświadczenia terapeutyczne, a także aktualną dostępność terapii. Jednocześnie istotne jest minimalizowanie działań niepożądanych leków i ryzyka wtórnych infekcji.



AZA – azatiopryna, CsA – cyklosporyna A, CYC – cyklofosfamid, GKS – glikokortykosteroidy, IMG – immunoglobuliny dożylnie, IMM-u – immunosupresja, MMF – mykofenolan mofetylu, MTX – metotreksat, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

RYCINA 1. Algorytm postępowania terapeutycznego w toczeniu rumieniowatym układowym (TRU) (zmodyfikowano na podstawie: B.H. Hahn, za: M. Mosca i wsp., Clin Exp Rheumatol 2012)

Przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia proponowanego dla danej osoby – leczenia spersonalizowanego, należy uwzględnić:

- postać choroby,
- ryzyko bezpośredniego zagrożenia życia chorego,
- aktywność choroby,
- ryzyko utraty funkcji narządów,
- stopień zajęcia i trwałego uszkodzenia narządów wewnętrznych,
- obecność schorzeń towarzyszących,
- bardzo istotne u młodych chorych – plany macierzyńskie.

W leczeniu TRU zależnie od aktywności choroby zaleca się różne grupy leków.

Ogólne zasady stosowanych strategii terapeutycznych w leczeniu TRU przedstawiono w postaci algorytmu na rycinie 1.

Pierwszy etap postępowania terapeutycznego w toczeniu rumieniowatym układowym

Przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia proponowanego dla danej osoby należy właściwie ocenić (przy użyciu wielu narzędzi diagnostycznych), z jaką postacią choroby mamy do czynienia i jak aktywna jest choroba w momencie rozpoczynania terapii.

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

Drugi etap postępowania terapeutycznego w toczeniu rumieniowatym układowym

Po pełnej analizie diagnostycznej uzyskuje się odpowiedź, czy mamy do czynienia z postacią TRU o przebiegu zagrażającym życiu lub funkcji narządów. **Przy odpowiedzi negatywnej**, kiedy zwykle występują tylko niecharakterystyczne dolegliwości ze strony układu stawowo-mięśniowego, zmiany skórne i objawy ogólne (osłabienie, niepokój, szybkie męczenie się), **podejmuje się terapię konserwatywną**: podaje leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki immunomodulujące, w tym przede wszystkim antymalaryczne: chlorochinę i hydroksychlorochinę, dehydroepiandrosteron (DHEA), leki blokujące prolaktynę, miejscowo na skórę maści zawierające GKS oraz kremy przeciwsłoneczne, uzupełnia się witaminę D. Jeżeli taka terapia jest wystarczająca do łagodzenia objawów i utrzymania odpowiedniej jakości życia, to na niej się poprzestaje. Jeśli jednak jakość życia przy wymienionych dolegliwościach okazuje się niewystarczająca, można okresowo stosować małe dawki doustnych GKS (prednizon lub odpowiednik < 7,5 mg/dobę). **Odpowiedź pozytywna** na pytanie, czy mamy do czynienia z aktywną, zagrażającą życiu lub funkcji narządów postacią choroby, zobowiązuje do włączenia **leczenia indukującego remisję choroby**. Dodatkowo należy odpowiedzieć sobie na pytanie, czy zagrożenie funkcji narządów **wynika z autoimmunizacyjnego stanu zapalnego czy też może z procesu zakrzepowego związanego z wtórnym zespołem antyfosfolipidowym** (*antiphospholipid syndrome* – APS). Przy pierwszej ewentualności rozpoczyna się **intensywną immunosupresję**, przy drugiej podstawie terapii jest systemowa **antykoagulacja** uzupełniana łagodniejszą immunosupresją.

W przypadku leczenia nasilonego autoimmunizacyjnego procesu zapalnego zwykle rozpoczyna się od dawek pulsacyjnych metyloprednizolonu podawanych dożylnie –

najczęściej 500–1000 mg przez 3 kolejne dni. Leczenie kontynuuje się, podając średnie dawki ($> 7,5$ mg, lecz ≤ 30 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę) GKS doustnie. Jeżeli odpowiedź na leczenie jest adekwatna, a działania niepożądane leczenia do zaakceptowania, można ponownie podać dawki pulsacyjne metyloprednizolonu po miesiącu (np. u chorych z zajęciem nerek, gdy obserwuje się stabilizację filtracji kłębuszkowej i obniżenie białkomoczu) i stopniowo obniżyć dawkę GKS podawanych doustnie do dawki podtrzymującej (prednizon lub odpowiednik $< 7,5$ mg/dobę).

W **schemacie Euro-Lupus** (leczenie aktywnego TZN) proponuje się podawanie GKS według następującego schematu: metyloprednizolon przez 3 dni 750 mg dożylnie, następnie prednizon 0,5 mg/kg m.c./dobę, zmniejszany po miesiącu o 2,5 mg co 2 tygodnie, do dawki 5–7,5 mg/dobę w 6. miesiącu terapii.

Od początku aktywnej choroby dołącza się zwykle leki antymalaryczne.

Stosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu długoterminowym

Glikokortykosteroidy są bardzo często stosowane w leczeniu TRU. Wielu chorym ratują życie i przywracają funkcje narządów, ale przy długotrwałym podawaniu powodują wiele zagrożeń.

Stosowane w odpowiedniej, zindywidualizowanej dawce są bardzo skuteczne w początkowej fazie choroby, niezależnie od rodzaju narządu zajętego procesem chorobowym.

Przed rozpoczęciem leczenia GKS należy przedyskutować z chorym problem działań niepożądanych: metabolicznych, ze strony układu sercowo-naczyniowego, kości, oczu, skóry, układu nerwowego. Konieczne jest poinformowanie pacjenta, jak będzie przebiegało leczenie GKS. Dawka początkowa, zmniejszanie dawki i dawkowanie przewlekłe zależą od postaci i aktywności TRU, czynników ryzyka szybkiego i trwałego uszkodzenia narządów oraz indywidualnej odpowiedzi chorego na leczenie. Dlatego też:

- regularnie powinno się weryfikować celowość kontynuowania terapii,
- w przewlekłej terapii dawki GKS powinny być zredukowane do minimum,
- w przypadku małej aktywności choroby bądź osiągnięcia stanu trwałej remisji należy podejmować próbę redukcji dawki GKS, a nawet odstawienia leku.

Przewlekła monoterapia prednizonem jest dopuszczalna, jeśli dawka dobową leku wynosi $\leq 7,5$ mg, w przeciwnym razie należy dołączyć immunosupresję.

Przy nieadekwatnej odpowiedzi na GKS lub zbyt wielu działaniach niepożądanych terapii dodaje się leki cytotoksyczne lub immunosupresyjne – cyklofosfamid (CYC), azatioprynę (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), cyklosporynę A (CsA), metotrekstat (MTX). W praktyce klinicznej immunosupresję dołącza się zwykle jako kontynuację leczenia dawkami pulsacyjnymi GKS lub prowadzi równolegle ze stosowaniem GKS w bardzo wysokich dawkach [w aktywnym zajęciu nerek, ale także ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niedokrwistości z dodatnim odczynem Coombsa, w ciężkich cytopeniach, przy poważnym stanie ogólnym].

Zaburzenia psychiczne występujące w trakcie stosowania glikokortykosteroidów

Bhangle i wsp. przedstawili przegląd piśmiennictwa związanego z objawami neuro psychiatrycznymi towarzyszącymi stosowaniu GKS. Ze względu na stosunkowo częste

zajęcie OUN u chorych na TRU analizę zaburzeń psychiatrycznych u chorych na TRU leczonych GKS przeprowadzono osobno. Zespoły neuropsychiatryczne wywołane leczeniem GKS (*corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders* – CIPD) mają różnorodny charakter i były już opisywane we wczesnym okresie leczenia GKS. Zalicza się do nich:

- depresję,
- hipomanię,
- jawną psychozę – jako częstą manifestację.

Zespoły te mogą się również manifestować jako: **afektywne zmiany dwubiegunowe, delirium, napady paniki, zachowania obsesyjno-kompulsyjne czy stany lękowe, bezsenność, zmęczenie, przewlekłe zmęczenie, katatonía, odwracalne zespoły pseudodemencyjne, zaburzenia pamięci i koncentracji.**

Nie są znane czynniki, które pozwalałyby przewidzieć wystąpienie CIPD u danego chorego. W wielu przypadkach obserwowano prostą zależność między dawką GKS a wystąpieniem działania niepożądanego – ryzyko CIPD istotnie wzrastało przy dobowej dawce prednizonu ≥ 40 mg/dobę.

Zespoły neuropsychiatryczne wywołane leczeniem GKS występują częściej u kobiet. Objawy CIPD mogą się pojawić już w czasie pierwszych 3–5 dni terapii, jednak zazwyczaj rozwijają się w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia.

Szczególny problem stanowi diagnostyka różnicowa objawów neuropsychiatrycznych (NP) w TRU i CIPD występujących w trakcie leczenia GKS neuropsychiatrycznego TRU. Objawy NP w przebiegu TRU mogą naśladować objawy występujące w CIPD. Użyteczne w diagnostyce różnicowej jest stwierdzenie obecności u chorych na TRU z zajęciem OUN przeciwciał przeciw rybosomalnemu białku P, przeciwciał antyfosfolipidowych, przeciwciał antyneuronalnych. Objawy neuropsychiatryczne związane ze stosowaniem GKS wycofują się zwykle po zaprzestaniu podawania tych leków, chociaż w niektórych wypadkach stosuje się leczenie profilaktyczne litem, lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwdrgawkowymi.

Opisywano również „zespół odstawienia GKS” manifestujący się: męczliwością, anoreksją, depresją, nadmierną drażliwością, apatią, zaburzeniami koncentracji i pamięci, licznymi dolegliwościami somatycznymi (głównie pseudoreumatycznymi), a nawet tendencjami samobójczymi.

Terapia CYC jest zarezerwowana dla najcięższych postaci choroby, szczególnie przy zajęciu nerek [postacie rozplemowe TZN III i IV klasy według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO)] lub OUN. Zasady sekwencyjnego (dla okresu indukcji remisji i okresu podtrzymywania remisji) leczenia toczniowego kłębuszkowego zapalenia nerek przedstawiono w tabeli 1. Leczenie TZN w zależności od obrazu histopatologicznego zmian w nerkach omówiono szczegółowo w rozdziale 8.2.

Cyklofosfamid stosuje się w postaci wlewów dożylnych. Jeżeli chory nie otrzymał wcześniej dużej całkowitej dawki CYC (sumaryczna dawka ponad 150 mg/kg m.c. łączy się ze znacznie większym ryzykiem działań niepożądanych), należy włączyć leczenie pulsami CYC podawanymi w odstępnie 3–4 tygodni w dawce 750 mg/m² p.c. przy prawidłowej funkcji nerek lub 500 mg/m² p.c. przy obniżonej filtracji kłębuszkowej. Leczenie CYC w dawkach pulsacyjnych jest kontynuowane przez 6 miesięcy co miesiąc, a następnie z przerwami co 3 miesiące do 2 lat. Ze względu na ryzyko wielu działań niepożądanych (krwotoczne zapalenie pęcherza, mielosupresja, uszkodzenie gonad, infekcje) można

TABELA 1. Sekwencyjne leczenie immunosupresyjne toczniowego kłębuszkowego zapalenia nerek (opracowanie własne na podstawie piśmiennictwa)

<p>Indukcja remisji <i>Schemat i okres leczenia zależny od klasy zmian histopatologicznych</i></p>	<p>Dawki pulsacyjne GKS prednizon + CYC lub MMF, CsA, AZA w wybranych przypadkach: plazmafereza, immunoglobuliny <i>i.v.</i>, lek biologiczny (rituksymab) + leki antymalaryczne</p>	<p>Zmniejszenie uszkodzenia zapalnego</p>
↓	↓	↓
<p>podtrzymywanie remisji</p>	<p>prednizon + AZA lub MMF, lub MTX + leki antymalaryczne</p>	<p>ograniczenie nawrotów choroby zmniejszenie działań niepożądanych leków</p>

AZA – azatiopryna, CsA – cyklosporyna A, CYC – cyklofosfamid, GKS – glikokortykosteroidy, MMF – mykofenolan mofetylu, MTX – metotreksat

stosować mniej obciążony działaniami niepożądanymi schemat podawania CYC (Euro-Lupus), który jest coraz częściej stosowany w indukcji remisji TZN. W schemacie tym CYC w stałej dawce 500 mg jest podawany 6 razy dożylnie co 2 tygodnie – łącznie 3 g, a następnie podaje się AZA w dawce 1–2 mg/kg m.c./dobę doustnie lub MMF w dawce do 3 g/dobę doustnie. Obecnie przyjmuje się, że dwa najskuteczniejsze leki w indukcji remisji w toczniu to CYC i MMF. Celowe wydaje się zastosowanie MMF w indukcji remisji TZN u młodych kobiet planujących w przyszłości macierzyństwo ze względu na ryzyko uszkodzenia gonad w trakcie terapii CYC.

Leczenie podtrzymujące remisję w toczniu rumieniowatym układowym

W celu podtrzymywania remisji stosuje się AZA, MMF, CsA i czasami MTX. Dla zapobiegania nawrotom choroby zaleca się przewlekłe podawanie hydroksychlorochiny lub chlorochiny. Inne leki immunosupresyjne wykorzystywane w zaostrzeniach tocznia to MTX (w dawkach do 25 mg/tydzień), przede wszystkim w postaciach choroby przebiegającej z zajęciem stawów i skóry, oraz CsA (w dawce do 3 mg/kg m.c./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./dobę zmniejsza się po miesiącu o 2,5 mg co 2 tygodnie do dawki 5–7,5 mg/dobę w 6. miesiącu terapii) i leków immunosupresyjnych, przechodząc do podawania dawki podtrzymującej leku.

Przy utrzymywaniu się remisji narządowych objawów klinicznych tocznia odstawianie leków immunosupresyjnych i GKS powinno być bardzo indywidualizowane.

Przy dużym ryzyku nawrotów choroby zwykle kontynuuje się podawanie minimalnych dawek podtrzymujących remisję – ustalanych indywidualnie dla poszczególnych chorych.

W przypadku zaostrzenia objawów chorobowych (nawrotów choroby) powinno się stosować schematy zalecane do indukcji remisji w poszczególnych postaciach tocznia.

W przypadku TZN można ponownie wdrożyć schemat Euro-Lupus, w którym sumarycznie w ciągu 3 miesięcy podaje się 3 g CYC. Można też próbować uzyskać remisję, wracając do podawania pełnych dawek MMF i dawek pulsacyjnych GKS. Przy częstych nawrotach TZN zaleca się stosowanie immunosupresji podtrzymującej MMF lub AZA do 5 lat.

Przy umiarkowanych zaostrzeniach postaci hematologicznych, stawowych, skórnych TRU można z małych dawek GKS (prednizon lub odpowiednik < 7,5 mg/dobę) przejść na pewien czas do dawek średnich (> 7,5 mg, lecz ≤ 30 mg ekwiwalentu prednizonu/dobę) stosowanych od 2–4 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.

Leczenie toczenia rumieniowatego układowego przewlekłe aktywne, oporne na standardową terapię

U części chorych na TRU mimo prowadzonej terapii nie udaje się uzyskać pełnej remisji objawów narządowych. W tej grupie chorych stosuje się przewlekłe leki antymalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina), możliwie małe dawki GKS oraz takie leki immunosupresyjne, jak AZA, MMF i MTX, dodatkowo z GKS lub bez nich.

Przy braku adekwatnej odpowiedzi lub zbyt dużej liczbie działań niepożądanych terapii w najcięższych stanach klinicznych zaleca się intensywne terapie indukujące remisję, do których należą: podawanie dożylnie immunoglobulin, wykonywanie plazmaferez i podawanie leków biologicznych.

Immunoglobuliny podawane dożylnie mogą być skuteczne w różnych postaciach toczenia o najcięższym przebiegu. Pomagają w opanowaniu objawów chorobowych w przypadku ciężkich cytopenii (niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, leukopenia, nabyte inhibitory czynnika VIII, mielofibroza), zajęcia OUN, bardzo aktywnych, opornych na leczenie postaciach TZN. Immunoglobuliny podawane są dożylnie w dawce 400 mg/kg m.c./dobę przez 3–5 kolejnych dni.

Plazmaferezy mogą być stosowane u wybranych chorych z najcięższymi postaciami TRU z zagrożeniem życia w celu poprawienia skuteczności standardowego leczenia (pulsacyjne dawki GKS i CYC). Zaleca się wykonywanie zabiegów 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Nie ma jednoznacznych opinii na temat skuteczności tej terapii w rokowaniu długoterminowym.

W 2011 r. w USA i Unii Europejskiej (Polsce) zarejestrowano pierwszy **lek biologiczny** do leczenia toczenia: belimumab – inhibitor BlyS. Został on zarejestrowany do leczenia aktywnych, seropozytywnych postaci TRU (z wysokim mianem przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA – anty-dsDNA, oraz małym stężeniem składowej C3 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 redukcję dawki stosowanych przewlekłe GKS. Lek jest podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg m.c. w postaci wlewu trwającego ok. 1 godziny. Początkowe trzy dawki podaje się co 2 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie. Lek jest dodawany do standardowej terapii prowadzonej u pacjenta.

Zastosowanie leków biologicznych w TRU zostało szczegółowo omówione w rozdziale 18.

W niektórych szczególnych stanach klinicznych (bezpośrednio zagrażających życiu) intensywne terapie indukujące remisję powinny być wdrożone bardzo szybko. Do takich stanów zalicza się: katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (*catastrophic antiphospholipid syndrome* – CAPS), ciężką trombocytopenię, zajęcie nerek z szybko postępującą utratą ich funkcji, ciężką niedokrwistość hemolityczną, ciężkie zajęcie OUN w przebiegu choroby.

Leczenie uzupełniające w toczeniu rumieniowatym układowym

U chorych na TRU obok leczenia immunosupresyjnego zawsze należy prowadzić standardowe leczenie nerkoprotekcyjne oraz kardioprotekcyjne – leczenie nadciśnienia tętniczego z zastosowaniem inhibitorów konwertazy, leczenie zaburzeń lipidowych – i kontrolować glikemię.

Zapobieganie powikłaniom przy przewlekłym leczeniu glikokortykosteroidami, leczenie uzupełniające

Chorzy otrzymujący $\geq 7,5$ mg prednizonu/dobę przez ponad 3 miesiące powinni otrzymywać suplementację wapniem i witaminą D. Terapię przeciworesorpcyjną z bisfosfonianami należy wdrożyć po ocenie czynników ryzyka osteoporozy, w tym za pomocą metody DEXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*).

U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek stosuje się leczenie nerkozastępcze dializą otrzewnową i hemodializą. Transplantacja nerki jest metodą leczenia z wyboru u chorych na TZN z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek.

Leczenie ukierunkowane na cel w toczeniu rumieniowatym układowym

Idea leczenia ukierunkowanego na cel (*treat-to-target* – T2T) jest realizowana w terapii wielu chorób przewlekłych, w tym również chorób reumatycznych. Główne zasady T2T, głęboko zakorzenione w tradycji humanistycznej i naturze medycyny, to **osiągnięcie remisji, zapobieganie trwałym uszkodzeniom i poprawa jakości życia chorych**. Szczególne zastosowanie idea ta znalazła w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, gdzie cel leczenia – remisja lub mała aktywność – może być obecnie dość precyzyjnie określony.

Zasady T2T w TRU zostały przygotowane przez grupę specjalistów z zakresu reumatologii, nefrologii, dermatologii, chorób wewnętrznych, immunologii klinicznej i przedstawicieli chorych w latach 2012–2013. Najważniejszym problemem w przygotowaniu zasad było określenie celu leczenia w TRU. Zasady definiowania remisji w TRU nie są jednoznaczne. Możliwa jest sytuacja kliniczna, w której choroba jest przewlekłe nieaktywna klinicznie, natomiast stale utrzymuje się jej aktywność serologiczna.

Toczeń rumieniowaty układowy to schorzenie trwające od rozpoznania do końca życia chorego. Charakterystyczne dla niego są pewne zespoły objawów klinicznych, na które zwykle jest ukierunkowywane leczenie. Nie wszystkie te objawy mają bezpośredni wpływ na ryzyko trwałego uszkodzenia narządowego i długoterminowego rokowania, a raczej są problemem, na który najbardziej zwraca uwagę chory (np. zmiany skórne). Charakterystyczne dla TRU jest postępujące kumulowanie uszkodzeń powstających w wyniku

TABELA 2. Ogólne zasady leczenia ukierunkowanego na cel (T2T) w toczeniu rumieniowatym układowym (na podstawie: R.F. Vollenhoven i wsp., Ann Rheum Dis 2014)

Podjęmowanie decyzji wspólnie przez lekarza i dobrze poinformowanego chorego
Leczenie: Zapewnienie możliwie długiego czasu przeżycia, zapobieganie trwałym zmianom narządowym, poprawa jakości życia przez kontrolę aktywności choroby, zminimalizowanie współchorobowości i działań niepożądanych leków
Zapewnienie wielodyscyplinarnej opieki ze względu na złożoność choroby
Regularna, długotrwała kontrola i stała weryfikacja oraz dostosowywanie leczenia

procesu chorobowego, ale też działań niepożądanych leków, co prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia narządów, determinującego chorobowość i umieralność. Dlatego też zasady T2T powinny być skupione na zdefiniowaniu wskaźników ryzyka tego uszkodzenia, a następnie – zależnie od stopnia nasilenia ich obecności – ukierunkowywaniu agresywności leczenia.

W tabeli 2 przedstawiono główne zasady stosowania idei T2T w leczeniu chorych na TRU.

TABELA 3. Jedenaście rekomendacji leczenia ukierunkowanego na cel w toczeniu rumieniowatym układowym (TRU) (na podstawie: R.F. Vollenhoven i wsp., Ann Rheum Dis 2014)

Lp.	Rekomendacja
1	Celem leczenia TRU jest osiągnięcie remisji objawów ogólnych i manifestacji narządowych, a gdy osiągnięcie remisji nie jest możliwe – uzyskanie możliwie najniższej aktywności choroby mierzonej indeksami aktywności oraz specyficznymi wskaźnikami narządowymi
2	Celem terapeutycznym jest zapobieganie zaostrzeniom choroby
3	Nie zaleca się intensyfikacji leczenia u klinicznie bezobjawowych chorych ze stabilną aktywnością serologiczną
4	Głównym celem terapeutycznym w TRU jest zapobieganie postępującym uszkodzeniom narządowym, ponieważ jest to główna przyczyna umieralności
5	W leczeniu powinny być również brane pod uwagę czynniki obniżające jakość życia (zmęczenie, ból, depresja), w połączeniu z oceną aktywności i zapobieganiu trwałym uszkodzeniom
6	Konieczne jest wczesne rozpoznanie i leczenie zająć nerek w TRU
7	W tocziowym 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 – odstawieniu GKS
9	Zapobieganie i leczenie powikłań chorobowych APS powinno być celem terapeutycznym w TRU i nie różni się to od postępowania stosowanego w pierwotnym APS
10	W terapii TRU zawsze powinno być brane pod uwagę zastosowanie leków antymalarycznych, niezależnie od prowadzonego innego leczenia
11	Do immunomodulacji należy dotaczać wszelkie terapie, które są stosowane w schorzeniach współistniejących

GKS – glikokortykosteroidy, APS (antiphospholipid syndrome) – zespół antyfosfolipidowy

W ogólnych zasadach wyraźnie podkreślono, że:

- podczas wieloletniego leczenia chorego na TRU konieczna jest współpraca wielodyscyplinarna,
- w celu poprawienia rokowania należy zapewnić choremu regularną możliwość kontroli aktywności choroby przez lekarza doświadczonego w leczeniu chorych na TRU,
- leczenie powinno być regularnie weryfikowane i dostosowywane do aktywności choroby.

Grupa opracowująca rekomendacje zaproponowała również kierunki przyszłych prac nad poprawą skuteczności leczenia TRU. Zwrócono przede wszystkim uwagę na konieczność doprecyzowania pojęcia remisji w TRU, określenia, jaka minimalna aktywność choroby może być akceptowalna bez konieczności intensyfikacji leczenia. Za pilne zadanie uznano opracowanie metod zapobiegania zaostrzeniom choroby – sugeruje się, że tym właśnie problemem powinny się zająć przyszłe badania kliniczne. Zaznaczono, że nadal czekają na opracowanie schematy leczenia nienerkowych zaostrzeń TRU. Określenia ponadto wymaga, jak niska przewlekła dawka GKS jest bezpieczna w długotrwałej terapii. Potrzebne są również schematy i określenie konsekwencji całkowitego odstawienia GKS u chorych na TRU. Dalszych badań wymaga problem interwencji immunosupresyjnej we wtórnym APS w przebiegu TRU. Powinny zostać opracowane schematy długoterminowego leczenia lekami antymalarycznymi (czy u wszystkich chorych, w jakich dawkach, jak długo, czy należy monitorować stężenie leku we krwi).

Podsumowanie

Mimo wyraźnej poprawy co do przeżycia i zmniejszenia trwałego uszkodzenia narządowego u chorych na TRU, nadal istnieje wiele wyzwań terapeutycznych, z którymi musi się zmierzyć wielodyscyplinarny zespół przewlekłe prowadzący terapię u chorego na TRU.

W ostatnich latach EULAR i ACR zaproponowały szczegółowe rekomendacje dotyczące zasad postępowania w TRU.

Inicjatywa leczenia ukierunkowanego na cel (T2T) sprecyzowała zasady postępowania terapeutycznego prowadzącego do uzyskania całkowitej remisji choroby. Akceptowalne w postępowaniu może być osiągnięcie częściowej remisji bądź niskiej aktywności choroby. Podstawą skuteczności leczenia jest wczesne rozpoznanie choroby lub jej zaostrzenia i jak najwcześniejsze włączenie odpowiedniego leczenia.

Konieczne jest utrzymanie równowagi między korzyściami i zagrożeniami, jakie niesie ze sobą przewlekła terapia GKS. Ze względu na wiele działań niepożądanych w przewlekłej terapii u każdego chorego należy brać pod uwagę całkowite odstawienie GKS.

Leki antymalaryczne są obecnie traktowane jako bazowe w przewlekłym leczeniu TRU ze względu na swoje właściwości immunomodulujące, zmniejszające ryzyko zakrzepicy oraz zapobiegające nawrotom choroby.

Systemowa immunosupresja i leki cytotoksyczne są konieczne u chorych na umiarkowaną i ciężką postać choroby. W tym celu stosowany jest krótkotrwałe CYC (w zajęciu nerek, zapaleniu naczyń, zajęciu OUN), a w podtrzymywaniu remisji MMF, AZA i MTX.

Cały czas trwają poszukiwania biomarkerów wcześniej wskazujących na aktywność choroby, określających skuteczność stosowanej terapii oraz stopień uszkodzeń narządowych.

PIŚMIENICTWO

1. Belmont HM. Treatment of systemic lupus erythematosus. 2013 update. *Bull Hosp Joint Dis* 2013; 71: 208-213.
2. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M i wsp. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2074-2082.
3. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J i wsp. 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.
4. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z i wsp. 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: 1771-1782.
5. Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1923-1932.
6. Campar A, Farinha F, Vasconcelos C. Refractory disease in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Rev* 2011; 10: 685-692.
7. Dixon R, Christy N. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Am J Med* 1980; 68: 224-230.
8. Doria A, Gatto M, Zen M i wsp. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 770-777.
9. Duru N, Goes MC, Jacobs JWG. 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.
10. Hahn BH. Management of systemic lupus erythematosus. W: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Harris ED (red.). Wyd. 7. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; 1225-1247.
11. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A i wsp. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808.
12. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nature Rev Rheum* 2014; 10: 338-347.
13. Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Glucocorticoids in rheumatology: indications and routes of administration. *Clin Exp Rheum* 2011; 29 (5 Suppl 68): 81-84.
14. Kalunian K, Merrill JT. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1501-1514.
15. Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia* 2012; 50: 103-110.
16. Merrill J. Treatment of systemic lupus erythematosus: a 2012 update. *Bull NYH Hosp Jt Dis* 2012; 70:172-176.
17. Mosca M, Boumpas D, Bruce IN i wsp. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl 73): 112-115.
18. Mosca M, Tani C, Aringer M. Withdrawal of therapy in non-renal systemic lupus erythematosus: is this an achievable goal? *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (Suppl 78): 71-74.
19. Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G i wsp. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 958-967.
20. Wofsy D. Recent progress in conventional and biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 Suppl 2: 66-68.

