

**Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a szisztémás lupus erythematosus
diagnosztikájáról, kezeléséről és gondozásáról**

(hatályos: 2017.10.04 -)

2017. EüK. 15. szám EMMI szakmai irányelv

Típusa: Klinikai egészségügyi szakmai irányelv

Azonosító: 000761

Érvényesség: 2021. 12. 31.

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Klinikai immunológia és allergológia Tagozat

Dr. Szekanecz Zoltán, Belgyógyászat, Klinikai Immunológia és allergológia, Reumatológia, DEÁOK Reumatológiai Tanszék, tanszékvezető egyetemi tanár, társszerző (koordinátor; a tagozat tagja)

Dr. Constantin Tamás, Csecsemő- és gyermekgyógyászat, Reumatológia, SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, egyetemi adjunktus, társszerző (a tagozat tagja)

Dr. Kiss Emese, Belgyógyászat, Klinikai Immunológia és allergológia, Reumatológia, ORFI, Klinikai Immunológiai, Felnőtt és gyermek reumatológiai osztály, egyetemi tanár, osztályvezető főorvos, társszerző

Dr. Czirják László, Belgyógyászat, Klinikai Immunológia és allergológia, Reumatológia, PTE ÁOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika, tanszékvezető egyetemi tanár, társszerző

Dr. Kovács László, Belgyógyászat, Klinikai Immunológia és allergológia, Reumatológia, SZTE ÁOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika, tanszékvezető egyetemi docens, társszerző

Dr. Nékám Kristóf, Belgyógyászat, Klinikai Immunológia és Allergológia Klinikai Farmakológia, Budai Irgalmasrendi Kórház, Klinikai Immunológiai és Allergológiai Osztály és Szakrendelés, egyetemi tanár, társszerző (a tagozat elnöke)

Dr. Szűcs Gabriella, Belgyógyászat, Klinikai Immunológia és allergológia, Reumatológia, DEÁOK Reumatológiai Tanszék, egyetemi tanár, társszerző

Dr. Zeher Margit, Belgyógyászat, Klinikai Immunológia és allergológia, Reumatológia, DEÁOK Klinikai Immunológiai Tanszék, egyetemi tanár, társszerző

2. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat

Dr. Constantin Tamás, Csecsemő- és gyermekgyógyászat, Reumatológia, SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, egyetemi adjunktus, társszerző

3. Reumatológia Tagozat

Dr. Czirják László, Belgyógyászat, Klinikai Immunológia és allergológia, Reumatológia, PTE ÁOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika, tanszékvezető egyetemi tanár, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Belgyógyászat, endokrinológia, diabétesz és anyagcserebetegségek Tagozat

Prof. Dr. Karádi István, belgyógyász, lipidológus, diabetológus, tagozatvezető, véleményező

2. Neurológiai Tagozat

Prof. Dr. Bereczki Dániel egyetemi tanár, neurológus, tagozatvezető, véleményező

3. Szülészeti és nőgyógyászat, asszisztált reprodukció Tagozat

Dr. Demeter János, szülész-nőgyógyász, tagozatvezető, véleményező

4. Bőr- és nemibetegségek Tagozat

Prof. Dr. Kárpáti Sarolta, bőrgyógyász, tagozatvezető, véleményező

5. Kardiológiai Tagozat

Prof. Dr. Merkely Béla egyetemi tanár, belgyógyász, kardiológus, tagozatvezető, véleményező

6. Nefrológia és dialízis Tagozat

Prof. Dr. Wittmann István, nefrológus, tagozatvezető, véleményező

7. Házirosvostan Tagozat

Dr. Szabó János, háziorvos, tagozatvezető, véleményező

8. Csecsemő- és gyermekgyógyászati Tagozat

Prof. Dr. Balla György, csecsemő- és gyermekgyógyász, tagozatvezető, véleményező

9. Reumatológiai Tagozat

Prof. Poór Gyula, reumatológus, belgyógyász, tagozatvezető, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.”

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői

Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:

1. Magyar Lupus Egyesület

Név, Szakképesítés, Szakmai életben betöltött szerep, Fejlesztőcsoportban betöltött feladatkör

2. Autoimmun Betegegyesület, Debrecen

Név, Szakképesítés, Szakmai életben betöltött szerep, Fejlesztőcsoportban betöltött feladatkör

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal: –

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

1. Magyar Reumatológusok Egyesülete

Prof. Dr. Szekanez Zoltán elnök, **Prof. Dr. Kiss Emese** főtitkár

2. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság

Prof. Dr. Zeher Margit elnök

3. Magyar Reprodukciós Immunológiai Társaság

Prof. Dr. Fülöp Vilmos alelnök

Független szakértő(k): –

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör: Szisztémás lupus erythematosus felismerése, kezelése és a betegek gondozása

Ellátási folyamat szakasza(i): diagnosztika, kezelés, gondozás

Érintett ellátottak köre: Szisztémás lupus erythematosus és a lupus egyéb alcsoportjaiban szenvedő betegek

Érintett ellátók köre

Szakterület: 0100 belgyógyászat

0105 nefrológia

0109 allergológia és klinikai immunológia

0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat

0800 bőr-, és nemibeteg ellátás

0900 neurológia

1400 reumatológia

4000 kardiológia

6301 háziiorvosi ellátás

6302 házi gyermekorvosi ellátás

6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziiorvosi

ellátás

Egyéb specifikáció: –

A szakmai irányelv teljes verziója a szakmai kollégium honlapján (<https://kollegium.aeek.hu>) található.

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. Fogalmak

A *szisztémás lupus erythematosus* (SLE) klasszikus, több szervet (potenciálisan a bőrt és valamennyi belsőszervet) érintő autoimmun betegség, amely főként a 20-as, 30-as életévekben kezdődik, a nők férfiakhoz viszonyított aránya 8–9:1. Gyakorisága 50–100/100 000, incidenciája 2–7/100 000. Előfordulását és súlyosságát környezeti, demográfiai, geográfiai és szociális tényezők befolyásolják.

Juvenilis SLE (jSLE): 16 éves életkor előtt kezdődő, illetve diagnosztizált szisztémás lupus erythematosus. Prevalencia: 5–15/100.000 gyerek, incidencia 0.3–0.9/100 000 gyerek/év. Lány/fiú arány: 4–5:1

Szubakut cutan lupus erythematosus (SCLE): olyan alcsoport, amely nemzetközi adatok szerint az esetek 50%-ban az SCLE bőrtünetei mellett kimeríti az SLE diagnosztikus kritériumait (1). Legalább az esetek felében az SCLE bőrtünetei SLE nélkül fordulnak elő. Ezen utóbbi esetek lefolyása kedvezőbb, a jellegzetes bőrtünetek mellett fokozott fényérzékenységgel jár, ritkábban manifesztálódik súlyos belszervi tünetekben.

Krónikus cutan lupus erythematosus (CCLE): krónikus bőrtünetekkel járó lupus erythematosus alcsoport, belszervi tünet 5–10%-ban jelenik meg.

Neonatólis (újszülöttkori) SLE (NLE): lényege az anyában termelődött IgG izotípusú – döntően anti-SS-A – autoantitest átjutása a méhlepényen át a magzatba, a magzat, illetve az újszülött betegségét idézi elő, melynek legsúlyosabb, életet veszélyeztető formája a kongenitális szívblokk.

Antifoszfolipid antitestek (aPL): foszfolipid/protein ko-faktor elleni antitestek.

Antifoszfolipid szindróma (APS): aPL antitestek pathológiás szerepével összefüggésbe hozható artériás és vénás thrombosisokkal, valamint fokozott magzatvesztéssel járó szisztémás autoimmun megbetegedés.

Flare: az SLE fellobbanása, aktiválódása.

Remisszió: a betegség nyugalmi, klinikai tünetektől mentes szakasza.

Relapszus: remisszió után ismét fellángolás (flare).

Immunszuppresszió: az autoimmun betegség hátterében álló kóros immunológiai folyamat gátlása elsősorban gyógyszerek alkalmazása révén.

Céltott terápia: az immunrendszer egy adott pontján ható, meghatározott hatásmechanizmusú immunszuppresszív gyógyszeres kezelés.

Biológiai terápia: céltott terápia fehérjetermészetű gyógyszerek, leggyakrabban antitestek vagy szolubilis receptorok alkalmazásával.

2. Rövidítések

aB2GPI béta2-glikoprotein I elleni antitest

ACE angiotenzin konvertáz enzim

ACR American College of Rheumatology

adsDNS kettőszálú DNS elleni autoantitest

aKL anti-kardiolipin antitest

ANA antinukleáris antitest

aPL antifoszfolipid antitest

APS antifoszfolipid szindróma

ARB angiotenzin receptor blokkoló

aSm Smith antigén elleni antitest

aSS-A/aSS-B Sjögren szindróma A/B antigén elleni autoantitest

AZA azathioprin

CsA cyclosporin A

CY cyclophosphamid

DLE discoid lupus erythematosus

ISN/RPS International Society of Nephrology/Renal Pathology Society

jSLE juvenilis SLE
KS kortikoszteroid
LA lupus antikoaguláns
LN lupus nephritis
MMF mycofenolat mofetil
MTX methotrexat
NLE neonatális SLE
NPSLE neuropszichiátriai SLE
SCLE szubakut cutan lupus erythematosus
SDI SLICC/ACR Damage Index
SLE szisztémás lupus erythematosus
SLEDAI Systemic lupus erythematosus disease activity index
SLICC Systemic Lupus International Collaborative Clinics
UPCR vizelet protein/kreatinin hányados

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintjének meghatározása adaptációval történt [9].

Az SLE diagnosztikai ajánlásoknál az alábbi evidencia szintek szerepelnek:

- 1a Erős ajánlás homogén 1-es szintű diagnosztikai vizsgálatok alapján
- 1b Validált kohorsz vizsgálatok jó referenciákkal
- 1c Diagnózis szempontjából magas specificitású és szenzitivitású, mely befolyásolja a diagnózist.
- 2a Erős ajánlás több mint 2-es szintű diagnosztikai vizsgálatok alapján
- 2b Kohorsz vizsgálatok jó klinikai referenciákkal
- 2c Ökológiai vizsgálatokon alapuló
- 3a Erős ajánlás 3b és erősebb vizsgálatok alapján
- 3b Nem következményes klinikai vizsgálatokon alapuló
- 4 Eset kontroll vizsgálatokon alapuló
- 5 Szakértő véleményén alapuló

Az ajánlás erőssége:

- A Konzekvens 1. szintű vizsgálatok
- B Konzekvens 2. vagy 3. szintű vizsgálatok
- C 4-es szintű vizsgálatok
- D 5-ös szintű evidencia

Az SLE terápiais ajánlásoknál az alábbi evidencia szintek szerepelnek:

- 1a Randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízise
- 1b Randomizált, kontrollált vizsgálat
- 2a Nem randomizált, de kontrollált vizsgálat
- 2b Kvázi-kísérletes vizsgálat
- 3 Nem kísérletes, leíró tanulmány, mint összehasonlító, korrelációs és eset-kontroll tanulmányok
- 4 Szakértői bizottsági vélemény, illetve elismert szaktekintélyek klinikai tapasztalata vagy mindkettő

Az ajánlás erőssége:

- A 1-es kategóriájú bizonyíték
- B 2-es kategóriájú bizonyíték vagy 1-es kategóriájú bizonyíték extrapolációja
- C 3-as kategóriájú bizonyíték, illetve 1-es vagy 2-es kategóriájú bizonyíték extrapolációja
- D 4-es kategóriájú bizonyíték, illetve 2-es vagy 3-as kategóriájú bizonyíték extrapolációja

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) autoimmun betegség, melynek prevalenciája százezer lakosra 30–50, így kb. félmillió embert érint Európában és kb. 3–5000 beteget Magyarországon. A betegség többnyire a fiatal, fogamzó- és keresőképes fiatal női lakosságot érinti, jellegénél fogva több szakterület együttműködését teszi szükségessé, ezért fontos, hogy a betegek kivizsgálásában és gondozásában résztvevő szakterületek egységes elveket kövessenek. Hazai viszonylatban a betegség diagnosztikájának megállapítása és a betegek követése elsődlegesen nagy, multidiszciplináris, immunológiában jártas, szakmák képviselőit magában foglaló centrum/egyetemi-klinikai egység hatáskörébe tartozik. A gondozást végző immunológus végzettséggel is rendelkező szakorvos irányítja a beteg kezelését, határozza meg a diagnosztikus teendőket. Cél, hogy a betegek a diagnózis megállapítása, a gondozási terv felállítása, a kezelés megtervezése és elindítása céljából megfelelő, kellő tapasztalattal és jártassággal rendelkező centrumba kerüljenek, ahol a kellő tapasztalattal rendelkező társszakmák képviselői rendelkezésre állnak (szemészet, neurológia, nefrológia, bőrgyógyászat). A komplikáltabb esetek kezelése és gondozása végig a centrumban kell, hogy

történjen. A társszakmák az irányelvben meghatározottak szerint végzik a szükséges vizsgálatokat és kezelést (szemészet, neurológia, nefrológia, bőrgyógyászat, reumatológia).

2. Felhasználói célcsoport

Klinikai szakmai irányelvek létrehozása a szisztémás lupus erythematosus (SLE) diagnosztizálására és gondozására vonatkozik. Diagnosztikai tevékenység nemcsak a kórisme felállítása során, hanem a betegek állapotának változását követendő gondozás során is történik. Ennek megfelelően az irányelv céljai:

1. Az SLE kerüljön korán felismerésre, a betegutak optimálisak legyenek, és az ellátás, gondozás a megfelelő kompetencia szinten történjen.
2. A kezelés bizonyítékokon alapuljon, hatékony legyen, a mellékhatások minimalizálása mellett.
3. A betegekben idejében felismerésre kerüljenek a krónikus szervi szövődmények és a társbetegségek. Ez ugyanis alapjában meghatározza a kimenetelt és a halálozást. Mindez optimálisan az érintett társszakmák bevonását igényli.
4. Útmutatást adjunk a gondozás során elvégzendő laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokra, a terápiakövetésre, kimeneti mutatókra.
5. A korai terápia és gondozás hatására a betegek nagy része remisszióba kerüljön, legalább részlegesen munkaképes maradjon, a családi és a társadalmi életben aktívan részt vehessen, vagy legalább a betegségaktivitás minimális legyen.
6. A legnagyobb kockázattal járó alcsoportok, így a neuropszichiátriai lupus, lupus nephritis és az antifoszfolipid szindróma korán felismerésre, kezelésre kerüljön a ma elérhető legkorszerűbb eljárások révén.
7. Útmutatás történjen a nem gyógyszeres kezelésre, életmódi változtatásokra, az ismert betegség aktiváló tényezők, helyzetek elkerülésére.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelvek témáját dolgozza fel.

Azonosító: –

Cím: A szisztémás lupus erythematosus diagnosztikájáról

Nyomtatott verzió: Egészségügyi Közlöny, 2010. év 4. szám

Elektronikus elérhetőség: <https://kollegium.aEEK.hu>

Azonosító: –

Cím: Glomerulonephritisek vizsgálata és kezelése

Nyomatott verzió: Nephrologiai Útmutató 2005; 11–39, Medition

Kiadó, Budapest.

Elektronikus elérhetőség: <https://www.nephrologia.hu/iranyelv>

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak felhasználásával készült.

Szerző(k): Bertias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al.

Tudományos szervezet: EULAR

Cím: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics [1]

Megjelenés adatai: 2008

Elérhetőség: Ann Rheum Dis. 2008;67(2):195–205.

Szerző(k): Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al.

Tudományos szervezet: EULAR

Cím: European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies (2)

Megjelenés adatai: 2010

Elérhetőség: Ann Rheum Dis. 2010;69(7):1269–74.

Szerző(k): Bertias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al.

Tudományos szervezet: EULAR

Cím: 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 (3)

Megjelenés adatai: 2010

Elérhetőség: Ann Rheum Dis. 2010;69(12):2074–82.

Szerző(k): Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.

Tudományos szervezet: EULAR/ERA-EDTA

Cím: 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 (4)

Megjelenés adatai: 2012

Elérhetőség: Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1771–82.

Szerző(k): Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al.

Tudományos szervezet: Tudományos szervezet

Cím: American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis (5)

Megjelenés adatai: 2012

Elérhetőség: Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):797–808.

Szerző(k): Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al.

Tudományos szervezet: EULAR

Cím: EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome (6)

Megjelenés adatai: 2016

Elérhetőség: Ann Rheum Dis Epub 2016 Jul 25

Szerző(k): Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrom K, et al.

Tudományos szervezet: Tudományos szervezet

Cím: Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force (7)

Megjelenés adatai: 2014

Elérhetőség: Ann Rheum Dis. 2014;73(6):958–67.

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvvel.

Azonosító: –

Cím: –

Megjelenés adatai: –

Elérhetőség: –

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

1. Az SLE diagnózisa:

Ajánlás1

A diagnózis felvetése az alapellátás vagy társszakmák feladata, azonban a diagnózis megállapítása és megerősítése klinikai-immunológiai és/vagy reumatológiai szakorvosi feladat. Az SLE diagnózisának felállítása során a mindenkor érvényben lévő klasszifikációs kritériumokat javasolt követni. Meghatározott esetekben azonban a klasszifikáció és a diagnózis eltérhetnek egymástól, ilyenkor a diagnózis akkor is felállítható lehet, ha a klasszifikáció kritériumai egyébként nem teljesülnek. A diagnosztika alapja a klinikai kép, az egyéb diagnosztikai eljárások kiegészítő jellegűek. (D)

Az SLE diagnózisának felállításában a mindenkor érvényben lévő klasszifikációs kritériumokat ajánlott követni. Ez aktuálisan a SLICC/ACR 2012-ben revideált kritériumait jelenti (8). Korábban az 1982-es ACR kritériumokat használták (9)]. Ismeretes, hogy a klasszifikációs kritériumok nem diagnosztikus értékűek. A diagnózis első felvetése az alapellátásban vagy a társszakmák által történik, de a

diagnózis végső megerősítése klinikai-immunológiai és/vagy reumatológiai szakorvosi kompetenciába tartozik (1. ábra). A diagnózis felállítása elsődlegesen a klinikai képen és az immunszerológián alapul. A diagnózis és prognózis megerősítésére egyéb laboratóriumi vizsgálatok, képalkotók, más diagnosztikai vizsgálatok végezhetőek (lásd 2. pont) (5D) [(8, 10, 11)].

A bőrtünetek meghatározóak a betegség felismerése szempontjából. A mucocutan eltéréseket a jelenleg érvényben levő kritériumok alapján kell osztályozni (lupus-specifikus, nem lupus specifikus, lupus-szerű vagy gyógyszer-indukált) (5D) (12, 13)]. A bőrlaesiokat aktivitás és krónicitás alapján is javasolt értékelni, felhasználva a CLASI validált pontrendszert (5D) (2, 14)]. Domináló bőrtünetek esetén, különösen DLE-ben, a bőr szövettani vizsgálata, beleértve a direkt immunfluoreszcens vizsgálatot, fontos lehet a pontos diagnózishoz (5D) [(10, 12)].

2. Diagnosztikai eljárások:

Ajánlás2

Az immunszerológiai diagnosztika elvégzése centrumhoz kötött laboratóriumokban történjen. A betegség indulásakor javasolt meghatározni az antinukleáris antitestet (ANA), az anti-dsDNS, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP, anti-Sm, anti-C1q, anti-nukleoszóma és antifoszfolipid autoantitesteket, valamint a C3 és C4 komplement faktorokat. A diagnózis felállításához és a szervi érintettség felméréséhez szükséges általános laboratóriumi, képalkotó és egyéb diagnosztikai eljárások végzése is. A proteinuria vizsgálatára leginkább a reggeli első vizetel összfehérje és kreatinin hányadosának (UPCR) vizsgálata javasolt (D)

Az immunszerológiai diagnosztika elvégzése megfelelően tanúsított minőségbiztosítással rendelkező, valamelyik immunológiai/reumatológiai centrumhoz kötött speciális laboratóriumban javasolt [(15)]. Az ANA kimutatására, a hazai laboratóriumokban alkalmazott többféle módszer közül, a HEp2 sejtvonalon végzett indirekt immunfluoreszcens eljárás ajánlott [(15)]. Más módszerek is elérhetőek (pl. ELISA, kemilumineszcens immunoassay). A negatív ANA sem zárja ki biztosan az SLE diagnózisát, tovább, hogy a laboratóriumi diagnosztika csak segítséget nyújt a klasszifikációban, de nem jelenti a diagnózis alapját (5D) [(16, 17)].

A beteg első jelentkezésekor indulásakor javasolt meghatározni, az ANA mellett, az anti-dsDNS, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP, anti-Sm, anti-C1q, anti-nukleoszóma, aPL (lupus anticoagulans, anti-kardiolipin IgG/IgA/IgM, anti-β2GPI IgG/IgA/IgM) antitesteket, valamint a C3 és C4 komplement faktorokat is (5D) [(16-19)].

A diagnózis, szervi érintettségek és prognózis szempontjából szóba jön általános laboratóriumi (CRP, teljes vércép, máj- és vesefunkció, vizelet), képalkotó (mellkasröntgen, ízületi felvételek, hasi ultrahang, agyi CT vagy MRI) és egyéb diagnosztikai tesztek (elektrofiziológia, ízületi folyadék vizsgálata, mikrobiológiai vizsgálatok, liquorvizsgálat, biopszia, neuropszichiátriai tesztek) végzése is. A vizelet tesztcsik és fehérje koncentrációk vizsgálata, illetve 24 órás vizeletgyűjtés a proteinuria vizsgálatában kevésbé megbízható, így a Magyar Nephrológiai Társaság ajánlása alapján leginkább a reggeli első vizelet UPCR vizsgálata javasolt a proteinuria diagnosztikájában és követésében. Normálisan az UPCR < 15mg/mmol, 15–50 mg/mmol között mérsékelt, > 50mg/mmol esetén jelentős proteinuriáról beszélünk. A diagnózis alapja a klinikum és az immunszerológia, a többi vizsgálat csak kiegészítő, megerősítő jellegű (5D) [(2, 10, 19–21)].

3. Differenciáldiagnosztika:

Ajánlás3

Az SLE sokszínű megjelenése miatt ki kell zárni más szisztémás autoimmun betegségeket, valamint bizonyos reumatológiai, hematológiai, nephrológiai, neuro-pszichiátriai, bőrgyógyászati, infekciózus, és malignus kórképeket. (D)

A kizárandó egyéb kórképek:

- más szisztémás autoimmun betegségek (nem differenciált collagenosis, szisztémás sclerosis, primer Sjögren szindróma, APS, dermato/polymyositis, kevert kötőszöveti betegség, szisztémás vasculitisek)
- reumatológiai kórképek (rheumatoid arthritis, felnőttkori Still-betegség, polymyalgia rheumatica, fibromyalgia pozitív ANA teszttel)
- hematológiai betegségek (ITP, TTP/HUS, autoimmun haemolyticus anaemia, egyéb eredetű haemolysisek, Evans szindróma, leukaemiák, myelofibrosis, lymphomák, DIC)
- nephrológiai kórképek (proteinuriával=haematuriával +/- vesefunkcióromlással járó primer vagy szisztémás glomerularis, ritkán tubulointerstitialis, ill. vascularis vesebetegségek)
- infekciók (tuberculosis, sepsis, subacut infectiv endocarditis, AIDS, toxoplasmosis, szifilisz)
- malignus kórképek (lymphoproliferatív betegségek, szolid tumorok)
- neuropszichiátriai kórképek (vascularis és metabolikus betegségek, sclerosis multiplex, symptomás epilepsia esetén annak egyéb okai, polyneuropathiák egyéb okai, myasthenia gravis; myelitis transversa esetén gerincvelői térfoglalás, traumás harántlézió, trópusi spasticus paraparesis; diffúz elváltozások esetén vírus encephalitisek)
- bőrgyógyászati betegségek (psoriasis, polymorf fényexanthema, infekció vagy gyógyszer túlérzékenység okozta bőrtünetek, autoimmun urticaria, hypocomplementaemiás vasculitis, rosacea).

4. Betegségaktivitás:

Ajánlás4

A diagnózis igazolását követően kiinduláskor, majd minden egyes vizit alkalmával szükséges meghatározni a betegség aktivitását az aktuálisan érvényben levő aktivitási skála segítségével. Jelenleg az SLEDAI ajánlott. (A-B)

A diagnózis igazolását követően kiinduláskor, majd minden egyes vizit, vagy osztályos bentfekvés alkalmával szükséges meghatározni a betegség aktivitását validált módszerrel. A legtöbb ajánlásban a SLEDAI használata szerepel (1A). A betegség aktív, ha a pontszám az előző vizit óta legalább 4-gyel emelkedett [(10, 22)]. Emellett más validált módszerek (pl. SELENA-SLEDAI, BILAG, SLAM-R) is elérhetők [(23)].

A fellángolás („flare”) a betegségaktivitás alapján definiálható (4C) [(24)]. Típusosan, a szokványos kezelés mellett a betegek 17–38%-ában, LN esetén 8–26%-ban jelentkeznek súlyos fellángolások abban az esetben is, amikor a beteg kezdetben reagált a kezelésre. A flare feltétlenül terápiamódosítást igényel (2B) [(7)]. Amíg a remisszió sokszor nehezen elérhető, a flare prevenció realisztikus, bár nem minden betegnél elérhető cél, mely a szervi károsodás megelőzését is szolgálja (2B) [(7)].

Az aktivitást sűrűn (3–6 havonta) meg kell határozni, mert a szervi károsodással egyértelműen összefügg (3C) [(7)]. Több munkacsoport megpróbálta meghatározni az „SLE remisszió” fogalmát, de ez a betegség komplexitása és heterogenitása miatt általánosságban nehezen kivitelezhető (3C). Ehelyett a „szerv-specifikus” kimenetel jobban értelmezhető (lásd később a LN remissziója vonatkozásában) [(7)].

5. A szervi károsodás felmérése:

Ajánlás5

A diagnózis felállítását követően ajánlott meghatározni a szervi érintettséget, a szervek funkcionális állapotát és a krónikus szervi szövődeményeket validált módszerrel. Jelenleg a SCLICC/ACR Damage Index (SDI) ajánlott. A már meglévő károsodás további károsodást indukál, ezt szem előtt kell tartani. (A-B)

A diagnózis felállítását követően ajánlott meghatározni a szervi érintettséget, a szervek funkcionális állapotát és a krónikus szervi szövődeményeket a SLICC/ACR Damage Index (SDI) segítségével (1A) [(7, 10, 25)]. Igazolt, hogy a szervspecifikus SLE aktivitás, leginkább a hematológiai, neuropszichiátriai és renalis doménben, szorosan összefügg a későbbi szervkárosodással. Emellett egy károsodás újabb károsodást indukál, ezért kiemelten fontos a szervi érintettség követése. Ezért szükséges a betegségaktivitást minimalizálni (3C) [(7)].

6. Társbetegségek:

Ajánlás6

Az SLE betegekben bizonyos társbetegségek rizikója megnő, részben az alapbetegség, részben az alkalmazott terápia következtében. A legfontosabb társbetegségek az infekciók, vascularis, metabolikus és malignus kórképek. A rizikófaktorok minimalizálása, a korai felismerés, kezelés és követés kiemelten fontos a társbetegségek megelőzése és kimenetele szempontjából. (B-D)

A társbetegségek az SLE-t komplikálják és megnövekedett halálozáshoz vezetnek [(26)]. Az SLE-hez, illetve annak kezeléséhez kapcsolódó, igazolt jelentőségű, az életkilátásokat befolyásoló társbetegségek a következők [(10, 26)]:

- infekciók (urogenitális) (4B–5C)
- (cardio)vascularis (atherosclerosis, hypertonia, avascularis necrosis) (4B–5C)
- metabolikus (diabetes mellitus, dyslipidaemia, osteoporosis) (4B–5C)
- malignus (non-Hodgkin lymphoma, egyéb tumorok) (5C).

Európában a felmérések szerint az utóbbi évtizedekben a vezető halálokok SLE-ben az infekciók és a cardiovascularis betegségek voltak (26)].

Az SLE-s betegek fogékonyabbak az infekciókra, amely rizikót az immunszuppresszió tovább fokozza. Ezért szűrés javasolt tuberculosisra, hepatitis B és C vírusokra (a helyi ajánlásoknak megfelelően, elsősorban immunszuppresszív kezelés előtt, beleértve a nagy dózisú KS kezelést is), HIV-re (rizikótényezők esetén), CMV-re (immunszuppresszív terápia alatt, ha a fertőzésre gyanú van) (2bC) [(2)]. Immunszupprimált SLE-s betegekben, elsősorban a betegség inaktív szakában, előlt kórokozóval történő vakcináció (influenza, pneumococcus) javasolt. Egyéb védőoltások (pl. külföldi utazás esetén) a haszon/kockázat arány mérlegelésével javasolhatóak (2bC) [(2, 27, 28)]. Mivel az infekció rizikóját fokozzák, a gondozás során folyamatosan figyelemmel kell lenni a súlyos neutropenia (<500 sejt/mm³), lymphopenia (<500 sejt/mm³) és az alacsony össz-IgG szint (<5 g/l) előfordulására (1bB) [(2)].

A cardiovascularis és metabolikus betegségek az SLE halálózása szempontjából kiemelt jelentőségűek (26)]. A rizikót a betegség indulásakor és ezt követően legalább évente (magas kockázat esetén sűrűbben) fel kell mérni. Ki kell térni a vascularis anamnezisre, a dohányzásra, testmozgásra, ösztrogéntartalmú gyógyszerek szedésére, valamint a családi anamnézisre. Az egyébként is végzett laboratóriumi vizsgálatok során rendszeresen követni kell a vérzsír- és vércukor-szintet. A vizitek alkalmával vérnyomásmérés, a BMI mérése, gyermekekben a növekedési ütem, a serdülés felmérése szükséges. Összességében az egyébként a cardiovascularis rizikó felmérésére alkalmas eszközök (Európában a SCORE) használata indokolt (1bB) [(2, 26, 29–33)].

Az SLE, mint a legtöbb autoimmun-gyulladásos kórkép, szekunder osteoporosisal jár együtt. Ezért a betegség kezdetén, majd rendszeresen, legalább évente fel kell mérni a megfelelő kalcium és D-vitamin bevitelt, testmozgást, dohányzási szokásokat. A csonttritkulás szűrése elsősorban a menopauzában levő nőkben, a legalább 3 hónapig KS-ot vagy más, csontvesztést okozó gyógyszert szedők esetében, vagy más, osteoporosis rizikótényezőt hordozókban javasolt (2bC) [(2, 34, 35)].

SLE-ben megnő a szekunder malignitások rizikója. Az alapbetegség pathogeneziséből adódó tartós B-sejt stimuláció miatt elsősorban a B-sejtes non-Hodgkin lymphoma rizikója magas, de más szolid tumorok (pl. hörgőrák, méhnyakrák, emlőrák, gastrointestinalis tumorok) gyakorisága is magasabb SLE-ben, mint az átlagpopulációban (36-38). SLE-ben a daganatszűrés a lakossághoz hasonlóan történjen, beleértve a nőgyógyászati rákszűrést és a mammographiát is (2bC) (2)].

Mivel a társbetegségek rizikója az alapbetegségből, főleg annak aktivitásából és a szervi károsodásokból, valamint az alkalmazott kezelés mellékhatásaiból eredeztethető, fontos e tényezők minimalizálása a társbetegségek elkerülése vagy, amennyiben már fennállnak, jobb kimenetele érdekében (4C). A társbetegségeket minden vizit alkalmával fel kell mérni és haladéktalanul kezelni (4C). Ennek megfelelően alacsony dózisú aszpirin (4D), kalcium és D-vitamin pótlás (2A), egyéb anti-osteoporosis szerek (elsősorban biszfoszfonátok) (2A), sztatínok (5D), antihipertenzívumok (5D) adása az átlagpopulációban is alkalmazott elvek szerint javasolt [(7, 10, 29, 31, 32, 34, 39)].

7. A prognózis felmérése:

Ajánlás7

A prognózist az új klinikai tünetek, rutin laboratóriumi és immunológiai vizsgálatok, a szervi károsodások és társbetegségek alapján már a betegség diagnosztizálásakor fel kell mérni. Szükség esetén képkalkotókkal és/vagy biopsziával lehet erősíteni a prognosztikát. (C)

A prognózist az új klinikai tünetek, rutin laboratóriumi és immunológiai vizsgálatok alapján már a betegség diagnosztizálásakor fel kell mérni. Szükség esetén képkalkotó eljárások igénybevételével és/vagy biopsziával lehet erősíteni a prognosztikát [(10)] (4B). Szignifikáns prognosztikai értéke van, a klinikai tünetek közül, a bőrkiütéseknek, arthritisnek, serositisnek, a vese-érintettségnek és a neuropszichiátriai tüneteknek (epilepsziás rohamok, pszichózis) (4B). A laboratóriumi indikátorok közül a súlyos anaemia (4B), a leukopenia/lymphopenia (5C), thrombocytopenia, szérum kreatinin és számított glomerulus filtrációs ráta (eGFR), proteinuria, aktív vizeletüledék, valamint a C3, C4, anti-dsDNS, anti-SS-A (4B), anti-SS-B (5C), anti-RNP és aPL antitest vérszintek (4B) prognosztikai jelentőségűek. Emellett az agyi MRI (4B) és a vesebiopszia eredménye (4B) is prognosztikai értékű [(10, 18-21)]. Korábbi vizsgálatokban az afro-amerikai rassz és a kiinduláskor magasabb kor is rossz prognosztikai faktort jelentett (4C) [(40)].

A juvenilis SLE és LN rendszerint súlyosabb és gyakrabban jár maradandó károsodással (1A-2B) [(4, 10)].

8. Az ellenőrzések gyakorisága:

Ajánlás8

Azoknál a betegeknél, akiknek nincs aktivitása, társbetegsége, krónikus szervi károsodása, 6–12 havonta, ettől eltérő esetekben 3 havonta történő ellenőrzés javasolt. Kifejezett betegségaktivitással járó, kritikus időszakban a laboratóriumi paraméterek hetente történő kontrollja is indokolt lehet. (D)

Azoknál a betegeknél, akik betegsége remisszióban van, nincs társbetegsége és/vagy krónikus szervi károsodása, 6–12 havonta, ettől eltérő esetekben 3 havonta történő ellenőrzés javasolt. Kifejezett betegségaktivitással járó, kritikus időszakban a laboratóriumi paraméterek hetente történő kontrollja is indokolt lehet (5D) [(2, 41, 42)].

9. Gondozási teendők:

Ajánlás9

A betegek vizsgálatának minden vizit alkalmával magában kell foglalnia a klinikai tünetek, a betegség-aktivitás, a fájdalom, a krónikus szervi károsodás, a társbetegségek és az életminőség felmérését validált skálák, klinikai kép és laboratóriumi módszerek segítségével. Fel kell mérni a lehetséges gyógyszertoxicitást is a megfelelő irányelvek szerint. (C-D)

A kulcsfontosságú új klinikai tüneteket (bőrtünetek, arthritis, serositis, neuropszichiátriai tünetek) az első megjelenés, majd a követés során is fel kell mérni (5C). Monitorozás során ezek közül a bőrtünetek a legértékesebbek (5C), rendszeres képi dokumentálásuk is ajánlott. A laboratóriumi vizsgálatok közül a teljes vérkép, a vérszejtsülyedés (We), CRP, szérum albuminszint, vesefunkció, vizeletvizsgálat (üledék, UPCR is), valamint az immunszerológia (ANA, anti-dsDNS, anti-C1q, C3, C4) elvégzése 3–6 havonta javasolt. Indokolt esetben egyéb autoantitestek (anti-Sm, aPL, anti-SS-A, anti-

SS-B, anti-nukleoszóma) ismétlése is ajánlott (4B-5C). Ezek közül, a változás észlelése szempontjából, az anaemia, lymphopenia, thrombocytopenia, proteinuria, C3, C4, anti-dsDNA és anti-C1q a legértékesebb (4B) [(2, 18, 19, 42)].

A korábban negatív anti-SS-A és anti-SS-B antitestek ismételt vizsgálata terhesség vállalása előtt javasolt (5C). Az aPL antitestek ismételt vizsgálata indokolt, ha azok pozitívak lettek, és APS-ra jellemző tünet is van, az APS érvényben lévő irányelvei szerint, aktuálisan és 12 hét különbséggel; illetve, ha az antitestek korábban negatívak voltak, de különleges állapot áll fenn (terhesség vállalása, műtétek, transzplantáció, ösztrogén tartalmú terápia indítása előtt vagy új keletű neurológiai vagy vaszkuláris esemény esetén). Ha a beteg olyan immunszuppresszánszt szed, melynek mellékhatásai lehetnek, a megfelelő labor paraméterek ellenőrzése szükséges (2B-C) [(2, 19)].

A klinikai tünetekre és a laboratóriumi (szükség esetén egyéb diagnosztikai) eljárásokra alapozva, validált módszerek segítségével, minden vizit alkalmával meg kell határozni a betegség-aktivitást, a fájdalom és a krónikus szervi károsodás mértékét, az életminőséget, a társbetegsége(ke)t és a gyógyszertoxicitást (5D) [(2)].

Fontossága miatt külön kiemelendő a szemészeti vizsgálat. Elsősorban a KS-ot és/vagy antimaláriás szert szedő SLE-s betegekben a kezelés megkezdésekor, és a gondozás során, legalább évente, szemészeti vizsgálat javasolt. A szemészeti konzultáció részét képezi az SLE-hez gyakran társuló szekunder Sjögren-szindróma felismerésének is (5D) [(2, 43)].

10. Általános terápiás stratégia:

Ajánlás10

A kezelést meghatározott célok elérése érdekében kell végezni. A terápiás stratégiát a beteggel egyeztetni kell, folyamatosan követni és szükség esetén a módosításokat elvégezni. A terápia céljai a hosszútávú túlélés, a szervi károsodások megelőzése, az aktivitás és az életminőség optimalizálása. Ezek feltétele a betegségaktivitás kontrollja, a társbetegségek és a gyógyszertoxicitás minimalizálása. A kezelést a társszakmákkal együttműködve kell végezni. Főbb szervi érintettséggel nem járó SLE esetén kortikoszteroidok (KS) és/vagy antimaláriás szerek adása javasolt. Antimaláriás szert tulajdonképpen szinte mindenki kapjon. Nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID), a haszon/kockázat arány mérlegelését követően, átmenetileg adhatók. Erre a terápiára nem reagáló betegekben, vagy ha a kortikoszteroid dózist nem lehet a biztonságos, tartósan alkalmazható dózissá csökkenteni, más hagyományos vagy biológiai immunszuppresszió javasolt. (A–B)

Általános alapvetések, hogy az SLE kezelését, a beteggel egyeztetve, célirányosan kell folytatni. Ahhoz, hogy a túlélést maximalizáljuk, a szervi károsodásokat csökkentjük, és az életminőséget optimalizáljuk, a betegségaktivitást vissza kell szorítani és a társbetegségeket, valamint a gyógyszer-mellékhatásokat minimalizálni. Az SLE komplexitása megköveteli a multidiszciplináris megközelítést, a társszakmák bevonását. A betegek hosszú távú követést, felülvizsgálatot és szükség esetén a terápia módosítását igénylik (5D) (1. ábra) [(7)].

A kezelés célja a szisztémás tünetek és a szervi manifesztációk remissziója. Amennyiben ez nem teljesíthető, minimális betegségaktivitást kell elérni, amelyhez validált aktivitási skálákat (preferáltan SLEDAI) és szervspecifikus markereket kell használni (SLE: 3C, LN: 1A). A fellángolások (flare)

megelőzése reális cél lehet (SLE: 2B, LN: 1A). Klinikailag tünetmentes betegeknél, kizárólag immunszerológiai pozitívitás mellett a gyógyszeres kezelés intenzifikációja nem ajánlott. Az ilyen stratégia a gyógyszerek, különösen a KS túlzott használatát és ezáltal fokozott toxicitást jelentene (2B). Mivel a szervi károsodás további károsodáshoz, sőt halálhoz vezethet, a károsodás minimalizálása is alapvető cél (1A). Az életminőséget negatívan befolyásoló tünetekkel (pl. fáradtság, fájdalom, depresszió) is foglalkozni kell a betegségaktivitás és a szervi károsodás kontrollja mellett (2B). A LN és NPSLE korai felismerése és kezelése alapvetően fontos (lásd alább) (2B) [(7)].

Jelentős szervi érintettséggel nem járó (nem-komplikált) SLE esetén KS (2A) és/vagy antimaláriás szerek (2A) adása javasolt. Ma, minden más kezeléstől függetlenül, az antimaláriás szerek alkalmazása mindenképpen ajánlott (2B). Nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID), a haszon/kockázat arány mérlegelését követően, átmenetileg adhatók (5D). Erre a terápiára nem reagáló betegekben, vagy ha a KS dózist nem lehet a biztonságos, tartósan alkalmazható dózissra csökkenteni, más szintetikus immunszuppresszív gyógyszer javasolt. Ezek közül alkalmazható az AZA (4B), MMF (5D), methotrexat (MTX) (2A), illetve, ahol elérhető, célzott terápia (pl. törzskönyvezett belimumab, off-label rituximab) [(7, 10, 44-46)].

11. Lupus nephritis:

Ajánlás11

Lupus nephropathia kivizsgálásában, kezelésében és gondozásában a nephrologus részvétele szükséges. Veseérintettségre utaló bármilyen jel, különösen a napi 0,5 grammot meghaladó proteinuria vagy az 50 mg/mmol-t meghaladó vizelet protein/kreatinin hányados (UPCR), az aktív vizelet üledék (glomerularis haematuria és/vagy cylinder ürítés), romló vesefunkció (szérum kreatinin, eGFR) esetén indokolt vesebiopszia elvégzése. A megfelelő mintavétel és feldolgozás, kiértékelés nephrológiai, nephropathologiai centrumokban biztosított. A lupus nephritis kimenetele szempontjából a vesefunkció, proteinuria, vizeletüledék és a vesebiopszia bír független prediktív értékkel, az immunlaboratóriumi változások kevésbé. Terápiás szempontból, induktív céllal, KS, immunszuppresszív szerekkel (cyclophosphamid: CY, mycofenolat mofetil: MMF) kombinálva javasolhatók, mert e szerekkel a progresszió bizonyítottan lassítható. Az immunszuppresszív kezelés indikált IIIA vagy IIIA/C (?V) illetve IVA vagy IVA/C osztályú nephritisben (1A), valamint a tisztán V osztályú betegségben is, amennyiben a proteinuria a napi 1 grammot meghaladja (UPCR > 100 mg/mmol). Fenntartó kezelésként MMF vagy azathioprin (AZA) választandók, V. osztályú nephritisben calcineurin inhibitor (cyclosporin, tacrolimus) is alkalmazható. Súlyos nephritis flare (gyors vesefunkció-romlással járó félholdas glomerulonephritis) esetén pulzus kortikoszteroid, nagyobb dózissal cyclophosphamid, esetleg plazmacsere/immunadszorpció javasolt. Hatástalanság, a fenti szerek intoleranciája, ellenjavallata esetén rituximab, intravénás immunglobulin adása is indokolt lehet. Végstádiumú vesebetegségben dialízis és transzplantáció választandó. (A–B)

Lupus nephritisben (LN) csak a vesefunkció, a vizeletüledék, a proteinuria és a vesebiopszia együttese alkalmas a diagnózis felállítására és a kimenetel megítélésére. A napi 0,5 grammot meghaladó proteinuria vagy a 50 mg/mmol-t meghaladó UPCR és az aktív vizelet üledék glomerularis (hematuria és/vagy cylinder ürítés) segítik a lupus nephritis diagnózisának felállítását (2C). Az anti-dsDNS, anti-C1q és C3 szint mérése, valamint e paraméterek változása csak kiegészítésként javasolt, mivel ezek kevésbé jelzik a terápiás választ és a kimenetelt (2C). A veseérintettség nagy jelentősége miatt

nephrologussal történő konzultáció javasolt, aki a vesebiopszia indikációját felállítja, segít az egyéb eredetű (pl. gyógyszer okozta) renalis tünetek elkülönítő diagnosztikájában, a nem LN okozta, de lupusszal kapcsolatos kórképek (pl. thrombotikus microangiopathia) diagnózisában, valamint a vesebetegség kezelésében (pl. progresszió lassítása diétával, a szövődmények, pl. renalis anaemia kezelése) (5D). Veseérintettségre utaló bármilyen tünet, különösen napi 0,5 g vagy kifejezettebb proteinuria, ehhez társuló haematuria és/vagy sejtes cilinder ürítése a vesebiopszia indikációját képezi (5C) [(4, 5, 10, 19, 47)].

Javasolt az ISN/RPS 2003-as klasszifikációjának követése, kiegészítve az aktivitást és kronicitást jellemző hisztopathológiai eltérések megadásával valamint az aPL antitestekkel asszociált vascularis eltérések megadásával (4C) [(4, 48–51)].

A LN kiemelten fontos az SLE prognózisa szempontjából. A legfontosabb prognosztikai tényezők a glomerularis elváltozások (1A), az aktivitási-kronicitási jelek (1A), a tubulo-interstitialis jelek (2B) és a vascularis eltérések (3C) [(4, 5)]. A hosszútávú kimenetel indikátorai a szérum kreatinin (1A), eGFR (1A), proteinuria (1A), vérnyomás (1A), hemoglobin koncentráció (2B) változása, valamint az aPL antitestek (2B) és a plazma lipidek (2B) [(4)].

Aktív LN esetén rendszeres, a diagnózist vagy flare-t követő első 2–4 hónapban 2-4 hetente, azt követően 1–3 havonta történő ellenőrzés javasolt (2B). Később a vizitek sűrűsége a kezelésre adott választól függ. Az aktivitás monitorozása minden 3–6 hónapban indokolt (4C). A gondozás során a testsúly, vérnyomás, vérkép, kémia (nátrium, kálium, kalcium, foszfát, alkalikus foszfatáz), vizeletüledék, proteinuria, szérum kreatinin, eGFR, anti-dsDNA és C3 szintek követése (2B-3C). Ismételt vesebiopszia indokolt szövettani kép változás (transzformáció) vagy új vesebetegség gyanújakor, illetve késői progresszió esetén (2B–3C). Amennyiben lehetőség van rá, kiinduláskor javasolt meghatározni, és időszakosan követni a lipidprofil, aPL és anti-C1q antitesteket. A felsorolt paraméterek diagnosztikus értékűek is lehetnek (2B–3C). Idült vesebetegség esetén javasolt a D-vitamin szint, valamint a parathormon és a csontbiokémiai markerek mérése (5D) [(4, 5, 10, 20, 21, 52)].

A LN kezelésének célja a vesefunkció hosszútávú megőrzése, a fellángolások megakadályozása, a kezeléshez köthető mellékhatások elkerülése, az életminőség megőrzése és a túlélés javítása. A terápiás cél 6 hónapon (de nem több, mint 12 hónapon) belül a komplett remisszió elérése. A komplett remisszió jellemzői az 50 mg/mmol UPCR és a normális, vagy <10% csökkenést mutató eGFR. Részleges remissziót jelez a proteinuria 50%-os csökkenése és a közel élettani vesefunkciós paraméterek. A komplett és részleges remisszió elérése vagy hiánya alapvetően meghatározza a prognózist (1B). A terápiás eredménytelenség definíciója, ha a proteinuria csökkenése 50% vagy kevesebb, egy év eltelte után is perzisztál, illetve az eGFR romlik (2B–3C) [(4, 5, 7, 47)]. LN-ben az indukciós immunszuppresszív kezelés után legalább 3 évig kell folytatni fenntartó kezelést a kimenetel optimalizálása végett (2B) [(4, 7)].

Proliferatív LN-ben KS javasolt, melyet kombinálni kell más immunszuppresszív szerekkel, mert a veseelégtelenség megelőzése bizonyítottan csak így lehetséges (1A). A fenntartó kezelés során a betegségkontrollhoz szükséges legkisebb KS dózist javasolt alkalmazni, majd, tartós remisszió esetén, a KS-ot meg kell próbálni teljesen elvonni (2B). Hosszú távú hatékonyság a CY-ot tartalmazó protokollokkal igazolódott, bár ennek a szernek komoly mellékhatásai lehetnek (1A). Rövid és

közepes tartamú vizsgálatok igazolták, hogy a MMF hasonlóan hatékony a pulzus CY-hoz, mellékhatás profilja kedvezőbb (2A) [(4, 7, 10, 52)].

Ami a konkrét ajánlást illeti, a terápiát a vesebiopsziás lelet vezérelje elsősorban, azonban a kezelés személyre szabott és flexibilis legyen, mivel a betegség súlyossága és a terápiára adott válasz jelentős egyéni változékonyságot mutat. Az ISN/RPS 2003-as klasszifikáció szerinti III_A vagy III_{A/C} (?V) illetve IV_A vagy IV_{A/C} osztályú nephritisben immunszuppresszív kezelés indikált (1A). Emellett a tisztán V osztályú betegségben is javasolt a kezelés, amennyiben a proteinuria a napi 1 grammot meghaladja angiotenzin konvertáz enzim (ACE) gátló vagy angiotenzin receptor blokkoló (ARB) kezelés mellett is (4C). Amennyiben III_A vagy III_{A/C} (?V) illetve IV_A vagy IV_{A/C} osztályú nephritis igazolódik, kezdeti indukciós kezelés javasolt MMF (céldózis: napi 3 gramm 6 hónapig) (1A) vagy alacsony dózisú intravénás CY (összdózis: 500 mg kéthetente, azaz 3 gramm 3 hónap alatt) (1B) KS-okkal kombinálva. Ennek a stratégiának van a legjobb hatás/toxicitás aránya. Amennyiben rossz prognózisra utaló tényezők (a vesefunkció gyors romlása, jelentőse crescentképződés és/vagy fibrinoid necrosis) vannak, hasonló stratégia követendő, de a CY havonta alkalmazható magasabb dózisokban (0,75–1 g/m²) (1A) vagy orálisan adható (2–2,5 mg/kg/nap) 3 hónapig (3B). A hatékonyság növelése és a kumulatív KS dózis csökkentése érdekében a KS kezelést kezdetben három egymás utáni pulzus KS kezeléssel (500–750 mg), amit 4 hétig orális KS követ (0,5 mg/kg/nap). Ezt követően a KS adagját 4–6 hónap alatt 10 mg/nap alá csökkentjük (3C). A tisztán V osztályú, de nephrotikus proteinuriával járó esetekben MMF (céldózis napi 3 gramm 6 hónapig) és orális KS (0,5 mg/kg/nap) kombinációja (2B), alternatívaként CY (2A), vagy calcineurin inhibitorok, azaz cyclosporin A (CsA) (2A) vagy tacrolimus (3B), illetve rituximab adható (4C). Amennyiben a MMF vagy CY nem hatásos, MMF-ről CY-ra, CY-ról MMF-re, vagy bármelyik szerről rituximabra lehet váltani (4C). Külön kell szólnunk az AZA kezeléstről. Ez a szer enyhébb LN-ben, kedvezőtlen prognosztikai tényezők hiányában adható III–IV osztályú nephritisben (2B), vagy ha az V osztályú betegségben nem nephrotikus mértékű proteinuria van (4C). AZA adható akkor is, ha az MMF vagy CY ellenjavallt vagy nem tolerálható (4C). AZA mellett a relapszus ráta magasabb, mint MMF vagy CY mellett (2B) (4)].

Amennyiben a kezdeti kezelés hatékony, a fenntartó immunszuppresszív kezelést kisebb dózisú MMF-lel (céldózis 2 gramm/nap) vagy AZA-nel (2 mg/kg/nap) javasolt végezni alacsony dózisú KS-dal kombinálva (5–7,5 mg/nap) legalább 3 évig (1A). Ezt követően a gyógyszerek fokozatos leépítése megkísérelhető, a KS-dal kezdve (4C). Azon betegek, akiket kezdetben MMF-lel kezeltek, ezen a szeren maradjanak, hacsak terhességet nem tervez a beteg (4C). Gyermekvállalás esetén AZA-re javasolt váltani legalább 3 hónappal a tervezett teherbeesés előtt (3C). A tisztán V osztályú nephritisben fenntartóként is calcineurin inhibitorok javasoltak (4C) [(4)].

Az immunszuppresszió mellé kiegészítő kezelésként, ACE gátlók vagy ARB-k javasoltak proteinuria (UPCR >50 mg mmol) vagy hipertensio esetén (2B). A fennálló dyslipidaemia miatt tartós sztatín szedés javasolt (LDL célérték 2,58 mmol/l) (4C). Antimaláriás szer (hydroxychloroquin előnyösebb) javasolt, mely csökkenti a vesefeléángolásokat és a vese és cardiovascularis szervi károsodás veszélyét (3C). A társbetegségek megelőzésére aPL antitestek megléte esetén alacsony dózisú aspirin, a csont védelme érdekében kalcium és D-vitamin szupplementáció, valamint nem élő vakcináció javasolt (4C). Nephrosis szindrómában, ha a szérum albumin <20 g/l, különösen, ha aPL antitestek is jelen vannak, antikoaguláció indokolt (4C) [(4)].

A végstádiumú vesebetegségben vesepótló kezelés indikált (2B). A dialízis és a transzplantáció alkalmazásával hasonló hosszú távú beteg- és graft-túlélést észleltek, mint nem SLE-s, nem diabetezes betegekben (3B). A kétféle eljárás közül a transzplantáció hosszabb távú eredményei jobbak, mint a dialízisé (5C). Peritoneális dialízis esetén az infekció veszélye nagy (2B). A transzplantáció feltétele a 3–6 hónapja inaktív betegség vagy alacsony betegségaktivitás (2B–3C). Transzplantációt követően 3 havonta szükséges ellenőrizni a fent említett klinikai és laboratóriumi paramétereket. Jobb kimenetel várható akkor, ha az SLE legalább 3–6 hónapja nem aktív vagy alacsony aktivitást mutat; ha a veseátültetés élődonoros volt (2B) és pre-emptív transzplantáció történt (3C). Transzplantáció esetén is aPL antitestek kimutatása szükséges, mert a graftban vascularis pathologia alakulhat ki (2B-3C) [(4, 5)].

Gyermekkorban a LN általában a betegség kezdete után hamarabb jelentkezik (1A), súlyosabb és hamarabb okoz szervi károsodást, mint felnőttekben (2B). A diagnosztika, kezelés és monitorozás hasonló ahhoz, ahogy a felnőtteknél végezzük (3C) [(4)].

12. Neuropszichiátriai lupus:

Ajánlás12

SLE betegekben a neuropszichiátriai lupus (NPSLE) kivizsgálása, előzetes rizikófelmérés esetén, az egyébként is alkalmazott diagnosztikus algoritmus (klinikai, laboratóriumi, képalkotó és neuropszichiátriai) szerint történjen. Mivel ezek a manifesztációk autoimmun-gyulladásos eredetűek, ezért, a tüneti kezelés mellett, immunszuppresszív terápia javasolt. (B–D)

A neuropszichiátriai SLE (NPSLE) tünetei megelőzhetik, kísérhetik vagy követhetik az SLE diagnózisának felállítását. Az esetek 50–60%-ában már a betegség első évében megjelennek a tünetek és 40–50%-ban az SLE általános aktivitásához kapcsolódnak (2B) [(3, 53, 54)].

Gyakori (5–15% kumulatív incidencia) NPSLE manifesztációk a cerebrovascularis betegség és az epilepszia. Közepes gyakoriságúak (1–5%) a súlyos kognitív diszfunkció és a depresszió. Ritkán (<1%) jelentkezik a pszichózis, chorea, myelitis, agyidegtünet és asepticus meningitis (2B). Az atherosclerotikus és thromboemboliás megbetegedések közül SLE-ben az ischaemiás agyi vérkeringési zavar gyakori, a vérzéses stroke ritka. Agyi vasculitis által okozott acut agyi vérkeringési zavar extrém ritkán fordul elő (2B). Egyszeri konvulzió gyakori SLE-ben. Az ismétlődés esélye nem tér el az átlagpopulációban észlelttől (2B). Enyhe és közepes súlyosságú kognitív diszfunkció SLE-ben gyakran, súlyos, funkcionális deficittel járó forma ritkán fordul elő. Ennek megerősítése és követése neuropszichológiai tesztekkel, a társszakmák bevonásával javasolt (2B) [(3, 53–55)].

Az SLE indulásakor fel kell mérni az NPSLE kialakulására hajlamosító rizikófaktorokat. Legalább ötszörös kockázatot jelentő erős rizikótényezők az alapbetegség általános aktivitása, megelőző NPSLE (különösen a kognitív diszfunkció és a convulsio) és az aPL antitestek jelenléte. Utóbbiak főleg a cerebrovascularis betegség, epilepszia és chorea kialakulásával függnek össze (2B) [(3)].

A NPSLE kivizsgálása, gyanú esetén, az egyébként is alkalmazott diagnosztikus algoritmus (klinikai, laboratóriumi, képalkotó és neuropszichiátriai) szerint történjen (2D). A NPSLE diagnózisának felállítása szempontjából, gyanú esetén, a klinikai tünetek közül a fejfájás (3A), szorongás (5C), depresszió (5C) és a kognitív funkciózavar (4B) kiemelt jelentőségű. A laboratóriumi paraméterek közül az anti-riboszómális P protein (4B) és az aPL antitestek (4B) jelentősége nagy. Emellett a

diagnózis felállítása szempontjából fontos az EEG (4B), neuropszichiátriai tesztek (5C), CT (4B), MRI (4B), PET (4B), SPECT (5C) és más speciális vizsgálatok (5C). A manifesztációk súlyossága és prognosztikai jelentősége miatt neurológussal/pszichiáterrel való konzultáció javasolt [(3, 10, 53)].

A képalkotók közül MRI, az NPSLE idegrendszeri manifesztációjának szerkezeti és funkcionális igazolása mellett, idegsebészeti indikáció vagy infekciózus folyamatok kizárása végett végzendő (2D). Az agyi és gerincvelői MRI vonatkozásában a konvencionális szekvenciák (T1/T2 súlyozott, FLAIR) vagy gadolínium-T1 szekvencia alkalmazása javasolt (1A). Ha az MRI nem hoz eredményt, indokolt esetben egyéb képalkotók (SPECT, PET) végzése is szóba jön (2D). A speciális neuropszichiátriai vizsgálatok közül liquorvétele és -vizsgálat elsősorban a központi idegrendszert érintő fertőzések kizárása végett, annak gyanúja esetén végzendő. Emellett indokolt lehet EEG, neuropszichológiai tesztek, neurofiziológiai vizsgálatok (EMG/ENG) végzése, megfelelő indikáció esetén (2D) [(3)].

Epilepszia esetén EEG és MRI (utóbbi elsősorban az agy strukturális, infektiiv és metabolikus betegségeinek kizárása végett) feltétlenül elvégzendő (2D). Acut konfúzus állapot esetén haladéktalanul liquorvizsgálat és MRI végzése szükséges az infekciózus, metabolikus és toxikus eredet kizárása céljából (3D). Myelitis/myelopathia esetén gadolínium-erősített MRI és liquorvizsgálat szükséges (2D). SLE-ben egyébként a liquor sejtszáma és fehérjetartalma magas, a cukorkoncentráció alacsony lehet. Emellett oligoclonalis fehérje kimutatható. Ezek az eltérések SLE-re nem specifikusak, de a központi idegrendszer gyulladós folyamatát jelzik (5D). Opticus neuritis gyanúja esetén komplett szemészeti vizsgálat (beleértve a fundoscopiát és fluoreszcens angiographiát is), koponya MRI és kiváltott válasz potenciál (VEP) vizsgálat szükséges. SLE-ben az opticus neuritis rendszerint kétoldali, szemben az iszkémiás optikus neuropathiával. Utóbbi rendszerint egyoldali és aPL antitestek jelenléte mellett gyakoribb (3D). A perifériás neuropathia kivizsgálásában elektrofiziológiai vizsgálatok (ENG/EMG) nyújtanak segítséget (3D). A súlyos depresszió nem gyakori, a pszichózis kifejezetten ritka SLE-ben. KS okozta pszichózissal számolni kell. Nem egyértelmű, hogy az immunszerezológiai vagy agyi képalkotó vizsgálatok segítséget nyújtanak-e az idegrendszeri manifesztációk kivizsgálásában (2B) [(3, 53, 56)].

Mivel az SLE-hez társuló neuropszichiátriai manifesztációk (opticus neuritis, acut confusio/kóma, agyi vagy perifériás neuropathia, pszichózis, myelitis transversa) autoimmun-gyulladós eredetű, ezért immunszuppresszív kezelés javasolt (2A) [(3, 10)]. Minden NPSLE manifesztáció esetén elsődleges az alapbetegség kezelése, emellett az adott manifesztációnak megfelelő szokásos (tüneti) terápia szükséges. A pszicho-educációs segítség bizonyítottan mérsékli a további kognitív károsodást (2C) [(3)].

Cerebrovascularis betegség esetén aszpirin javasolt. Stroke után, amennyiben a klasszifikációs kritériumok társuló APS-t igazolnak, hosszú távú antikoaguláció javasolt (2C). Mivel az agyi vasculitis nagyon ritka, immunszuppresszív kezelés a vascularis eltérésekben nem ajánlott (2B). A kognitív diszfunkció kezelése az alapbetegség kontrollja mellett pszicho-educációs támogatás szükséges (2C). Epilepszia esetén a legtöbb esetben nem szükséges immunszuppresszió, mert nincs preventív hatása (3D). Visszatérő tünetek esetén tartós antiepileptikus kezelés javasolt (3D). aPL antitestek mellett jelentkező epilepszia antikoagulást tesz szükségessé (3D). Súlyos, generalizált choreás tünetek esetén KS-ok, más immunszuppresszív szer adása és tartós antikoagulálás javasolt (3D). Súlyos acut zavartság esetén szintén KS-ok és immunszuppresszív terápia jön szóba (3D). Major depresszió és pszichózis állapotában, bár ezek igen ritkák, KS-ok/immunszuppresszió javasolt, különösen, ha a

tünetek az SLE általános aktivitásával járnak együtt (3D). Myelopathia/myelitis korai indukciós kezelést indikál, nagy dózisú KS, majd intravénás CY formájában (2A). Ezt követően fenntartó, kevésbé agresszív immunszuppresszív kezelés megfontolandó (3D). Opticus neuritis eseteiben intravénás KS monoterápiában vagy immunszuppresszív szerrel kombinálva javasolt, bár a folyamat gyakran terápia rezisztens (1A). Perifériás neuropathia súlyos eseteiben KS és immunszuppresszív szer kombinációja javasolt (1A) [(3)].

13. Antifoszfolipid szindróma:

Ajánlás13

SLE-ben aPL antitestek jelenhetnek meg, illetve az SLE APS-val társulhat. A thrombosis és vetélés megelőzésére az ilyen betegekben alacsony dózisú aspirin prevenció javasolt. Ajánlott antimaláriás készítmény alkalmazása is. A thromboembolia rizikóját fel kell mérni. A hormontartalmú gyógyszerek kerülendőek. Thrombosison átesett, nem terhes betegekben vénás történések és ismétlődő artériás események kezelésére, szekunder prevenciójára tartós orális antikoaguláció javasolt. Terhesekben kombinált aspirin és LMW heparin adása javasolt. Szívinfarktuson átesett betegeknél szükséges lehet orális antikoaguláns és aspirin együttes adása, koszorúér sztent behelyezése után pedig kettős tromboocita aggregáció-gátló (aspirin+clopidogrel) és orális antikoaguláns együttes alkalmazása is. (B–C)

Antifoszfolipid antitestek SLE-s betegekben is kimutathatók és a klasszikus APS társulhat SLE-vel. Bizonyítékok vannak arra is, hogy az APS az SLE előfutára is lehet (57–59).

SLE-ben az aPL/APS komplikációt jelent, ezért annak kezelése külön terápiás cél. A terápia menete nem különbözik a primer APS kezelésétől (3C) [(7)].

Az aspirinnel történő primer prevenció mellett csökken a thromboemboliás szövődmények és a vetélés rizikója (5D). Az ösztrogén-tartalmú gyógyszerek fokozzák a thrombosis hajlamot, emellett egyéb rizikófaktorokra is szűrni kell. Thrombosisot követő szekunder prevenció, amennyiben aPL antitestek vannak jelen, tartós orális véralvadásgátlók szedését jelenti (2A). Terhesekben a prevenció LMW heparin és aspirin kombinációjával végezhető (1A) [(10, 57, 59–62)]. APS-asszociált nephropathiában hydroxychloroquin és/vagy aspirin/antikoaguláns adása megfontolandó (4C) [(4)].

14. A nők egészsége, terhesség, fogamzásgátlás és menopauza:

Ajánlás14

Az SLE az anyát és a magzatot is érinti. A terhesség fokozhatja az SLE aktivitását, ezért csak stabil betegség esetén vállalható. A lupus nephritis és az aPL antitestek mellett a pre-eclampsia rizikója magasabb ezért ezek a betegek nagyon szorosan követendőek. Az SLE, különösen a lupus nephritis, valamint az aPL, anti-SS-A és anti-SS-B antitestek vetélést, halvaszületést, koraszülést, intrauterin fejlődési zavart és veleszületett szívblokkot okozhat. Terhesség alatt KS, AZA, antimaláriás szerek, a transzplantációs tapasztalatok alapján cyclosporin A (CsA) és alacsony dózisú aspirin alkalmazhatók. A betegek ellenőrzése terhesség során havonta indokolt. Ösztrogének adása egyéni mérlegelés után lehetséges. A fertilitást az SLE általában nem befolyásolja. (C–D)

Az anya szempontjából terhesség az SLE fellángolását okozhatja (3B), komplikált SLE mellett pedig megnő a pre-eclampsia rizikója (4B). Ezért terhesség SLE-ben csak stabil betegség és inaktív lupus nephritis esetén vállalható, ha legalább 6 hónapon át az UPCR 50 mg/mmol alatti és a GFR 50 ml/min feletti. A betegek ellenőrzése terhesség során havonta indokolt (2B). A magzatot tekintve SLE-ben, különösen nem megfelelően kontrollált betegségben, megnő a vetélés, halvaszülés, koraszülés, intrauterin retardáció és a kongenitális szívblokk esélye (4B-5C). Anti-SS-A, anti-SS-B antitesttel rendelkező terhesek magzatai a 18–26. gesztációs hét között hetente vizsgálandók (magzati ultrahanggal vagy más módon), szívblokk kizárása céljából. Veszülettett szívblokk gyanújakor in utero transzporttal az újszülött olyan intézménybe szállítandó, ahol a pacemaker behelyezésére felkészültek (5C). A fogamzóképeséget az SLE általában nem befolyásolja (5C).

Terhesség alatt, az alapbetegség kezelése biztonságosan KS-ok (5D), AZA (5D), antimaláriás szerek (a nemzetközi ajánlások szerint hydroxychloroquin) (2A) vagy, a transzplantációban szerzett tapasztalatok alapján, CsA (5D) adásával történhet. Alacsony dózisu aspirin, amennyiben szükséges, szintén alkalmazható (5D) [(6, 10, 63)].

LN esetén a terhesség akkor tervezhető, ha az UPCR a megelőző 6 hónapban <50 mg/mmol, az eGFR >50 ml/perc volt (2B). A terhesség alatt antimaláriás szerek (3B), illetve, ha szükséges alacsony dózisu KS (4C), AZA (4C) és/vagy calcineurin inhibitor (4C) szedhető. A gyermekvállalás tudatában sem szabad a terápia intenzitását csökkenteni (4C). A preeclampsia rizikójának csökkentését aspirinnel lehet elérni (3C). A terhes betegeket 4 hetente kell követni, szülész-nőgyógyással együttműködve (4C) [(4)].

Ösztrogének adása (oralis fogamzásgátlók, hormonpótló kezelés a menopauzában) egyéni mérlegelés után lehetséges (2A) [(6, 10)].

15. Nem gyógyszeres kezelési eljárások és életmódi tanácsok:

Ajánlás15

Bőrtünetek esetén fényvédelem ajánlott (4B). Életmódi változtatások (dohányzás abbahagyása, testsúly-kontroll, mozgás) bevezetése javasolt (5D). A nem gyógyszeres kezelések közül a mozgásterápia, fizioterápia, pszichoterápia, rehabilitáció a stratégia fontos elemei (5D) (10, 64–66) (D).

Ellátási folyamat algoritmus (ábrák)

1. ábra: Az SLE diagnózisának és gondozásának algoritmus (saját munka)

