

UVEREJNENÉ: 2.5.2013

LEKÁRSKE LISTY

Lupus: od teórie k praxi

V prostredí hotela Elizabeth, priamo pod Trenčianskym hradom, sa v dňoch. 15. a 16. marca 2013 uskutočnilo ďalšie z cyklu edukačných stretnutí nekomerčného vzdelávacieho centra spoločnosti GlaxoSmithKline MEDIFORUM pod odbornou garanciou Slovenskej reumatologickej spoločnosti SLS, ktoré bolo tentokrát zamerané na problematiku systémového lupus erythematosus (SLE). Tab. 3: Možnosti detekcie autoprotilátok Skrining (obsahuje sérum pacienta autoprotilátky? ANA?) nepriama imunofluorescencia = rôzne substráty, rôzne riedenia v laboratóriách = tkanivové rezy (hepar primátov), tkanivové kultúry (Hep-2) Typizácia (špecifikácia - o aké autoprotilátky ide) konfirmácia, určenie terču = EIA - amplifikovaná ELISA, multiplex, Western blot, Dot blot

Podujatie je zaradené do systému kontinuálneho vzdelávania a každému účastníkovi bolo pridelených 10 kreditov SLK.

Systémový lupus erythematosus

Doslova ako „neriadenú strelu“ označil SLE prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP (NÚRCH Piešťany), pretože ide o chronické zápalové ochorenie, ktoré môže nepríjemne prekvapiť nielen pacienta, ale i ošetrojúceho lekára. V rámci svojej praxe sa s pacientom s týmto ochorením stretol prof. Rovenský prvýkrát v roku 1969 a odvtedy došlo aj v rámci NÚRCH k významnému pokroku v rámci imunomodulačnej liečby SLE, pracovisko bolo medzi prvými v rámci liečby intravenóznymi imunoglobulínmi. SLE je zákerné ochorenie, 15 rokov po stanovení diagnózy sa dožíva 86 % pacientov, teda úmrtnosť je vysoká. Veľké nádeje sa preto vkladajú do cielenej, tzv. „terčovej“ liečby.

SLE predstavuje poruchu imunitného systému charakterizovanú tvorbou autoprotilátok proti intracelulárnym antigénom. Typický je polysymptómový, variabilný klinický obraz, pričom ochorenie sa môže vyskytnúť v každom veku, s rozmanitým priebehom a prognózou. Základom pre zlepšenie prognózy pacientov je včasná diagnóza a následne správna terapia. V rámci slovenského prieskumu incidencie a prevalencie (J. Rovenský a kol., 2011) sa ukázalo, že podľa počtu dispenzarizovaných pacientov dosahuje prevalencia lupusu 26,18/ 100 000 obyvateľov, čo predstavuje približne 1424 pacientov a incidencia je 3,27/100 000 obyvateľov, čo predstavuje približne 178 nových pacientov ročne. Tieto údaje o prevalencii a incidencii sú v súlade so zahraničnými publikáciami. SLE má veľmi variabilný klinický obraz. V jeho priebehu sa môžu striedať rôzne fázy - akútne, subakútne, chronická perzistujúca, ale i bezpríznaková. Typický je sklon k relapsom, ktoré môžu byť veľmi nečakané a často významne zhoršujú už prítomné poškodenie orgánov, napr. poškodenie obličiek vedie až ku chronickej renálnej insuficiencii s potrebou dialýzy. K úmrtiu môžu viesť okrem poškodenia jednotlivých systémov samotným lupusom aj prítomné komorbidity a vznik oportúnnych infekcií. Príznaky a možné komorbidity SLE sú uvedené v tab. 1. Prítomnosť jednotlivých príznakov v čase stanovenia diagnózy je zobrazená v grafe 1, kde ako vidno, pozitivita antinukleárných protilátok (ANA) je prítomná až u 91,4 % pacientov. Sekundárny antifosfolipidový syndróm sa často pripája k SLE a zhoršuje jeho prognózu.

Celkové zhodnotenie SLE zahŕňa: hodnotenie klinickej aktivity ochorenia (orgánové postihnutie, autoprotilátková aktivita, celková aktivita, progresia, výskyt relapsov, stabilizovaný stav, regresia); index poškodenia orgánov (SLICC); symptómy iného ochorenia (antifosfolipidový syndróm, prekryté diagnózy kolagenóz, napr. systémovej sklerózy, Sjogrenov syndróm a iné). Cieľom liečby je potlačenie klinických prejavov, potlačenie tvorby autoprotilátok, navodenie remisie, zabránenie vzniku relapsov, zabránenie ireverzibilnému poškodeniu orgánov a zachovanie čo najlepšej kvality života. Doterajšie zásady liečby SLE sú uvedené v schéme 1. Vývoj smeruje k širšiemu uplatneniu biologickej terapie, ale aj k inovácii antimalarík, ktoré bránia napr. predčasnému vývoju aterosklerózy a stabilizujú remisiu ochorenia. Čo sa týka prognózy prežívania pacientov, zatiaľ čo v roku 1953 sme boli pri SLE v podstate bezmocní a priemerné prežívanie pacientov bolo okolo 4 rokov, s liečbou glukokortikoidmi a imunosupresívami sa situácia zlepšila. Možno predpokladať, že s nástupom cieľenej biologickej liečby sa prognóza bude ďalej zlepšovať.

V rámci už spomínaného prieskumu na Slovensku sa ukázalo, že podiel pacientov s aktívnym ochorením je až 83,3 % (n = 1187), z toho podiel s vysokou aktivitou ochorenia (napr. pozitívne anti-dsDNA a nízky komplement) až 30,3 % (n = 360) pacientov. Navyše bolo v tomto súbore pacientov vo vysokom percente zistené trvalé poškodenie v dôsledku SLE, ktoré významne zhoršuje prognózu a redukuje kvalitu života (očné u 9 %, neuropsychiatrické u 25 %, obličkové u 27 %, pľúcne u 22 %, kardiovaskulárne u 22 %, poruchy periférnych ciev u 32 %, GIT u 7 %, muskuloskeletálne u 55 %, kožné u 23 %, predčasná hypofunkcia pohlavných orgánov u 14 %, diabetes mellitus u 9 % a malignity u 1 %). V rámci nových terapeutických postupov je dostupná a schválená (2012) FDA aj EMA prvá cieľená biologická liečba monoklonálna protilátka belimumab, - ľudská

ktorá sa selektívne viaže a inhibuje biologickú aktivitu solubilného BlyS (stimulátora Blymfocytov) Ďalšie molekuly sú v rôznych štádiách vývoja (v rámci B-lymfocytov je to blokáda CD20 rituximabom alebo ocrelizumabom, resp. CD22 epratuzumabom, v rámci T-buniek a dendritických buniek blokáda CTLA-4 a CD80/ 86 abataceptom) - obr. 1. V závere prof. Rovenský uviedol, že: stupeň orgánového poškodenia pri SLE výrazne súvisí s aktivitou ochorenia; pacienti v slovenskom prieskume s veľmi vysokou aktivitou mali priemerne naraz až 7 orgánových poškodení; od stanovenia diagnózy SLE ubehlo priemerne 11 rokov.

SLE a jeho dopad na pacienta

Doc. MUDr. Želmíra Macejová, PhD. prezentovala výsledky patientskeho prieskumu autorského kolektívu Ž. Macejová, M. Oetterová, M. Záriková (I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice). Išlo o neintervenčné sledovanie, nezávislé od liečby, zber údajov bol anonymný formou dotazníka vyplneného pacientom a výsledky boli spracované popisnou štatistikou. Cieľom bolo: zhodnotiť dopad ochorenia na kvalitu života u pacientov so SLE;

zhodnotiť náklady a výdavky pacientov spojené s ochorením; sprostredkovanie pohľadu pacienta na ochorenie. Zber údajov sa uskutočnil v mesiacoch júl a august 2011, koordinačné centrá boli III. interná klinika a I. interná klinika Univerzity Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, spolu boli spracované údaje od 76 pacientov. Dotazník tvorilo 32 otázok zameraných na demografické údaje, vplyv ochorenia na prácu, dopad na kvalitu života, nežiaduce účinky súčasnej liečby SLE a informovanosť o ochorení a liečbe. Ženy tvorili 88 % súboru a muži 11 % (u 1 % nebolo pohlavie uvedené), čo je v súhlase s výskytom SLE v literatúre (pomer výskytu u žien versus u mužov 9 : 1). Priemerný vek v súbore bol 42,7 roka, v rozsahu od 20 do 79

rokov, s najväčším podielom osôb vo veku 30 - 39 rokov. Priemerný vek v čase diagnózy ochorenia bol 29,3 roka a priemerný čas od prvých príznakov ochorenia do stanovenia diagnózy bol 1,5 roka. Priemerná dĺžka trvania ochorenia bola 13,1 roka. Čo sa týka ďalších demografických dát, v rámci spolužitia v domácnosti 12 % pacientov uviedlo, že žijú sami, 51 % s manželom/manželkou, 33 % s príbuznými alebo priateľmi. Zo súboru malo 37 % vysokoškolské vzdelanie, 40 % strednú školu s maturitou, 18 % strednú školu bez maturity a 5 % základné vzdelanie.

Čo sa týka dopadu ochorenia, 63 % pacientov je na invalidnom dôchodku (46 % plný, 52 % čiastočný), z pacientov na plnom invalidnom dôchodku je aktívnych 27 %, z pacientov na čiastočnom invalidnom dôchodku je aktívnych 64 %. Z pacientov, ktorí nepoberajú invalidný dôchodok, väčšina pracuje na plný úväzok. Ťažko zdravotne postihnutých je 41 % pacientov. Čo sa týka dopadu ochorenia v čase vyšetrenia, 16 % pacientov udávalo zhoršenie stavu, 66 % stabilizované ochorenie s prejavmi SLE, len 18 % aktuálne nevykazovalo prejavy ochorenia. Celkový dopad SLE na kvalitu života je obmedzujúci u 57 %, veľmi obmedzujúci u 21 %, mierne obmedzujúci u 21 % a neobmedzujúci len u 1 %. Horšie hodnotenie prichádza so zhoršeným zdravotným stavom. Až 75 % pacientov navštívilo za posledný mesiac lekára kvôli SLE, tretina aktívnych pacientov chýbala v škole alebo v práci za posledný mesiac. V priemere na 1 aktívneho pacienta je to 4,6 dní absencie. Štyria pacienti (10 % z aktívnych) chýbali v práci celý mesiac. Polovica pracujúcich pacientov bola za posledný rok PN (17 % bolo PN 3krát), priemerné trvanie 1 PN bolo 23 dní; priemerný počet PN na pacienta 1,0. Za posledný rok bolo hospitalizovaných 62 % oslovených pacientov, z nich 4 % až 6-krát.

Čo sa týka dopadu SLE na financie, toto ochorenie značne negatívne ovplyvňuje pracovné uplatnenie - až 39 % pacientov muselo zmeniť prácu, 24 % muselo pracovať pod úroveň svojej kvalifikácie a až 46 % uvádza nižší príjem kvôli ochoreniu. Mesačné doplatky predstavujú v priemere 28,1 eur. Z toho výdavky za lieky u 89 % pacientov priemerne 13,5 eur na pacienta, náklady na cestovné u 57 % pacientov 10,9 eur na pacienta a z iných nákladov napr. u 20 % pacientov priemerne 3,8 eur na pacienta, prevažne na zdravotnícke pomôcky a iné lieky. Čo sa týka obmedzení pri činnostiach, najviac ovplyvnené sú pracovná kariéra (68 %) a spoločenské aktivity (63 %), problémy sú aj v oblasti rodiny a partnerského vzťahu, 30 % uvádza obmedzenie „mať dieťa alebo viac detí“, problémy sú aj v sexuálnej oblasti. Z bežných činností boli najviac ovplyvnené pobyt na slnku (letné obdobie - až 60 % vôbec nemôže byť na slnku) a namáhavejšia činnosť alebo šport. Obmedzenia vo všetkých sledovaných činnostiach sú prítomné u viac ako u 50 % pacientov. Únava postihuje vyše 72 % pacientov, bolesť udáva 49 % (výraznú 42 %, miernu 50 %, len 8 % pacientov nemá bolesti počas pokojovej fázy ochorenia). Až 70 % pacientov pociťuje nežiaduce účinky liečby (NÚL), pričom väčšina z nich pociťuje viacero nežiaducich účinkov súčasne. Len 3 % pacientov neužívajú lieky. Medzi najčastejšie NÚL patria poruchy GIT (32 %), problémy so zrakom (18 %), zvýšenie telesnej hmotnosti (17 %), problémy s cievami, modriny (17 %), kožné problémy (14 %), psychické problémy (13 %), problémy s krvným tlakom (13 %), ďalej sú to alopecia, osteoporóza, bolesti, kvasinkové infekcie, únava, problémy s obličkami a búšenie srdca. Čo sa týka informovanosti, zo všetkých pacientov len dve tretiny považujú informácie o ochorení a liečbe SLE za dostatočné. Najčastejším zdrojom informácií je pre nich ošetrojúci lekár (91 %) a internet (80 %), ďalej sú to časopisy, iní pacienti, televízia a rozhlas, rodina a známi, iné zdroje, ale aj napr. zdravotná sestra.

Závery prieskumu zhrnula doc. Macejová do niekoľkých bodov: SLE postihuje hlavne ženy v produktívnom veku (priemerný vek v čase diagnózy je 29 rokov); celkový dopad SLE sa prejavuje ako obmedzujúci v 57 %) a veľmi obmedzujúci v 21 %; 63 % pacientov má priznaný invalidný dôchodok, (46 % úplný a 52 % čiastočný); dôsledky pokojovej fázy ochorenia zahŕňajú únavu, mierne alebo výrazné bolesti, zníženú fyzickú aktivitu; viacero príznakov súčasne; aj najmenej frekventované príznaky (depresia a poruchy pamäte) sa vyskytujú u viac ako polovice pacientov; nežiaduce účinky liečby má až 70 % pacientov (väčšina viacero súčasne), najčastejšie aj závažné ochorenia ako problémy s GIT, cievmi a krvným tlakom, poruchy zraku, osteoporózu; zo životných situácií pacienti vnímajú ako najvýraznejšie postihnutie v oblasti pracovnej výkonnosti a možnosti budovania si kariéry (68 %) a možnosti uskutočňovať spoločenské aktivity (63 %), tretina pacientov uvádza problémy v oblasti rodiny a partnerského vzťahu; z bežných činností boli najviac ovplyvnené pobyt na slnku a namáhavejšia činnosť alebo šport, značný podiel pacientov nemôže tieto aktivity vykonávať vôbec.

Imunológia SLE - od teórie k praxi

Podrobný prehľad o súčasných možnostiach modernej diagnostiky a hodnotenia aktivity SLE poskytla doc. Ing. Stanislava Blažíčková, PhD. (Katedra teoretických disciplín a laboratórnych vyšetrovacích metód v zdravotníctve, fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnavská univerzita). Ako uviedla, etiológia SLE je predmetom rôznych hypotéz. Patrí medzi systémové autoimunitné ochorenia a odhalenie príčin vzniku by vysvetlilo vznik poškodzujúcej autoimunity ako všeobecného patogenetického javu. Kľúčovým procesom je reakcia imunitného systému na určitý antigén, ktorá u vnímavého jedinca spúšťa celú kaskádu autoagresívnych reakcií. V tomto procese sa uplatňujú rôzne abnormality funkcií, regulácie a interakcií buniek imunitného systému (T-lymfocytov, B-lymfocytov, makrofágov, dendritických buniek, neutrofilov). Výsledkom sú zmeny v apoptóze, aktívny prienik protilátok do jadra bunky, NETs (neutrophil extracellular traps) a polyklonová aktivácia B-lymfocytov. Pri normálnej imunologickej odpovedi Blymfocyty proliferujú a dozrievajú na plazmatické bunky produkujúce protilátky. Apoptóza autoreaktívnych B-lymfocytov je mechanizmus normálnej regulácie imunitného systému. Pri SLE autoreaktívne B-lymfocyty prežívajú a autoprotilátková aktivita prispieva k zápalu a poškodeniu tkanív. Viaceré štúdie dokázali, že pacienti so SLE majú zvýšené hladiny BlyS (stimulátora B-lymfocytov), ktorý podporuje predĺžené prežívanie B-lymfocytov, vrátane autoreaktívnych B-lymfocytov produkujúcich autoprotilátky. Belimumab predstavuje cieleňú monoklonovú protilátku, ktorá špecificky viaže solubilný BlyS, a tým inhibuje prežívanie B-lymfocytov, vrátane autoreaktívnych Blymfocytov a redukuje ich diferenciáciu na plazmatické bunky produkujúce imunoglobulíny. Autoprotilátky sú typickým znakom SLE a stále sa hromadia nové informácie o antigénnych terčoch týchto autoprotilátok (existujú literárne odkazy na 156 špecifít autoprotilátok). Dôležité sú protilátky, ktoré sú namierené proti štruktúram bunkového jadra, predovšetkým proti zložkám chromatínu a ich komplexom. Majú potom význam nielen z patogenetického hľadiska, ale aj pre diagnostiku SLE a iných systémových ochorení (antidsDNA a protilátky proti nukleozómom). So SLE asociované SLE „nešpecifické" protilátky zahŕňajú napr. Anti-Ro, anti-La, APLA a anti-C1q, SLE „špecifické" sú proti zložkám chromatínu (ssDNA, dsDNA, históny, nukleozómy, DNP, komplex DNA + nukleoproteín), anti-Sm a riboP. Antinukleárne protilátky - ANA sú namierené proti intracelulárnym antigénom a sú zacielené na mnohé antigénové terče. Môžu byť špecifické pre chorobu (tab. 2), a tým predstavovať diagnostický parameter (anti-Sm, anti-Scl70), alebo indikátor aktivity (anti-

dsDNA, anti-DNP) alebo sú asociované s viacerými chorobami (anti-Ro, anti-U1-RNP). Prevalencia troch hlavných typov autoprotílátok pri SLE je uvedená na obr. 2.

Protílátky proti dvojvláknovej DNA (dsDNA) patria medzi najvýznamnejšie pre SLE (hlavne pri renálnych komplikáciách), pretože korelujú s aktivitou ochorenia (prevalencia 60 %, v remisii môžu ich hladiny klesať až na nedetekovateľnú úroveň), teda majú nielen diagnostický, ale aj prediktívny význam. Tieto patogénne antidsDNA sú triedy IgG, anti-dsDNA triedy IgM majú skôr ochranný význam. Protílátky proti jednovláknovej DNA (anti-ssDNA) majú veľmi nízku špecificitu, sú súčasťou spektra prirodzených autoprotílátok a pri diagnostike SLE význam nemajú. Protílátky proti histónom sa zisťujú až u 80 % pacientov so SLE. Nie sú pre SLE špecifické, pretože sa môžu vyskytnúť aj pri idiopatickom či poliekovom lupuse a u pacientov s polymyozitídou/dermatomyozitídou. Majú významný podiel aj na reaktivite Farr testu, ktorý bol dlho považovaný za metodiku s najvyššou špecificitou pre stanovenie patogénnych antidsDNA. Protílátky proti nukleozómom (antiNu) sú špecifické a dokázateľne patogénne pri SLE, v porovnaní s anti-dsDNA protílátkami majú vyššiu koreláciu s aktivitou ochorenia. Tvorba anti-dsDNA a autoprotílátok proti histónom predchádza tvorbe anti-Nu a ukladaniu do imunokomplexov. Vyskytujú sa iba v aktívnej fáze a údaje o ich senzitivite v jednotlivých štúdiách sa líšia. Príbuzné, ale nie totožné, sú protílátky proti deoxyribonukleoproteínu (antiDNP) resp. proti chromatínu. Anti-DNP sú významným diagnostickým markerom SLE, s koreláciou s aktivitou ochorenia. Metóda na ich analýzu je štandardizovaná. Možnosti detekcie autoprotílátok sú uvedené v tab. 3.

Test na ANA - nepriama imunofluorescencia (ANA NIF) je zatiaľ nenahraditeľným skriningovým testom na zistenie prítomnosti protílátok proti intracelulárnym antigénom (ANA), pričom obraz imunofluorescencie pomáha pri rozhodovaní o ďalšej identifikácii. Vzhľadom na rozšírený názor, že pozitivita ANA znamená autoimunitné reumatické ochorenie treba trvať na tom, že NIF-ANA je skrining a bez identifikácie terča (antigénu) protílátok má obmedzený klinický význam. Pri výbere ELISA metód na stanovenie protílátok proti dsDNA je dôležitá ich avidita. Opakovanou stimuláciou protílátky získavajú väčšiu schopnosť viazať sa na antigén (väčšiu aviditu), a tým sa mení ich patognomický a diagnostický význam pre ochorenie. Imunoenzýmové analýzy majú schopnosť zachytiť nízkoavidné aj vysoko avidné protílátky. Cieľom pri diagnostike i monitorovaní je zachytiť práve tie vysoko avidné protílátky. Pri ENA (protílátkach proti extrahovateľnému nukleárnemu antigénu) treba tiež pri použití ELISA určiť, či je ENA pozitívne alebo negatívne, ale aj na aké protílátky boli tieto testy určené (ELISA analýza, blot) a pri negatívnom výsledku vždy treba uviesť, aké antigény sa testovali. Pri interpretácii laboratórnych nálezov je potrebné pri NIF-ANA vo výsledkoch udať titer protílátok (najčastejšie je pozitivita daná titrom $> 1 : 100$, na rozdiel od anti-dsDNA, kde je daná titrom $> 1 : 10$). Pri metóde ELISA je veľká variabilita testov v závislosti od výrobcov a použitia antigénov (mix, extrakty, rekombinantné antigény), preto sa môžu výsledky v rámci rôznych laboratórií líšiť. To isté platí aj pre immunoblot, ktorý je konfirmačnou metódou detekcie autoprotílátok proti intracelulárnym antigénom. Stanovenie autoprotílátok je teda významným diagnostickým kritériom, v určitých prípadoch má aj prediktívny význam, dokáže odhaliť aktivitu choroby, ale situáciu môže komplikovať falošná pozitivita alebo falošná negativita, rozdiely v citlivosti a špecificite jednotlivých diagnostických testov, veľkú úlohu zohrávajú heterofilné protílátky a ťažko sa presadzujú externé kontroly kvality, pretože ide o subjektívne hodnotenie jadrovej fluorescencie. V závere doc. Blažičková uviedla, že pre diagnostiku SLE je u pacientov vhodné použiť metodiku s vysokou senzitivitou - test ELISA, ktorý detekuje všetky typy anti-dsDNA

protilátok bez ohľadu na ich patogenitu. Prítomnosť viacerých patogénnych protilátok proti dsDNA dokazujeme testami s vyššou špecifitou, ku ktorým patrí imunofluorescenčné stanovenie na substráte *C. luciliae*, Farrov test alebo ELISA testy detegujúce anti-dsDNA protilátky s vysokou aviditou.

Hodnotenie aktivity u pacienta so SLE - od teórie k praxi

Ako uviedol doc. MUDr. Jozef Lukáč, CSc. (NÚRCH Piešťany), SLE predstavuje systémové autoimunitné ochorenie s hyperaktivitou B buniek. V patogenéze zohrávajú významnú úlohu autoprotilátky, pričom viaceré tvoria aj imunokomplexy. Priebeh je veľmi rôznorodý, časté je postihnutie kože, kĺbov, obličiek, nervového, kardiovaskulárneho, respiračného systému a iných orgánov. Väčšinou má chronický kolísavý priebeh s opakovanými reaktiváciami. Ochorenie vyžaduje imunosupresívnu terapiu a interdisciplinárny prístup. Existujú viaceré subtypy SLE, od benígneho, ktorý nespĺňa kritériá (lupus like syndróm) až po závažný SLE s postihnutím životne dôležitých orgánov - táto skupina je najväčšia. Vyskytuje sa však aj SLE len s kĺbovými prejavmi bez závažného orgánového postihnutia. Kožné príznaky môžu mať benígne formy SLE, napr. chronický kožný lupus (CHCLE), stredne závažný je subakútny kožný lupus (SCLE) a akútny kožný lupus (ACLE) patrí medzi závažné formy s orgánovým postihnutím. Medzi priaznivejšie formy SLE patria aj SLE starších osôb a liekmi indukovaný LE.

V rámci starostlivosti o pacientov so SLE je dôležitá správna diagnóza (na základe diagnostických kritérií), posúdenie klinického nálezu (aktivity choroby, orgánového postihnutia, prognózy), zavedenie zodpovedajúcej liečby (individuálne podľa konkrétneho pacienta) a monitorovanie (aktivity SLE, účinnosti liečby, nežiaducich účinkov, prípadne úprava liečby). Diagnostické kritériá SLE sú uvedené v tab. 4. Istá diagnóza SLE je pri prítomnosti aspoň 4 diagnostických kritérií. Po revízii bolo namiesto LE testu zavedené kritérium stanovenie antifosfolipidových protilátok. Minulý rok boli publikované nové kritériá pre klasifikáciu SLE (SLICC), ktoré majú klinickú, laboratórnu a imunologickú časť a pre pozitivitu SLE sú potrebné najmenej 4 kritériá, z ktorých musí byť aspoň jedno klinické alebo laboratórne, alebo sa musí biopticky dokázať lupusová nefritída a súčasne oprítomnosť protilátok ANA alebo anti-dsDNA (tab. 5). V súčasnosti možno používať obe kritériá, ak pacient podľa starších kritérií nespĺňa podmienky pre diagnózu SLE, možno použiť nové kritériá, ktoré sú senzitívnejšie.

Špecifické autoprotilátky pri SLE mnohé napovedajú aj o aktivite ochorenia (napr. antiDNP, anti-dsDNA) a niektoré sa spájajú so závažnejšími formami lupusu (napr. anti-dsDNA sú oveľa častejšie u pacientov s lupusovou nefritídou, anti-Sm s nefritídou a postihnutím CNS, anti-P proteín je spojený s postihnutím CNS, hematologickými komplikáciami, anti-RO/SSA so subakútnym kožným lupusom), ale niektoré, napr. antifosfolipidové protilátky, môžu súvisieť aj s inými ochoreniami (systémové choroby spojiva, infekcie). Po stanovení diagnózy SLE treba odlíšiť skóre klinickej aktivity SLE, index poškodenia (SLICC) a symptómy iného ochorenia, napr. infekcie a komorbidity. Čo sa týka aktivity SLE, rozoznávajú sa tri základné priebehy ochorenia: remitujúci - s obdobiami supresie a rýchlo nastupujúcej reaktivácie; chronický, strednej aktivity (tieto dve formy tvoria 60 až 80 % prípadov); nízkoaktívny, bez reaktivácie počas 5 rokov (cca 3 % prípadov). Lekári preto musia voliť kompromis medzi aktivitou a dávkami štandardnej liečby pre riziko nežiaducich účinkov. Perzistujúca aktivita predstavuje zvýšené riziko orgánového poškodenia, nižšiu pravdepodobnosť remisie a vyžaduje vyššie dávky glukokortikoidov. U týchto pacientov je vyššie riziko renálneho

zlyhania pri nefritíde a vyššie riziko komorbidít (KV systém, infekcie, nádory, osteoporóza). Riziko vzplanutia v priebehu roku je vyššie u žien, u Afroameričanov, pri hypokomplementémii a v prítomnosti anti-dsDNA protilátok. Nepriaznivými prognostickými faktormi sú pretrvávajúca aktivita a komorbidity. Preto je cieľom liečby potlačenie aktivity SLE a prolongovať čas do relapsu. Indexy používané na meranie aktivity SLE sú uvedené v tab. 6. BILAG a SLEDAI sa používajú predovšetkým v liekových štúdiách. Jedným z indexov na hodnotenie aktivity lupusu je ECLAM, ktorý hodnotí 12 oblastí a je spomedzi skórovacích systémov najjednoduchší (tab. 7). Tento index bol vybratý aj pre hodnotenie biologickej liečby belimumabom na Slovensku a podľa neho túto liečbu schvaľuje aj poisťovňa (indikáciu biologickej liečby podmieňuje skóre ≥ 3).

PGA (Physician's Global Assessment) predstavuje celkové zhodnotenie SLE lekárom. Ide o subjektívne hodnotenie na základe rozhovorov s pacientom a vyšetrenia pacienta pomocou vizuálnej analógovej škály (VAS). Škála PGA sa používa v klinických štúdiách so SLE i v protokole pre liečbu belimumabom a nie je špecifická pre SLE. V štúdiách BLISS-52 a BLISS-76 u pacientov liečených belimumabom bol vytvorený na hodnotenie klinickej aktivity špeciálny index SRI (SLE Responder Index), ktorý zahŕňal 4- a viacbodové zníženie SELENA SLEDAI a žiadne nové vzplanutie BILAG (BILAG 1A/2B) a žiadne zhoršenie v PGA (zhoršenie = zvýšenie o 0,3 bodu). SRI odpoveď vyžaduje, aby boli splnené všetky tri kritériá, teda kritériá hodnotiace úspešnosť liečby boli pomerne prísne.

Dôležité je pri hodnotení pacienta odlíšiť, či je poškodenie prejavom aktuálnej zápalovej aktivity alebo dôsledkom už prekonaného obdobia aktívneho lupusu (artritída, čerstvé kožné prejavy, vaskulitída, postihnutie CNS pri vaskulitíde = prejavy aktivity SLE, na druhej strane šľachové deformity, ischemické ložiská pri antifosfolipidovom syndróme alebo jazva po diskoidoch s pretrvávajúcou alopeciou sú skôr prejavy neaktívneho lupusu). Na vyhodnotenie perzistujúcich následkov aktívneho lupusu sa používa index poškodenia (damage index) - SLICC/ACR, ktorý určuje stupeň orgánového postihnutia a morbiditu pacientov v neskorších štádiách SLE (tab. 8). Bol vypracovaný v roku 1992 a s predlžovaním prežívania pacientov s pokrokom v liečbe sa zvyšuje jeho význam. Čím vyššie sú jeho hodnoty, tým horšia je prognóza pacienta.

Po vyhodnotení aktivity SLE možno pristúpiť k liečbe, ktorá by mala byť individuálna a komplexná, liečiť základné ochorenie i komorbidity a nežiaduce účinky liečby (schéma 2). Zásady liečby SLE sú uvedené v schéme 3. Začína od oligosymptomatického (kĺbového, kožného) postihnutia a pokračuje až po aktívny SLE s multirgánovým postihnutím. Významné miesto v terapii už má aj belimumab.

V závere doc. Lukáč zdôraznil, že starostlivosť o pacienta so SLE predstavuje komplexný, trvalý proces a potrebná je individuálna liečba podľa aktivity a závažnosti. Vzhľadom na časté multiorgánové postihnutie sa vyžaduje interdisciplinárny prístup. Dôležité je monitorovanie autoprotilátkovej aktivity. Terapia musí byť zameraná na prevenciu relapsov, potrebné je aj monitorovať a podľa potreby liečiť nežiaduce účinky terapie, výskyt sekundárneho imunodeficitu a sekundárnych infekcií.

Podujatie pokračovalo blokom kazuistík, kde mali účastníci možnosť interaktívne vstupovať do stratégie diagnostiky a terapie pacientov so SLE.