

Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős
Államtitkárság
EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM

**Egészségügyi szakmai irányelv –
A szisztémás lupus erythematosus
diagnosztikájáról, kezeléséről és gondozásáról**

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	000761
Megjelenés dátuma:	év. hónap. nap (Közlönykiadó adja meg)
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 1 hónappal - 2020.12.31.
Kiadja:	Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság
Megjelenés helye	
Nyomtatott verzió:	Egészségügyi Közlöny
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu

TARTALOMJEGYZÉK

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBN RÉS ZTVEVŐK	3
II. ELŐSZÓ	5
III. HATÓKÖR	5
IV. MEGHATÁROZÁSOK	5
1. Fogalmak.....	5
2. Rövidítések.....	6
3. Bizonyítékok szintje	7
4. Ajánlások rangsorolása	8
V. BEVEZETÉS	9
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása.....	9
2. Felhasználói célcsoport.....	9
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel	10
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE	12
Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák)	28
VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ	29
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban	29
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája	29
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok.....	30
VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE	31
IX. IRODALOM	31
X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE	35
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja.....	35
2. Irodalomkeresés, szelekció	35
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja	36
4. Ajánlások kialakításának módszere	36
5. Véleményezés módszere.....	36
6. Független szakértői véleményezés módszere	36
XI. MELLÉKLET	36
1. Alkalmazást segítő dokumentumok.....	36

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 anyagcsere-betegségek Tagozat**

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

2. Szülészet és nőgyógyászat, asszisztált reprodukció Tagozat

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

3. Neurológia Tagozat

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

4. Bőr-, és nemibetegségek Tagozat

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

5. Kardiológia Tagozat

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

6. Háziorvostan Tagozat

Dr. Szabó János, háziorvos, tagozatvezető, véleményező

7. Nefrológia és dialízis Tagozat

Prof. Dr. Wittmann István, nefrológus, 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:

-

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

-

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

1. Magyar Reumatológusok Egyesülete

Prof. Dr. Szekanecz 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 háziorvosi ellátás 6302 házi gyermekorvosi ellátás 6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziorvosi ellátás
Egyéb specifikáció:	Egyéb specifikáció

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.

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

Biológiai terápia: célzott 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

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS
DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL, KEZELÉSÉRŐL ÉS GONDOZÁSÁRÓL**

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	neonatólis 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 terápia ajánlásoknál az alábbi evidencia szintek szerepelnek:

- 1a Randomizált, kontrollált vizsgálatok metaanalízise

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS
DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL, KEZELÉSÉRŐL ÉS GONDOZÁSÁRÓL**

- 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

4. Ajánlások rangsorolása

Ajánlások	szint
<p>Az ajánlást erősen megbízható bizonyítékok támasztják alá (Számos olyan hiteles vizsgálaton alapul, amelyek klinikailag relevánsak, nem ellentmondóak és hasonló hatást mutatnak, saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatók. Várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)</p>	A
<p>Az ajánlást elfogadhatóan megbízható bizonyítékok támasztják alá (Hiteles vizsgálatokon alapul, azonban a vizsgálatok nagyságát, relevanciáját, az eredmények egybehangzóságát és/vagy saját populációra, hazai környezetre alkalmazhatóságát illetően bizonytalanság merül fel, de várhatóan újabb kutatás nem módosítja.)</p>	B
<p>Az ajánlást egységesen elfogadott nemzetközi szakértői vélemények támasztják alá (Megbízható tudományos bizonyíték hiányában kiemelkedő nemzetközi szakértők konszenzusán alapul, amely a saját populációra, hazai környezetre alkalmazható, de kutatási eredmény módosíthatja.)</p>	C
<p>Az ajánlást hazai szakértői vélemények támasztják alá (Megbízható tudományos bizonyíték vagy nemzetközi konszenzus hiányában, vagy ha ezek saját populációra, hazai környezetre nem alkalmazhatók, a hazai „legjobb gyakorlat” meghatározása az irányelvfejlesztő csoport tagjainak tapasztalatán vagy konzultációval szerzett szakmai visszajelzéseken alapul. Kutatási eredmény módosíthatja.)</p>	D

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 diagnózisának 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 2010:4
Elektronikus elérhetőség:	https://kollegium.aEEK.hu
Azonosító:	-
Cím:	Glomerulonephritisek vizsgálata és kezelése
Nyomtatott 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):	Bertsias 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):	Bertsias 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

- Megjelenés adatai:** EULAR standing committee for clinical affairs (3)
Elérhetőség: 2010
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 irányelvvel.

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 (1. táblázat) (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 végezhetők (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 kronicitás 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 immunofluoreszcens 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 vizelet 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 vérkép, 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 tesztcsík 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,

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS
DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL, KEZELÉSÉRŐL ÉS GONDOZÁSÁRÓL**

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 (2. táblázat) (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 realiztikus, bár nem minden betegben 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 (3. táblázat) (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, elölt 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 bevitt, 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 kimenetel 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), sztatinok (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 képpalkotókkal 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 képpalkotó eljárások igénybe vételével 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 véresejtsüllyedés (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-dsDNS 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 immunszuppresszánt 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 betegben, 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 dózissá csökkenteni, más szintetikus immunszuppresszív gyógyszer javasolt. Ezek közül alkalmazható az AZA (4B), MMF (5D), metotrexat (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 (\pm 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 nephritiszes flare (gyors vesefunkció-romlással járó félholdas glomerulonephritis) esetén pulzus kortikoszteroid, nagyobb dóziséű 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 cilinder 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 kevéssé 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. táblázat) (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-interstialis 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

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS
DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL, KEZELÉSÉRŐL ÉS GONDOZÁSÁRÓL**

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 dózisu 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 oralisan 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 proteinúriával 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-ről MMF-re vagy bármelyik szerről rituximabra lehet váltani (4C). Külön kell szólnunk az AZA kezeléséről. 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 dózissal MMF-lel (céldózis 2 gramm/nap) vagy AZA-nel (2 mg/kg/nap) javasolt végezni alacsony dózissal KS-dal kombinálva (5-7,5 mg/nap) legalább 3 évig (1A). Ezt követően a gyógyszerek fokozatos leépítése megkísérélhető, 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 vese fellángolásokat és a vese és cardiovascularis szervi károsodás veszélyét (3C). A társbetegségek megelőzésére aPL antitestek megléte esetén alacsony dózissal aspirin, a csont védelme érdekében kalcium és D-vitamin szupplementáció, valamint nem élő vakcináció javasolt (4C). Nephrosis szindrómában, ha a szérumban 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 diabeteses 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 paramétereiket. 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 e tünetek és 40-50%-ban az SLE általános aktivitásához kapcsolódnak (2B) (5. táblázat) (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) (5. táblázat) (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 liquorvételek 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, infektív 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 gyulladással járó folyamatát jelzik (5D). Opticus neuritis gyanúja esetén komplett szemészeti vizsgálat (beleértve a funduscopiát 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 immunszerológiai 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-gyulladással járóak, 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 kongnitív 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 aszpirin prevenció javasolt. Ajánlott antimaláriás készítmény alkalmazása is. A thromboembolia rizikóját fel kell mérni. A hormontartalmú gyógyszerek kerülendők. Thrombosison átesett, nem terhes betegekben vénás történés és ismétlődő artériás események kezelésére, szekunder prevenciójára tartós orális antikoaguláció javasolt. Terhesekben kombinált aszpirin és LMW heparin adása javasolt. Szívinfarktuson átesett betegeknél szükséges lehet orális antikoaguláns és aszpirin együttes adása, koszorúér sztent behelyezése után pedig kettős trombocita aggregáció-gátló (aszpirin+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 terápias cél. A terápia menete nem különbözik a primer APS kezelésétől (3C) (7)].

Az aszpirinnel 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 aszpirin

kombinációjával végezhető (1A) (10, 57, 59-62)]. APS-asszociált nephropathiában hydroxychloroquin és/vagy aszpirin/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 szoroson követendők. Az SLE, különösen a lupus nephritis, valamint az aPL, anti-SS-A és anti-SS-B antitestek vetélést, halvaszülést, koraszülést, intrauterin fejlődési zavart és veleszületett szívblokkot okozhat. Terhesség alatt KS, AZA, antimaláriás szerek, a transzplantációs tapasztalatok alapján cyclosporin A (CsA) és alacsony dózisú aszpirin 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 vetelés, halvaszülés, koraszülés, intrauterin retardáció és a kongenitális szívblokk esélye (4B-5C). Anti-SS-A, anti-SS-B antitesttel rendelkező terhesek magzatai a 18-26. gestációs hét között hetente vizsgálandók (magzati ultrahanggal vagy más módon), szívblokk kizárása céljából. Veleszületett 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 dózisú aszpirin, 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 dózisú KS (4C), AZA (4C) és/vagy calcineurin inhibitor (4C) szedhető. A gyermekvállalás tudatában sem szabad a terápia intenzitását csökkenteni (4C). A preeclampsia rizikójának csökkentését aszpirinnel 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)].

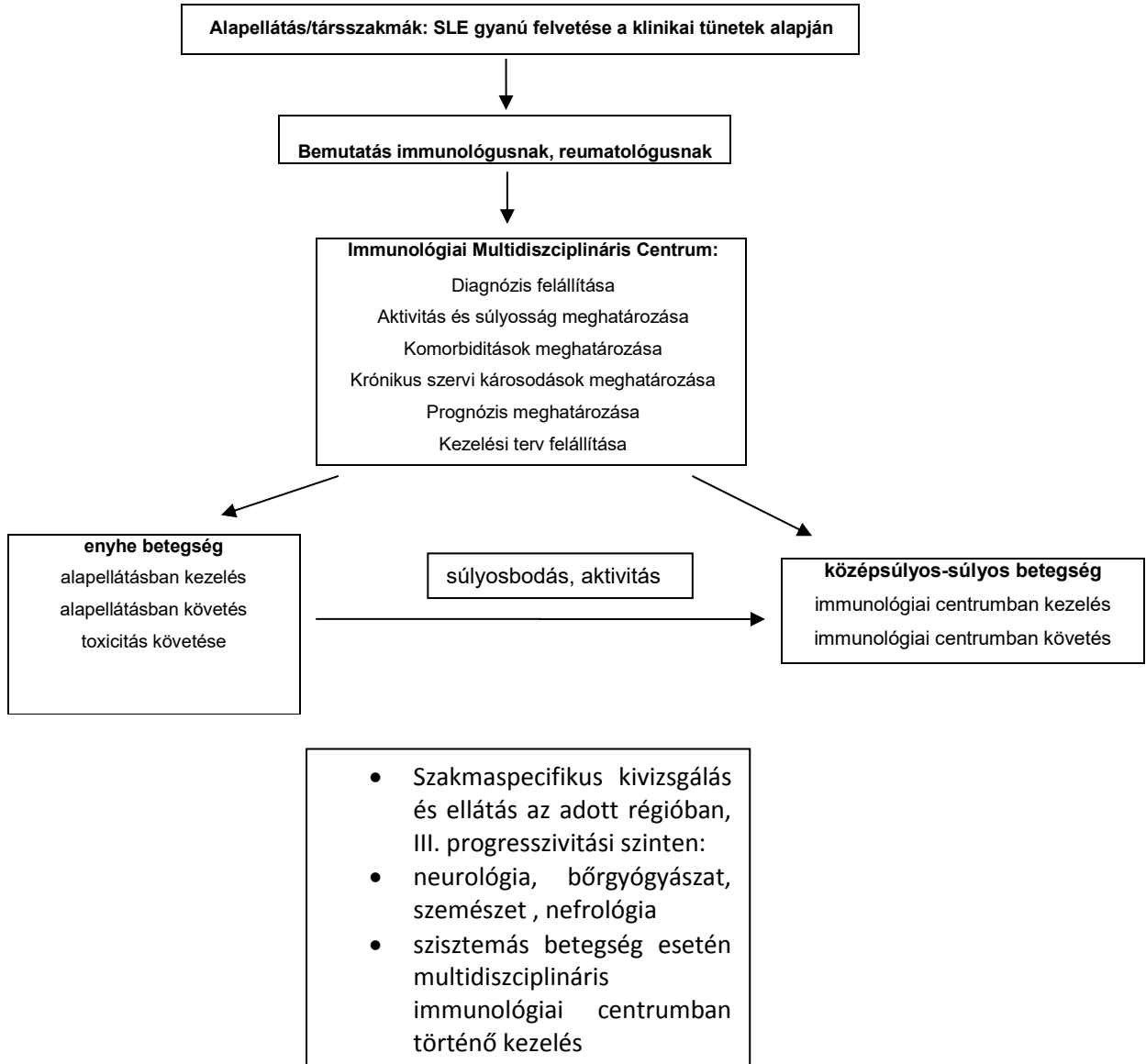
15. Nem gyógyszeres kezelési eljárások és életmódi tanácsok:

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)



VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

Az alapellátás illetve a társszakmák (belgyógyász, területi reumatológus, stb.) feladata az SLE diagnózisának felvetése. Az alapellátás feladata a centrum által előírt rutin laboratóriumi vizsgálatok (We, vérkép, kémia, vizelet) meghatározott időszakban való elvégzése, értékelése. Ez a beteg követése és a gyógyszertoxicitás megállapítása miatt is fontos.

A centrumokban dolgozó klinikai immunológus vagy reumatológus feladata az SLE diagnózisának felállítása; az SLE szervi érintettségének és a társbetegségeknek a meghatározása, ha szükséges a társszakmák segítségével; az SLE súlyosságának megítélése; a terápia vezetése és a kompetencia szintek meghatározása.

Az egyszerűbb, kevésbé súlyos betegek ellenőrzése, követése megengedett I. és II. progresszivitási szinten is. A súlyos beteg követése, kezelése, gondozása csak III-as szinten valósulhat meg.

ANA és immunszerológiai vizsgálatok eredményei a III-as progresszivitási szinthez kapcsolódó laboratóriumoktól fogadhatók el.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Mindezeket az érvényben levő szakmai minimumfeltételek szabályozzák. A minimumfeltételeket a Szakmai Kollégium Klinikai Immunológiai és Allergológiai tagozata, az irányelvekkel konzisztens módon határozza meg.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Tekintettel az SLE kifejezett heterogenitására, az általános jellegű edukáció kevésbé hatékony. Erre vonatkozóan betegtájékoztató kiadványok állnak rendelkezésre. Ezen kiadványok orvosszakmai kontrollt követően kerülhetnek publikációra. Emellett a Magyar Lupus Egyesület és a betegegyesületek, valamint az általuk szervezett, szakértő előadókkal rendezett oktatási programok ezt az igényt kielégítik.

Az általános oktatáson, felvilágosításon túl az egyénre szabott, a beteg sajátosságait figyelembe vevő oktatás is része kell, hogy legyen a betegellátásnak. Ez a gondozást, kezelést végző orvos és szakdolgozók feladata.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Dr. Nagy György, Dr. Kiss Emese: Legfontosabb kérdések és válaszok a Lupusról

Elektronikus elérhetőség: <http://www.lupusz.hu/legfontosabb/index.php>

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

2.3. Táblázatok

1. Az SLE SLICC/ACR klasszifikációs kritériumai
2. Az SLE aktivitásának meghatározása a SLEDAI pontrendszer alapján
3. Az SLE krónikus szervi károsodásának meghatározása SLICC Damage Index (SDI) segítségével
4. A lupus nephritis szövettani klasszifikációja az ISN/RPS szerint
5. Az SLE neuropszichiátriai tüneteinek besorolása az ACR szerint

2.4. Algoritmusok

Lásd 1. ábra.

2.5. Egyéb dokumentumok

Nincsenek.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Indikátorok:

1. A kezelés célja a szisztémás tünetek és a szervi manifesztációk remissziója. A remisszió fogalma általában az SLE-re vonatkozóan nehezen definiálható, inkább az egyes szervekre vonatkozóan.
2. Amennyiben a remisszió nem teljesíthető, minimális betegségaktivitást kell elérni, amelyhez validált aktivitási skálákat (preferáltan SLEDAI) és szervspecifikus markereket kell használni.
3. A fellángolások (flare) megelőzése ugyancsak reális cél lehet. 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. Cél hogy a fellángolások ennél kisebb betegcsoportban lépjenek fel. Mivel a krónikus szervi károsodások további károsodáshoz, sőt halálhoz vezethetnek, a károsodás minimalizálása is alapvető cél.
4. A kimenetel szempontjából szignifikáns prognosztikai értéke van, a klinikai tünetek közül, a bőrkütyéseknek, arthritisnek, serozitisnek és a neuropszichiátriai tüneteknek (epilepsziás rohamok, pszichózis). A laboratóriumi indikátorok közül a súlyos anaemia, a leukopenia/lymphopenia, thrombocytopenia, szérum kreatinin, proteinuria, aktív vizeletüledék, valamint a C3, C4, anti-dsDNA, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP és aPL antitest vérszintek bizonyítottan prognosztikai jelentőségűek. A cél tehát ezen indikátorok normális értékre hozása.
5. A lupus nephritis esetében a terápiás cél 6(-12) hónapon belül a komplett remisszió (≤ 50 mg/mmol UPCR és a normális, vagy $< 10\%$ csökkenést mutató eGFR). Amennyiben a komplett remisszió nem lehetséges, a cél legalább a részleges remisszió (a proteinuria $\geq 50\%$ -os csökkenése és a közel élettani vesefunkciós paraméterek).
6. A lupus nephritis és az SLE hosszú távú kimenetelének indikátorai: a biopsziás szövetten (glomerularis elváltozások, az aktivitási-kronicitási jelek, a tubulo-intersticiális jelek és a vascularis eltérések), valamint a szérum kreatinin, eGFR, proteinuria, vérnyomás, hemoglobin koncentráció változása, valamint az aPL antitestek és a plazma lipidek.

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

1. Ezen szakmai irányelvek érvényessége öt év (2021. december 31). Az ötévente történő tervezett felülvizsgálatért és felújításért az ESZK Allergológiai és Klinikai Immunológiai Tagozata, személyében a kijelölt koordinátor és a tagozat elnöke felelős. A megújítást a fent felsorolt többi tagozattal együtt végzi.
2. A tervezett felülvizsgálat keretében a fejlesztőcsoport 5 évente áttekinti az irányelv aktualitását, és amennyiben szükséges, módosítja vagy megerősíti az ajánlásokat, és ezzel újra érvényesítik az irányelvet. Az aktualitás felülvizsgálata során a fejlesztőcsoport megismétli a fejlesztéskor elvégzett teljes folyamatot az azóta eltelt időintervallumra, azaz elvégzi a szisztematikus irányelv- vagy egyéb irodalomkeresést új bizonyítékok után kutatva; szakértők véleményét felhasználva a hazai ellátórendszer aktuális állapotát felméri, azonosítja a változásokat, és eldönti, hogy szükséges-e bármilyen módosítás.
3. Soron kívüli felülvizsgálat történik, ha időközben, öt éven belül, a szakirodalom és az ellátási eredmények folyamatos nyomon követése során az egészségügyi szakmai irányelv hatókörében a tudományos és/vagy tapasztalati bizonyítékokban és/vagy a hazai ellátórendszerben, ellátási körülményekben releváns és szignifikáns változás következik be. A felülvizsgálat mértékét a felmerülő változás jellege és mértéke határozza meg. Ha a soron kívüli felülvizsgálat csak bizonyos ajánlásokat érintett, és az egész egészségügyi szakmai irányelv felülvizsgálata nem történt meg, akkor a tervezett időpontban annak teljes körű felülvizsgálatát a fejlesztőcsoport elvégzi a fenti elvek mentén.
4. A felülvizsgálat során az alábbi döntések hozhatók:
 - az egészségügyi szakmai irányelv teljes érvénytelenítése, visszavonása;
 - az egészségügyi szakmai irányelven belül ajánlások érvénytelenítése, visszavonása;
 - az egészségügyi szakmai irányelven belül ajánlások módosítása;
 - a felülvizsgált ajánlások megerősítése.
5. Ha az egészségügyi szakmai irányelv az érvényességi idő lejártáig nem kerül felülvizsgálatra, akkor automatikusan érvényét veszti.

IX. IRODALOM

Felhasznált irányelvek

1. Tiao J, Feng R, Carr K, Okawa J, Werth VP. Using the American College of Rheumatology (ACR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) criteria to determine the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):862-9.
2. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1269-74.
3. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS
DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL, KEZELÉSÉRŐL ÉS GONDOZÁSÁRÓL**

manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2074-82.

4. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771-82.

5. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):797-808.

6. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2016.

7. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrom K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-67.

8. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.

9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.

10. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195-205.

11. Kiss E, Zeher M, Szegedi Gy. A szisztémás lupus erythematosus diagnosztikája és klasszifikációja. *Magyar Immunol.* 2002;1:38-40.

12. Sontheimer RD. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: diagnostics and therapeutics. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(3):429-62.

13. Ad Hoc Committee Response Criteria For Cutaneous SLE. Response criteria for cutaneous SLE in clinical trials. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(5):666-71.

14. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):889-94.

15. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):17-23.

16. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(1):71-81.

17. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1420-2.

18. Clough JD, Chang RK. Effectiveness of testing for anti-DNA and the complement components iC3b, Bb, and C4 in the assessment of activity of systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Anal.* 1990;4(4):268-73.

19. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol.* 2000;53(6):424-32.

20. Esdaile JM, Federgreen W, Quintal H, Suissa S, Hayslett JP, Kashgarian M. Predictors of one year outcome in lupus nephritis: the importance of renal biopsy. *Q J Med.* 1991;81(295):907-18.

21. Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett JP, Kashgarian M. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. *Q J Med.* 1989;72(269):779-833.

22. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-40.

23. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1993;86(7):447-58.

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS
DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL, KEZELÉSÉRŐL ÉS GONDOZÁSÁRÓL**

24. Petri M, Genovese M, Engle E, Hochberg M. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8):937-44.
25. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-9.
26. Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nassonova V, Mosca M, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus.* 2007;16(5):309-17.
27. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):414-22.
28. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1704-12.
29. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325-31.
30. Kiss E, Soltesz P, Der H, Kocsis Z, Tarr T, Bhattoa H, et al. Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J Autoimmun.* 2006;27(4):211-7.
31. de Leeuw K, Kallenberg C, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:362-71.
32. Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(3):207.
33. Schotte H, Becker H, Domschke W, Gaubitz M. [Cardiovascular monitoring of patients with systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* 2005;64(8):564-75.
34. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, Kiss E. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2002;21(2):135-41.
35. Bhattoa HP, Kiss E, Bettembuk P, Balogh A. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2001;21(3):97-102.
36. Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;9(4):195-9.
37. Szekanecz E, Andras C, Sandor Z, Antal-Szalmas P, Szanto J, Tamasi L, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2006;6(1):42-7.
38. Tarr T, Gyorfy B, Szekanecz E, Bhattoa HP, Zeher M, Szegedi G, et al. Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:76-82.
39. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, Kiss E. The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2004;15(5):396-404.
40. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum.* 1990;33(1):37-48.
41. Gladman DD, Ibanez D, Ruiz I, Urowitz MB. Recommendations for frequency of visits to monitor systemic lupus erythematosus in asymptomatic patients: data from an observational cohort study. *J Rheumatol.* 2013;40(5):630-3.
42. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Cervera R, et al. Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2011;10(7):383-8.
43. Browning DJ. Impact of the revised american academy of ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(3):418-28 e1.
44. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-30.
45. Hughes G. Rituximab in lupus and beyond: the state of the art. *Lupus.* 2009;18(7):639-44.

EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS
DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL, KEZELÉSÉRŐL ÉS GONDOZÁSÁRÓL

46. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009;18(9):767-76.
47. Christopher-Stine L, Petri M, Astor BC, Fine D. Urine protein-to-creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1557-9.
48. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int*. 2007;71(6):491-5.
49. Chan TM. Histological reclassification of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14(6):561-6.
50. Glassock RJ. Reclassification of lupus glomerulonephritis: back to the future. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):501-3.
51. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241-50.
52. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int*. 2000;57(1):258-64.
53. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(6):358-67.
54. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608.
55. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2156-62.
56. Cimaz R, Meroni PL, Shoenfeld Y. Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus*. 2006;15(4):191-7.
57. Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. The spectrum between antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):293-5.
58. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Szegedi G, Shoenfeld Y, Kiss E. Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(5):324-8.
59. Shoenfeld Y, Meroni PL, Toubi E. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: are they separate entities or just clinical presentations on the same scale? *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(5):495-500.
60. Ghirardello A, Doria A, Ruffatti A, Rigoli AM, Vesco P, Calligaro A, et al. Antiphospholipid antibodies (aPL) in systemic lupus erythematosus. Are they specific tools for the diagnosis of aPL syndrome? *Ann Rheum Dis*. 1994;53(2):140-2.
61. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus*. 2007;16(1):39-45.
62. Sangle NA, Smock KJ. Antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(9):1092-6.
63. Gillis JZ, Panopalis P, Schmajuk G, Ramsey-Goldman R, Yazdany J. Systematic review of the literature informing the systemic lupus erythematosus indicators project: reproductive health care quality indicators. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):17-30.
64. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM. Effects of exercise on depression in adults with arthritis: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:21.
65. Balsamo S, da Mota LM, de Carvalho JF, Nascimento Dda C, Tibana RA, de Santana FS, et al. Low dynamic muscle strength and its associations with fatigue, functional performance, and quality of life in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus and low disease activity: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:263.
66. Varjú C, Szekanecz Z. Rehabilitáció reumatológiai és szisztémás immunbetegségekben. In: Bizonyítékokon alapuló rehabilitációs medicina (Vekerdy-Nagy Zs., szerk), Medicina, Budapest. 2016:167-84.
67. Oxford Centre for Evidence. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>.

Kapcsolódó internetes oldalak

Nemzetközi irányelv adatbázisok:

1. <http://www.g-i-n.net/>
2. <http://www.shef.ac.uk/scharr/ir/htaorg.html>
3. <http://www.ogh.on.ca/library/cpg.htm>
4. <http://www.ahcpr.gov/clinic>
5. <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/home.htm>
6. <http://www.nice.org.uk>
7. <http://www.nzgg.org.nz>
8. <http://health.gov.au/nhmrc>
9. <http://www.scot.nhs.uk/sign>
10. <http://agazat.eum.hu/eum/agazati.main.page>
11. <http://www.agreecollaboration.org>
12. <http://www.acponline.org/>
13. <http://www.ebmguidelines.com/>
14. <http://emedicine.medscape.com/article/332244-workup>
15. <http://www.guideline.gov>

Bizonyítékokon alapuló orvoslásra vonatkozó adatbázisok

1. <http://www.cochrane.org/>
2. <http://www.nhs.uk/york.ac.uk/>
3. <http://www.nhs.uk/york.ac.uk/darehp.htm>
4. <http://text.nlm.nih.gov>
5. <http://www.nelh.nhs.uk/gidelinesdb/html/gframes.htm>
6. <http://www.cebm.net/>
7. <http://www.york.ac.uk/inst/crd>
8. <http://www.shef.ac.uk/?scharr/ir/netting/>

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

(A kapcsolódó dokumentumokat csatolni szükséges a tervezethez.)

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

A fejlesztőcsoport tagjait és vezetőjét felkérésre az ESZK Allergológiai és Klinikai Immunológiai tagozata jelölte ki. A jelen irányelvtervezetet Dr. Kiss Emese és Dr. Szekanecz Zoltán állította össze külföldi irányelv adaptációk alapján. Ezt követően a fejlesztőcsoport véleményezte azt.

2. Irodalomkeresés, szelekció

A bizonyítékok keresése a PubMed/MEDLINE elektronikus adatbázisból történt kulcsszavak beírása segítségével. A felhasznált irodalom és külföldi irányelvek angol nyelvű impakt faktoros folyóiratban megjelent közlemények.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A külföldi ajánlásokban szereplő evidencia szintek és ajánlás erősségek változtatás nélkül kerültek elfogadásra.

A fejlesztő csoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt mérvadó.

4. Ajánlások kialakításának módszere

Az adaptációra kiválasztott irányelvek a Centre for Evidence-Based Medicine. EBM Tools. Finding the Evidence. Levels of Evidence. University of Oxford; 2001. [(67)] besorolási rendszerét alkalmazzák, ennek átvétele történt jelen irányelv esetében is.

Alapelve, hogy magasabb a több, jó minőségű (jól tervezett és kivitelezett) alaptanulmányból származó bizonyíték („body of evidence”) megbízhatósági szintje, különösen, ha azok eredményeit szisztematikus módszertannal (meta-analízis, szisztematikus összefoglalók) dolgozzák fel. Az alaptanulmányok közül a randomizált kontrollált vizsgálatokat teszi a legmagasabb szintre, majd az eset-kontroll és kohorsz, végül eset-bemutatók, -sorozatok, s legvégül a kutatási körülmények nélküli szakértői vélemények sorakoznak. Abban az esetben, ha az adaptált irányelv ajánlásai között nem szereplő, azt követően megjelent bizonyítékokra alapozott ajánlás került megfogalmazásra, akkor a bizonyítékot, az azt leíró tanulmány kritikus értékelése után ezzel a módszerrel besoroltuk, és az ajánlás ez alapján kapta meg besorolási fokozatát.

5. Véleményezés módszere

Az irányelvtervezetet a koordinátor (Dr. Szekanecz Zoltán) elektronikusan szétküldte. A fejlesztőcsoport tagjainak véleményét beépítette a tervezetbe. A módszertani szűrőértékelés javaslatait beépítette a tervezetbe, elektronikusan ismét szétküldte a fejlesztőcsoport tagjainak. Az ő véleményük beillesztésével, jóváhagyásukkal újra benyújtotta a tervezetet.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Nem releváns.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Dr. Nagy György, Dr. Kiss Emese: Legfontosabb kérdések és válaszok a Lupusról

Elektronikus elérhetőség: <http://www.lupusz.hu/legfontosabb/index.php>

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nincsenek.

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS
DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL, KEZELÉSÉRŐL ÉS GONDOZÁSÁRÓL**

1.3. Táblázatok

1. táblázat: Az SLE SLICC/ACR klasszifikációs kritériumai* (8)

Klinikai kritériumok

1. Akut cutan lupus és subacut cutan lupus

a, akut cutan lupus

Pillangó erythema

Bullosus lupus

Toxicus epidermalis necrolysis típusú lupus

Maculopapulosus lupus forma

Fotoszenzitiv lupus

b, Subacut cutan lupus (psoriasisform és /vagy annularis, policiklikus, hegesedés nélkül gyógyul)

2. Krónikus cutan lupus

Klasszikus discoid lupus (a,b) (hegesedéssel, hajas fejbőrön heges alopeciával jár)

a, Lokalizált

b, Generalizált

Hypertrophiás (verrucosus) lupus

Lupus panniculitis (lupus profundus)

Nyálkahártya lupus

Lupus tumidus

Chilblain lupus

Discoid lupus/lichen planus overlap

3. Nyálkahártya fekélyek

szájpadon, buccalisan, nyelven vagy az orrban

4. Nem heges alopecia (diffúz)

5. Synovitis

több, mint két ízületet érint (duzzanat, nyomásérzékenység)

VAGY

reggeli, legalább két ízülete érintő ízületi merevség

6. Serositis

Típusos pleuralis fájdalom több, mint egy napig

VAGY

pleuralis folyadék

VAGY

pleuralis dörzsölés

Típusos pericardialis fájdalom több mint egy napig

VAGY

pericardiális folyadék

VAGY

pericardiális dörzsölés

VAGY

pericarditis elektrokardiográfiás jelei (kivárva egyéb pericarditis okot) VAGY

pericarditis elektrokardiográfiás jelei (kivárva egyéb pericarditis okot)

7. Veseérintettség

Vizelet protein/kreatinin hányados (UPCR) VAGY 24 órás gyűjtött vizelet alapján a fehérjeürítés
≥500 mg/24 óra.

VAGY

az üledékben vörösvértestek, cylinderek

8. Neurológiai tünetek

Epilepszia

Pszichózis
Mononeuritis multiplex
Myelitis
Perifériás vagy kraniális neuropátia
Akut konfúzus állapot

9. *Hemolítikus anémia*

10. *Leukopenia/lymphopenia*

Leukopenia ($4,000/\text{mm}^3$ legalább egy alkalommal)

VAGY

Lymphopenia ($1,000/\text{mm}^3$ legalább egy alkalommal)

11. *Thrombocytopenia*

($100,000/\text{mm}^3$ legalább egy alkalommal)

Immunológiai kritériumok

1. *ANA pozitívítás*

2. *Anti-dsDNS antitest legalább a kétszeres a normál tartománynak*

3. *Anti-Sm pozitívítás*

4. *Antifoszfolipid antitestek*

Pozitív lupus antikoaguláns

Fals-pozitív szifiliszs teszt (Treponema pallidum immobilizáció vagy abszorpció
fluorescensvizsgálattal legalább 6 hónapon belül)

Közepes vagy magas titerben pozitív antikardiolipin antitestek (IgA, IgG, or IgM)

Pozitív anti- $\beta 2$ glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM)

5. *Alacsony komplement szintek*

Alacsony C3, C4, CH50

6. *Direkt Coombs pozitívítás hemolízis jelei nélkül*

A betegben SLE klasszifikálható, ha négy kritérium teljesül (ebből legalább egy klinikai és legalább egy immunológiai) VAGY a betegnek biopsziával igazolt, SLE-kompatibilis nephritise van és ANA vagy anti-dsDNS antitest pozitív

2. táblázat: Az SLE aktivitásának meghatározása a SLEDAI pontrendszer alapján (22)]

Tünet	Pontszám
Convulsio	8
Pszichózis	8
Pszicho-organikus szindróma	8
Látásromlás	8
Agyideg tünet	8
Lupusos fejfájás	8
Cerebrovascularis ictus	8
Vasculitis	8
Arthritis	4
Myositis	4
Cylindruria	4
Haematuria	4
Proteinuria	4
Pyuria	4
Friss bőrkiütés	2
Alopecia	2
Nyálkahártya fekély	2
Pleuritis	2
Pericarditis	2
Alacsony komplement szint	2
Magas anti-DNS szint	2
Láz	1
Thrombocytopenia	1
Leukopenia	1

**3. táblázat: Az SLE krónikus szervi károsodásának meghatározása SLICC
Damage Index (SDI) segítségével (25)]**

Tünet	Pont
Ocularis tünetek:	
• Cataracta	1
• Retinopathia/Opticus atrophia	1
Neuropszichiátriai tünetek:	
• Cognitiv dysfunctio	1
• Convulsio	1
• Cerebrovascularis katasztrófa	1 (2)
• Agyideg lézió/perifériás neuropathia	1
• Myelitis transversa	1
Veseérintettség:	
• Glomeruláris filtrációs ráta <50%	1
• Proteinuria >3.5g/nap VAGY	1
• Végstádiumú veseelégtelenség	3
Légzőszervi tünetek:	
• Pulmonális hypertensio	1
• Pulmonális fibrosis	1
• „Shrinking lung syndrome”	1
• Pleurális fibrosis	1
• Pulmonális infarctus	1
Cardiovascularis tünetek:	
• Angina/coronaria bypass	1
• Akut myocardiális infarctus	1 (2)
• Cardiomyopathia	1
• Vitium	1
• Pericarditis	1
Perifériás érszövődmények:	
• Claudicatio	1
• Kis terjedelmű fekély	1
• Nagyobb szövetlézió (ujj/végtag)	1 (2)
• Mélyvéna thrombosis	1
Gastrointestinális panaszok:	
• Belek/ máj/ lép/ epehólyag eltávolítása	1 (2)
• Mesenterális erek elégtelensége	1
• Krónikus peritonitis	1
• Strictura/ felső GI műtét	1
Mozgásszervi tünetek:	
• Izom atrophia/gyengeség	1
• Deformáló/erosiv arthritis	1
• Osteoporosis töréssel	1
• Avascularis csontnecrosis	1 (2)
• Osteomyelitis	1
Bőrtünetek:	
• Heges alopecia	1
• Kiterjedt hegesedés a bőrön	1
• Bőr fekély	1

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS
DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL, KEZELÉSÉRŐL ÉS GONDOZÁSÁRÓL**

• Cután vasculitis	1
Egyéb:	
• Korai gonadális elégtelenség	1
• Diabetes mellitus	1
• Malignus daganat	1 (2)

4. táblázat: A lupus nephritis szövettani klasszifikációja az ISN/RPS szerint (51)]

Osztály	Elnevezés	Fontosabb jellemzők
I.	Minimális mesangialis lupus nephritis	-Mikroszkóposan eltérés nélküli glomerulusok; immunfluoreszcens vizsgálattal a mesangiumban immundepozitumok
II.	Mesangiális proliferatív lupus nephritis	-Fénymikroszkóppal bármilyen mértékű, csak a mesangiumban létrejött sejtdússág/matrixszaporulat; immunfluoreszcenciával a mesangiumban immundepozitumok -Immunfluoreszcens vagy elektronmikroszkópos vizsgálattal előfordulhat 1-2 kacsban subepitheliális vagy subendotheliális depozitum, de fénymikroszkóppal nem.
III.	Focalis lupus nephritis	-Aktív vagy inaktív, focalis-segmentális vagy globális endo- vagy extracapilláris glomerulonephritis a glomerulusok kevesebb, mint 50%-ában; focalisan subendotheliális immundepozitumokkal; mesangiális eltérésekkel vagy azok nélkül. III (A). Aktív léziók: focalis proliferatív lupus nephritis III (A/C). Aktív és krónikus léziók: focalis proliferatív és sclerotizáló lupus nephritis III (C.) Idült inaktív léziók glomeruláris hegesedéssel: focalis sclerotizáló lupus nephritis
IV.	Diffúz lupus nephritis	-Aktív vagy inaktív, diffus-segmentális vagy globális endo- vagy extracapilláris glomerulonephritis a glomerulusok több, mint 50%-ában; diffusan subendotheliális immundepozitumokkal; mesangiális eltérésekkel vagy azok nélkül. Ezt az osztályt a gyulladáshoz vezető folyamat intraglomeruláris kiterjedtsége szerint diffúz-segmentális (IV-S), valamint diffus-globális (IV-G) csoportba sorolják. IV-S: a gyulladáshoz vezető lézió a glomerulusok kevesebb, mint 50%-ában segmentálisan jelentkezik; IV-G: a gyulladáshoz vezető lézió a glomerulusok több mint 50%-ában globálisan jelentkezik. Segmentális a lézió, ha glomerulusátmetsetnek kevesebb, mint a felében van jelen. -A IV-es osztályba sorolandók azok a diffus drótkacs-léziós esetek, melyekhez nem vagy csekély mértékű glomeruláris proliferáció társul IV-S (A). Aktív léziók: diffus-segmentális proliferatív lupus nephritis IV-G (A). Aktív léziók: diffus-globális proliferatív lupus nephritis IV-S (A/C). Aktív és krónikus léziók: diffus-segmentális proliferatív és sclerotizáló lupus nephritis IV-G (A/C). Aktív és krónikus léziók: diffus-globális proliferatív és sclerotizáló lupus nephritis IV-S (C). Idült inaktív léziók glomeruláris hegesedéssel: diffus-segmentális sclerotizáló lupus nephritis IV-G (C). Idült inaktív léziók glomeruláris hegesedéssel: diffus-globális sclerotizáló lupus nephritis
V.	Membranosus lupus nephritis	-Globálisan vagy segmentálisan jelenlévő subepitheliális immundepozitumok fénymikroszkóppal észlelhető eltérései mesangiális eltérésekkel vagy azok nélkül; vagy immunfluoreszcens/elektronmikroszkópos vizsgálattal kimutatott subepitheliális immundepozitumok -Az V. osztályú lupus nephritis kombinálódhat III. osztályú vagy IV. osztályú lupus nephritis-szel, ilyenkor proliferatív lupus nephritis és membranosus lupus nephritis társulását kell kórismézni -Az V. osztályú lupus nephritis járhat előrehaladt sclerosissal.
VI.	Előrehaladt sclerotizáló lupus nephritis	-A glomerulusok legalább 90%-a globálisan heges, reziduális aktivitás nem észlelhető.

5. táblázat: Az SLE neuropszichiátriai tüneteinek besorolása az ACR szerint (54)]

Központi idegrendszeri tünetek	Perifériás idegrendszeri tünetek
Asepticus meningitis Cerebrovascularis betegség Demyelinisatio szindróma Mozgászavarok Epilepsia Akut confusus állapot Szorongásos zavarok Cognitiv dysfunctio Viselkedészavarok Psychosis	Guillain-Barré szindróma Autonóm neuropathia Mononeuropathia Myasthenia gravis Craniális neuropathiák Plexopathia Polyneuropathia

1.4. Algoritmusok

Lásd 1. ábra.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nincsenek.