

RAPORT
Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY W POLSCE

MEDYCZNE I SPOŁECZNE ASPEKTY CHOROBY
ORAZ STRATEGIA LECZENIA

Marcin Stajszczyk
Maria Majdan
Brygida Kwiatkowska
Bogdan Batko
Włodzimierz Samborski

Warszawa 2023

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY W POLSCE

MEDYCZNE I SPOŁECZNE ASPEKTY CHOROBY
ORAZ STRATEGIA LECZENIA

Warszawa 2023

WYDAWCA

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne



Raport powstał w ramach grantu naukowego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego



PARTNERZY RAPORTU

AstraZeneca  medac

PATRONAT HONOROWY



Rzecznik Praw Pacjenta

PATRONAT



REF

Ogólnopolska Federacja
Stowarzyszeń
Reumatyków

SPIS TREŚCI

Komentarze ekspertów i organizacji pacjentów.....	8
1. Wstęp.....	12
2. Epidemiologia toczenia rumieniowatego układowego.....	16
3. Kliniczne manifestacje toczenia rumieniowatego układowego.....	22
4. Postępowanie terapeutyczne w toczeniu rumieniowatym układowym.....	28
5. Powikłania glikokortykoterapii w toczeniu rumieniowatym układowym.....	34
6. Koszty leczenia szpitalnego toczenia rumieniowatego układowego w Polsce	38
7. Koszty społeczne toczenia rumieniowatego układowego w Polsce.....	46
8. Dostęp do refundowanych terapii w toczeniu rumieniowatym układowym w Polsce.....	54
9. Nowe opcje terapeutyczne w toczeniu rumieniowatym układowym	58
10. Rekomendacje	62
Piśmiennictwo	64
Autorzy.....	68

KOMENTARZE EKSPERTÓW I ORGANIZACJI PACJENTÓW

Dr n. ekon. Małgorzata Gałązka-Sobotka

dyrektor Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego

Zdrowie, rozumiane za definicją przyjętą przez World Health Organization jako stan dobrego samopoczucia fizycznego, psychicznego i społecznego, a nie tylko brak choroby, kalectwa i niepełnosprawności, warunkuje aktywność społeczną i ekonomiczną, co istotnie wpływa na jakość naszego życia. Systemy opieki zdrowotnej powinny być zatem zorientowane na uzyskanie jak najwyższej wartości zdrowotnej swojego społeczeństwa.

Osobami zainteresowanymi realizacją takiej wizji są bez wątpienia chorzy zmagający się z toczniem rumieniowatym układowym – chorobą autoimmunologiczną, która może zaburzać funkcjonowanie wielu narządów i układów, co skutkuje nasilonym, przewlekłym zmęczeniem utrudniającym codzienne funkcjonowanie. Niestety niewłaściwe leczenie tej choroby prowadzi do trwałego uszkodzenia organów, a w konsekwencji do śmierci, która w przypadku tej grupy pacjentów jest nawet trzykrotnie częstsza niż w populacji ogólnej. Wagi problemowi dodaje fakt, iż schorzenie to dotyka przede wszystkim młode kobiety (obecnie liczbę chorych w tej grupie w Polsce szacuje się na około 16,6 tys.). Prawie 70% chorych zmagają się z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby, co istotnie rzutuje zarówno na możliwości realizacji celów zawodowych, jak również rodzinnych, szczególnie macierzyńskich. Stadium zaawansowania choroby nie jest obojętne także na obciążenie kosztowe, jakie dla płatników i samych pacjentów generuje leczenie. Autorzy raportu powołują się na badania amerykańskie, z których jednoznacznie wynika, że koszty opieki zdrowotnej były 1,8-krotnie wyższe dla pacjentów z postacią umiarkowaną i 3,2-krotnie wyższe u pacjentów z postacią ciężką (23% chorych) w porównaniu z kosztami opieki u chorych z postacią łagodną. Choroba ta rodzi także istotne obciążenia społeczne. Z danych ZUS wynika, że w latach 2016–2020 obserwowany był stały wzrost wydatków z ubezpieczeń społecznych na świadczenia związane z krótko- i długoterminową niezdolnością do pracy. Autorzy szacują, że wartość potencjalnie utraconego PKB na skutek ograniczonej aktywności zawodowej pacjentów z TRU oraz tych, którym postawiono rozpoznanie nieokreślone (UCHTł) osiągnęła w 2020 r. szczytowy poziom prawie 94 mln zł.

Postęp medycyny niesie nowe szanse zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu. Warunkiem optymalnego korzystania z jego dobrodziejstw jest prowadzenie pacjenta w oparciu o aktualną wiedzę medyczną oraz stosowanie terapii zgodnie z wytycznymi towarzystw naukowych, co z kolei wymusza na lekarzach wielu specjalności potrzebę ciągłego doskonalenia wiedzy, a na regulatorach tworzenie rozwiązań systemowych, które po pierwsze monitorują efekty leczenia pacjentów, a po drugie dostarczają narzędzi do stałego podnoszenia jakości opieki i bezpieczeństwa pacjentów. Dla przykładu u chorych na TRU jednym z ważnych problemów jest nadużywanie kortykosteroidów (GKS). Z raportu wynika, że koszty hospitalizacji pacjentów stosujących duże dawki GKS są ok. 10-krotnie wyższe w porównaniu do kosztów hospitalizacji pacjentów nieleczonych GKS.

Innym wyzwaniem jest fragmentaryzacja opieki i jej rozproszenie pomiędzy specjalistami, którzy nie komunikują się ze sobą w celu optymalizacji ścieżki leczenia pacjenta i uzyskiwanych efektów terapeutycznych. W tym kontekście konieczne jest udostępnienie znacznie bardziej kompleksowego pakietu narzędzi diagnostycznych na poziomie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, co przyspieszy moment rozpoznania TRU i pozwoli na jak najszybsze włączenie odpowiedniej terapii. W celu minimalizacji kosztów choroby i jej negatywnego wpływu na jakość życia chorego i jego bliskich niezbędny jest rozwój opieki w modelu integrującym różnych świadczeniodawców zaangażowanych w proces leczenia, koordynowanych przez ośrodki eksperckie dedykowane tej chorobie. Zmiana organizacji opieki musi iść jednak w parze z rozszerzaniem dostępu do nowoczesnych opcji terapeutycznych, które umożliwią lekarzom skuteczną kontrolę choroby, zmniejszając tym samym presję na korzystanie z opieki stacjonarnej, a nawet doraźnej, i – co za tym idzie – koszty bezpośrednie medyczne i społeczne.

Przedstawione dane wskazują na potrzebę dalszej poprawy jakości opieki poprzez rozszerzanie dostępu do skutecznej i szybkiej diagnostyki oraz do technologii lekowych umożliwiających leczenie zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną. Spełnienie tych zaleceń będzie jednym ze środków prowadzących do realizacji wspomnianej na wstępie wizji polskiego systemu ochrony zdrowia.

Jolanta Grygielska

prezes Ogólnopolskiej Federacji Stowarzyszeń Reumatyków „REF”

Opracowany raport na temat toczenia rumieniowatego układowego (TRU) pozwala zapoznać się z wszelkimi, często nieoczywistymi aspektami tej choroby, przez co stanowi znaczący krok w kierunku lepszego jej poznania.

Toczeń jest chorobą rzadką, a jej objawy takie jak zmęczenie czy gorączka mogą sugerować także inne schorzenia. Jest to też przypadłość o różnych obliczach, przez co trudna do rozpoznania. Z uwagi na jej rzadkość występowania część lekarzy może nie mieć z nią do czynienia w swojej praktyce zawodowej. Czynniki te wpływają na późne rozpoznanie TRU i poddanie pacjentów odpowiedniemu leczeniu.

Do niedawna pacjenci z TRU mogli liczyć na jedynie kilka lat życia od momentu postawienia diagnozy. Dziś, dzięki postępowi medycyny i nowym rekomendacjom diagnostycznym, choroba ta może być szybciej diagnozowana a pacjenci poddawani właściwemu leczeniu.

Podobnie jak inne zapalne choroby reumatyczne TRU atakuje różne organy wewnętrzne, powodując ich uszkodzenie. Już samo rozpoznanie toczenia wymaga od zdiagnozowanego pacjenta zmian w jego dotychczasowym trybie życia, tj. świadomego podejścia do własnego zdrowia. Wprowadzenie odpowiednich modyfikacji prowadzi do zmniejszenia aktywności choroby, a przez to do spowolnienia procesu uszkodzania narządów.

Konieczna jest też stała współpraca ze specjalistą i wspólne uzgadnianie rozwiązań terapeutycznych. Z uwagi na to, że choroba zazwyczaj dotyka kobiety w wieku rozrodczym, współpraca ta ma ogromne znaczenie w przypadku planowania ciąży – należy stosować takie leczenie, które pozwoli na zdrowe macierzyństwo.

Fakt lepszego poznania choroby dodaje optymizmu, bo pozwala na przewidzenie prawdopodobnego jej przebiegu i daje większe możliwości utrzymania jej niskiej aktywności. Mocno niepokojący jest jednak fakt, że mimo naukowych dowodów na skuteczność działania części leków w opanowaniu przebiegu toczenia, nie są one dostępne w leczeniu w Polsce. Brak możliwości skutecznego ograniczania procesu chorobowego lub konieczność jego hamowania długotrwałym stosowaniem leków skutecznych, ale o znacznych działaniach ubocznych, zwiększa absencję chorobową cierpiących na toczeń. Część chorych zmuszona jest do przejścia na rentę z tytułu niezdolności do pracy. W przypadku takich chorób jak TRU aktywność zawodowa pacjentów stanowi swego rodzaju terapię – nie pozwala choremu na utratę własnej wartości.

Terapia toczenia rumieniowatego układowego – choroby całego organizmu – wymaga współpracy różnych specjalistów z zakresu medycyny. Znacząco wyższe u cierpiących na tę chorobę problemy z nadciśnieniem w stosunku do populacji ogólnej wymagają opieki kardiologicznej. Czułość lekarzy powinna być także wzmożona ze względu na możliwość równoległego wystąpienia innej choroby autoimmunologicznej. W związku z postępem choroby i skłonnościami chorych do stanów lękowych i depresyjnych konieczna jest także równoległa opieka psychologiczna, wspomagana kontaktem z innymi chorymi, którzy mogą udzielić wsparcia i podzielić się swoimi doświadczeniami.

Niezwykle ważne jest, co podkreślają Autorzy raportu, przygotowanie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej do wstępnego rozpoznawania toczenia, co powinno przyspieszyć postawienie właściwej diagnozy i wprowadzenie leczenia. Poważnym problemem pozostaje jednak fakt, że wykorzystanie wyników badań klinicznych w praktyce potyka się o procedury administracyjne, ograniczające możliwości terapeutyczne lekarzy i zmniejszające szanse chorych na w miarę normalne życie. Wydaje się to stosunkowo łatwe do zmiany, ale wymaga właściwych decyzji.

Violetta Zajk

prezes Ogólnopolskiego Stowarzyszenia Młodych z Zapalnymi Chorobami Tkanki Łącznej
„3majmy się razem”

Toczeń rumieniowaty układowy jest jedną z tych chorób, które mogą zaczynać się łagodnie i niespecyficznie. Początki choroby mogą manifestować się objawami ogólnymi bądź objawami w obrębie jednego z układów.

Do objawów ogólnych tocznia zaliczymy przede wszystkim: łatwe męczenie się (które jest najczęstszym symptomem choroby), spadek masy ciała, stany podgorączkowe lub gorączki, ogólne złe samopoczucie.

Rumień na twarzy w kształcie motyla to dość charakterystyczny objaw tocznia. Umiejscawia się on na policzkach i grzbiecie nosa. Zmiany skórne mogą także występować na czole, szyi, dekolcie oraz na tułowie i kończynach. Czasem choroba zaczyna się od bólu stawów. Pierwszym poważnym sygnałem choroby u kobiet może być także poronienie. Dlatego też trudno jest zdiagnozować tę chorobę, bo jej początkowe objawy mogą być bagatelizowane.

Historia jednej z pacjentek pokazuje nam obraz nierozpoznanej choroby:

Długo zastanawiałam się, czy podzielić się tu tym, co mnie spotkało. Należę do osób, które raczej ukrywają swoje słabości, jednak może komuś tym pomogę, może ktoś znajdzie we mnie wsparcie.

Choruję na toczeń układowy i jestem przykładem jak bardzo stereotypy mogą mylić. Pierwsze objawy choroby miałam już jako 13 latka, były to głównie silne, wędrujące bóle stawów, które były zrzucane na mój wzrost. Do tego bardzo wysokie miano przeciwciał ANA oraz nietypowe zmiany skórne na jednej nodze, które towarzyszą mi do teraz. Aktualnie mam 22 lata i dopiero od 3 lat znam diagnozę. Wiem co oznacza życie bez diagnozy i – co za tym idzie – bez stosownego leczenia. Wiem, co oznacza jednego dnia nie móc podnieść kubka, wstać z łóżka, przejść się na spacer, a drugiego wyglądać jak pozornie zdrowa młoda osoba np. trenująca na siłowni. Wiem, jak bardzo niewielka jest w naszym kraju świadomość społeczeństwa na temat układowych chorób tkanki łącznej takich jak toczeń, jak ludzie potrafią osądzać: „nie widać”, „taka młoda i takie rzeczy opowiada, zobaczysz jak będziesz w moim wieku”. To słowa, które najczęściej się słyszy.

Diagnoza nie oznacza rezygnacji z dotychczasowego życia (choć sama nieraz miałam chwile załamania i wątpliwości). Oznacza przymus nauczania się życia z tym, co czasem podkłada kłody, czasem zwala z nóg i kładzie na parę dni do łóżka. Trzeba być silnym, pilnować odpowiedniego leczenia i wierzyć, że każde ciężkie chwile wreszcie przemiją.

Pomimo mojej choroby, mogę o sobie powiedzieć, że jestem sportowcem. Byłam zawodniczką kadry narodowej w olimpijskiej, żeglarskiej klasie 470. Zdobyłam 4. miejsce na Mistrzostwach Europy Juniorów. Od 2016 roku do roku bieżącego zdobywam medale Mistrzostw Polski w tej klasie, rywalizując z najlepszymi w kraju. Okres największej aktywności mojej choroby przypadł mniej więcej na środek mojej wyczynowej żeglarskiej przygody oraz na trzecią klasę liceum. Wtedy także dopiero postawiono mi diagnozę i rozpoczęto leczenie. Był to dla mnie zdecydowanie najgorszy okres mojego życia. Zapalenia, bóle stawów, mięśni, gorączka uniemożliwiały mi normalne funkcjonowanie, podczas gdy musiałam połączyć wszystkie treningi z nauką. Tak, wychodziłam na morze na kilka godzin, trenowałam na brzegu przed i po zejściu na wodę, a potem leżałam całą resztę dnia w łóżku z gorączką, obolała i opuchnięta, próbując się uczyć i skumulować siły na kolejny dzień. Nie było to zbyt odpowiedzialne, a na pewno zdrowe, ale niestety, nie mając w tamtym czasie jeszcze jednoznacznej diagnozy, będąc zbywana przez lekarzy, nie wiedziałam co robić, więc zaciskałam zęby, skoro „to nic poważnego”. Dopóki nie wylądowałam w szpitalu pod koniec 2017 roku, gdzie wreszcie zaczęto mnie leczyć. Tak właśnie wygląda diagnostyka tych chorób w Polsce. Dopóki nie trafi się w odpowiednie ręce, trzeba przeżyć swoje małe piekło i wylać morze też.

Pacjenci przede wszystkim oczekują szybko postawionej diagnozy – im jest wcześniejsza, tym większe są szanse na powodzenie leczenia. Czy dostęp do leczenia w Polsce jest wystarczający? Niestety nie. Innowacyjne leczenie jest dostępne w badaniach klinicznych, lecz po zakończeniu badania pacjent zostaje bez leku i często powraca do ciężkiego stanu choroby sprzed leczenia. Brak refundacji w Polsce podstawowego leku w tej chorobie czyli hydroksychlorochiny jest także ogromnym problemem dla pacjentów.

Nie mamy złotego środka, toczeń jest podstępny schorzeniem. Jednakże każda terapia daje szansę pacjentowi na remisję.

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU; ang. *systemic lupus erythematosus* [SLE]) jest chorobą autoimmunologiczną, która może wpływać niekorzystnie na funkcjonowanie wielu narządów i układów, w tym stawów, mięśnie, skórę, nerki, układ sercowo-naczyniowy, ośrodkowy układ nerwowy, układ krwiotwórczy oraz układ krzepnięcia. Aktywna choroba wiąże się także z nasilonym, przewlekłym zmęczeniem utrudniającym codzienne funkcjonowanie. Niewłaściwe leczenie skutkuje trwałym uszkodzeniem narządów. Toczeń rumieniowaty układowy jest jedną z głównych przyczyn śmierci u młodych kobiet.

Pierwszym objawem klinicznym TRU może być rumień twarzy zlokalizowany obustronnie na policzkach powyżej bruzd nosowo-wargowych, przypominający kształtem motyla, stanowiącego często graficzny symbol choroby. Występowanie czynników genetycznych oraz ich interakcja z czynnikami środowiskowymi, w szczególności z ekspozycją na promieniowanie UV, infekcjami wirusowymi i czynnikami hormonalnymi, może skutkować zaburzeniami humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Bardzo ważną rolę w patogenezie choroby odgrywają kompleksy immunologiczne, które indukują syntezę interferonów typu I, uważanych obecnie za kluczowe w patogenezie choroby. Ostatnie lata przynoszą także coraz więcej dowodów na rolę limfocytów Th17 w rozwoju objawów klinicznych TRU.

Diagnoza TRU oparta jest o kryteria kliniczne oraz laboratoryjne, w tym immunologiczne. Nowe kryteria klasyfikacyjne ułatwiają rozpoznanie, jednak nadal pozostaje ono wyzwaniem

w codziennej praktyce, szczególnie na wczesnym etapie choroby.

Tak jak w przypadku innych chorób reumatycznych o podłożu autozapalnym i autoimmunizacyjnym, opóźnione rozpoznanie choroby wiąże się z gorszym rokowaniem. Celem leczenia jest osiągnięcie stanu trwałej remisji choroby, chroniącej pacjenta przed powikłaniami. Z uwagi na rzutowo-remisyjny przebieg TRU jest to w praktyce bardzo trudne. Przewlekłe utrzymywanie się stanu zapalnego oraz aktywności immunologicznej lub częste ciężkie zaostrzenia choroby prowadzą do nieodwracalnego uszkodzenia wielu narządów oraz rozwoju chorób współistniejących, które istotnie wpływają na przeżycie pacjentów. Stosowane leczenie także może przyczyniać się do uszkodzenia narządowego oraz być przyczyną innych groźnych powikłań, np. sepsy.

Schematy leczenia oparte o stosowanie leków immunosupresyjnych i cytotoksycznych poprawiły 10-letnią śmiertelność u pacjentów z TRU, jednak szkodliwe działania niepożądane najstarszych leków, takich jak cyklofosfamid i glikokortykosteroidy (GKS), pozostają nadal problemem. Częściowo udaje się ich uniknąć poprzez stosowanie nowszych leków, takich jak mykofenolan mofetylu lub azatiopryna, oraz alternatywnych schematów terapii GKS, ale nadal dla części pacjentów brak jest właściwych metod leczenia, pozwalających na osiągnięcie trwałej niskiej aktywności choroby lub remisji.

Śmiertelność pacjentów z TRU w porównaniu do populacji ogólnej jest 2–3-krotnie większa. Toczeń rumieniowaty układowy wiąże się ze zwiększonym

ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy tętnic, co istotnie przyczynia się do wzrostu ryzyka zgonu. Choroba rozpoczyna się najczęściej w młodym wieku, a to potęguje niekorzystny efekt na poziomie społecznym.

Negatywne skutki choroby, wynikające z ciężkiego przebiegu klinicznego i młodego wieku populacji pacjentów, której ona dotyczy, widoczne są także na poziomie kosztów ponoszonych przez system ochrony zdrowia oraz system ubezpieczeń społecznych. Koszty leczenia, w tym hospitalizacji z różnych przyczyn, oraz koszty pośrednie, związane z niezdolnością do pracy, stanowią istotne obciążenie dla finansów publicznych. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i – co za tym idzie – wydatki systemu ochrony zdrowia rosną wraz ze stopniem zaawansowania choroby, a głównymi czynnikami generującymi koszty są wizyty ambulatoryjne oraz hospitalizacje.



Epidemia COVID-19 może przyczynić się do znaczącego wzrostu występowania chorób z autoagresji w przyszłości.

Koszty społeczne choroby wynikające z niezdolności do pracy także powinny być brane pod uwagę. Szczyt zachorowania przypada w okresie największej aktywności zawodowej, co jest szczególnie ważne w kontekście danych GUS dotyczących populacji osób w wieku produkcyjnym w Polsce. Zgodnie z nimi na koniec 2022 r. w wieku produkcyjnym było 22,2 mln osób, czyli o 220 tys. mniej niż przed rokiem. Maleje także liczba osób w wieku przedprodukcyjnym, a rośnie w wieku poprodukcyjnym, co powoduje istotne zaburzenie tzw. piramidy wieku. Wczesna diagnoza oraz skuteczne leczenie mogą zatem nie tylko poprawić wyniki zdrowotne, lecz także obciążenie systemowe.

Ciężki przebieg choroby u młodych kobiet w wieku rozrodczym może przyczyniać się do

niekorzystnego trendu przyrostu naturalnego w Polsce, który w 2021 r. był rekordowo niski. Według danych GUS za 2021 r. mediana wieku rodzących dziecko wyniosła 31 lat, podczas gdy w latach 1990–2000 było to 26 lat. W przypadku pacjentek z TRU nierozpoznana lub nieprawidłowo leczona choroba zdecydowanie oddała macierzyństwo w czasie lub w ogóle uniemożliwia zajście w ciążę czy urodzenie zdrowego dziecka. Dodatkowo, część stosowanych terapii, jak cyklofosfamid, może trwale niekorzystnie wpłynąć na płodność. Ograniczanie skutków medycznych i społecznych choroby, zarówno na poziomie indywidualnym, jak i populacyjnym, powinno być zatem jednym z priorytetów. Wiąże się to nie tylko z poprawą wczesnej diagnostyki TRU oraz poprawą efektywności leczenia klasycznego, ale także z dostępem do nowych, innowacyjnych terapii, dających szansę na długotrwałą remisję choroby.

Obciążenie chorobą może znacznie wzrosnąć w przyszłości z uwagi na pandemię COVID-19, która trwa od kilku lat. Najnowsza duża analiza kohortowa, obejmująca łącznie dane 3 814 479 osób zebrane w okresie od 1 stycznia 2020 r. do 31 grudnia 2021 r. (888 463 osób z COVID-19 oraz 2 926 016 osób z grupy kontrolnej), wykazała, że ryzyko występowania TRU u osób po przebyciu COVID-19 jest prawie 3-krotnie wyższe niż w populacji osób bez zakażenia koronawirusem (HR:2.99, 95% CI:2.68–3.34). Zwiększone ryzyko dotyczyło także innych reumatycznych chorób zapalnych i autoimmunizacyjnych, w tym zeszytniającego zapalenia kręgosłupa (HR 3,21), twardziny układowej (HR 2,58), zespołu Sjögrena (HR 2,62), zapalenia skórno-mięśniowego (HR 1,96), mieszanej choroby tkanki łącznej (HR 3,14), choroby Behçeta (HR 2,32), polimialgii reumatycznej (HR 2,9), układowych zapaleń naczyń (HR 1,96), a także innych chorób z autoimmunizacji, jak łuszczyca (HR 2,91), celiakia (HR 2,68), nieswoiste choroby zapalne jelit (HR 1,78) i cukrzyca typu 1 (HR 2,68). Zwiększona częstość występowania COVID-19 i chorób z autoimmunizacji może z jednej strony wynikać z występowania wspólnych czynników predysponujących do ich wystąpienia, a z drugiej – z proautoimmunizacyjnego potencjału wirusów RNA, w tym SARS-CoV-2.

EPIDEMIOLOGIA TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO

2

Zapadalność na toczeń rumieniowaty układowy na świecie według różnych badań waha się od ok. 0,5 do ponad 30 przypadków na 100 000 osób rocznie, a jej wzrost – notowany w ciągu ostatnich 40 lat – wynika prawdopodobnie z powodu lepszego rozpoznawania łagodniejszych postaci choroby. TRU jest chorobą, która występuje znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn (stosunek wynosi ok. 10:1 w przypadku osób dorosłych i ok. 5:1 u dzieci i młodzieży <18 r.ż.). W przypadku rasy kaukaskiej większość pacjentów stanowią kobiety w wieku średnim (35–55 lat), ze szczytem zachorowania przypadającym ok. 45. r.ż. W przypadku mężczyzn krzywa zapadalności w zależności od wieku jest praktycznie płaska.

Zwiększona reprezentatywność kobiet z TRU wynika nie tylko z aktywności hormonów płciowych, na których roli początkowo koncentrowały się badania, ale także innych, zależnych od chromosomu X czynników. Coraz więcej dowodów wskazuje na kluczowe znaczenie liczby aktywnych chromosomów X i w konsekwencji dysregulację genów zależnych od tego chromosomu w patogenezie chorób z autoimmunizacji. Badania cytogenetyczne jako pierwsze stanowiły podstawę powyższej hipotezy: zaobserwowano, że mężczyźni (46,XY) i kobiety z zespołem Turnera (45,X0) mają mniejsze ryzyko rozwoju TRU w porównaniu z mężczyznami z dodatkowym chromosomem X (47,XXY; zespół Klinefeltera) i kobietami (46,XX), u których występuje 10–15-krotnie większe ryzyko rozwoju choroby.

W ostatnich latach pojawiło się wiele badań wskazujących na istotną rolę tzw. długich niekodujących RNA (ang. *long non-coding RNA* [ln-

cRNA]) o nazwie XIST (ang. *X-inactive specific transcript*) w zwiększonej predyspozycji kobiet do wystąpienia TRU. Podczas wczesnej embriogenezy w komórkach żeńskich dochodzi do zjawiska tzw. wyciszenia jednego z chromosomów X w celu zachowania odpowiedniej równowagi w ilości materiału genetycznego podlegającego transkrypcji i syntezie białek zależnych od chromosomu X. Dzięki temu u kobiet aktywny jest tylko jeden chromosom X, tak jak u mężczyzn. Za proces ten odpowiada XIST, który niejako owija chromosom, uniemożliwiając transkrypcję materiału genetycznego. W ciągu życia w części komórek chromosom X lub jego fragment może „ucieć” opisanej inaktywacji, co skutkuje zwiększoną ilością mRNA i białek tam kodowanych. Zjawisko ucieczki najczęściej dotyczy genów zlokalizowanych obwodowo w chromosomie X. Jednym z nich jest gen dla receptora TLR7. Ucieczka dystalnych fragmentów chromosomu X przed inaktywacją w plazmacytoidalnych komórkach dendrytycznych będzie się wiązała ze zwiększeniem liczby receptorów TLR7, a w konsekwencji wzrostem syntezy interferonów (IFN) typu I, odgrywających kluczową rolę w patogenezie TRU. Dodatkowo wykazano, że XIST ma zdolność do stymulowania receptorów TLR7 do produkcji IFN- α oraz że wyższa ekspresja XIST koreluje z aktywnością choroby i tzw. sygnaturą interferonu (patrz dalej). Powyższe badania wskazują na rolę XIST w obserwowanych różnicach płciowych w epidemiologii TRU.

Zdolność do szybkiej produkcji dużych ilości IFN u części kobiet może także być odpowiedzialna za lepsze rokowanie w przebiegu COVID-19 w porównaniu z mężczyznami – mężczyźni są

2,84-krotnie częściej przyjmowani na OIOM, a śmiertelność z powodu COVID-19 jest u nich 1,39 razy wyższa niż u kobiet. Najnowsze badania sugerują, że za obserwowane różnice może odpowiadać aktywność TLR7, który jest kluczowym receptorem wewnątrzkomórkowym dla jednoniciowego RNA wirusa SARS-CoV-2. U kobiet, u których dochodzi do ucieczki chromosomu X z procesu inaktywacji, zdolność do szybszej i silniejszej odpowiedzi IFN może chronić je przed ciężkim przebiegiem COVID-19. Powyższe badania pokazują, że wspólne uwarunkowania genetyczne mogą leżeć u podstaw większej predyspozycji do TRU (oraz innych chorób autoimmunologicznych) i jednocześnie łagodniejszego przebiegu COVID-19 u kobiet. Z drugiej strony nadprodukcja IFN w trakcie infekcji COVID-19 u osób predysponowanych może przyczyniać się do przełamania tolerancji immunologicznej i prowadzić do rozwoju choroby z autoagresji, co może także wskazywać na rolę wirusa w indukowaniu chorób z tej grupy. W związku z powyższym łagodny przebieg COVID-19 u kobiet, szczególnie niezaszczepionych, może być jednym z czynników ryzyka rozwoju choroby z autoagresji – wymaga to dalszej obserwacji.



Pacjenci z TRU są narażeni na istotnie większe ryzyko śmiertelności z powodu choroby nerek, chorób sercowo-naczyniowych oraz infekcji.

W 2022 r. opublikowana została kompleksowa analiza systematyczna z modelowaniem dotyczącym globalnej epidemiologii TRU. Globalna **zapadalność** (ang. *incidence*) została oszacowana na ok. 5,1 na 100 tys. osobolat, a populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów na 0,4 mln rocznie. Ponieważ kobiety częściej chorują na TRU niż mężczyźni, zapadalność i liczbę nowo zdiagnozowanych kobiet rocznie oszacowano na

ok. 8,8 na 100 tys. osobolat i 0,34 mln. W przypadku mężczyzn obie wartości wynoszą odpowiednio ok. 1,5 na 100 tys. osobolat i 0,06 mln.

W odniesieniu do populacji globalnej Polska jest jednym z czterech krajów o najwyższych szacunkach zachorowalności na TRU – ok. 82 na 100 tys. osobolat w populacji ogólnej oraz ok. 136 na 100 tys. osobolat u kobiet i ok. 24 na 100 tys. osobolat u mężczyzn.

Globalną **częstość występowania** (chorobowość, ang. *prevalence*) TRU (szacowaną okresowo częstość występowania) i populację dotkniętą chorobą oszacowano odpowiednio na ok. 44 na 100 tys. osób i 3,4 mln osób. Globalną częstość występowania TRU w zależności od płci oszacowano na ok. 79 na 100 tys. i 3,04 miliona kobiet i ok. 9 na 100 tys. i 0,36 mln mężczyzn.

Szacunkowa chorobowość TRU w populacji ogólnej w Polsce wyniosła ok. 49 na 100 tys. osób (ok. 18,5 tys. pacjentów), a w przypadku kobiet i mężczyzn odpowiednio ok. 85 i 10 na 100 tys. osób (ok. 16,6 i 1,8 tys. pacjentów).

Promieniowanie ultrafioletowe, palenie tytoniu i różne leki są dobrze zidentyfikowanymi czynnikami środowiskowymi związanymi z patogenezą TRU. Spośród terapii biologicznych infliksymab, adalimumab i etanercept, stosowane w terapii wielu chorób autoimmunologicznych, mogą indukować wytwarzanie przeciwciał przeciwko DNA. Palenie papierosów wykazuje istotny związek z przeciwciałami antyfosfolipidowymi i przeciwko DNA.

Akceptowanym ogólnie modelem dziedziczenia choroby jest wielogenowy model addytywny z rodzinną agregacją występowania TRU, ale także innych chorób autoimmunologicznych. W jednym z badań względne ryzyko (RR) zachorowania na TRU u osób spokrewnionych z pacjentem zostało określone na powyżej 300 dla bliźniąt, ok. 24 dla rodzeństwa, ok. 11 dla rodziców i ok. 14 dla potomstwa. Zależność rozwoju choroby od czynników genetycznych została określona na ok. 45%, a pozostała część obejmuje czynniki środowiskowe zarówno wspólne,

jak i niezależne w obrębie osób spokrewnionych. Ryzyko względne wystąpienia TRU u osób spokrewnionych, ale nie genetycznie (małżonków) w cytowanym badaniu wynosiło ok. 4,5.

Występowanie TRU wiąże się również z ryzykiem zachorowania na inne choroby z autoimmunizacji. U osób z krewnym pierwszym stopnia z TRU ryzyko względne (RR) dla różnych chorób autoimmunologicznych wynosi od ok. 6 dla pierwotnego zespołu Sjögrena, ok. 5 dla twardziny układowej, ok. 3 dla miastennii i zapalenia mięśni, ok. 2,5 dla reumatoidalnego zapalenia stawów i stwardnienia rozsianego, do ok. 1,5 dla cukrzycy typu 1 i nieswoistych chorób zapalnych jelit. Znajomość współwystępowania różnych chorób autoimmunologicznych i stopnia ryzyka ich rozwoju w zależności od pierwotnej choroby i stopnia pokrewieństwa pozwala na skuteczne poradnictwo dla członków rodzin osób dotkniętych chorobą. Wskazuje to na potrzebę istnienia specjalistycznych ośrodków zajmujących się diagnostyką i leczeniem pacjentów z układowymi chorobami tkanki łącznej, w tym TRU. Może to przyczynić się do poprawy wczesnej diagnostyki chorób z autoimmunizacji i poprawy rokowania w tej grupie chorych.

Śmiertelność pacjentów z TRU w porównaniu do populacji ogólnej jest zwiększona. Opublikowana w 2022 r. analiza obejmująca porównanie 6 092 pacjentów z TRU i 60 920 osób bez TRU wykazała, że ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z TRU jest 1,85 razy większe, a w przypadku śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, zakażeń i chorób nerek ok. 2–3-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Ponadto analiza wczesnej (lata 1997–2005) i późnej kohorty (lata 2006–2014) pacjentów z TRU nie wykazała istotnych różnic w śmiertelności pomiędzy kohortami w porównaniu do populacji ogólnej. Nie obserwowano zwiększonego ryzyka śmiertelności z powodu chorób nowotworowych. W innym badaniu zaobserwowano, że śmiertelność u pacjentów

z TRU, obliczona na podstawie standaryzowanego współczynnika śmiertelności, jest ok. 2,6 razy większa niż w populacji ogólnej. Częstość zgonów ze wszystkich przyczyn w grupie chorych z TRU wynosiła ok. 20 na 1 tys. osobolat, a w przypadku zgonów z powodu zakażeń, choroby nerek lub chorób sercowo-naczyniowych odpowiednio ok. 5, 4,7 i 2,3. Badania populacyjne pokazują, że pomimo postępów w leczeniu nadal utrzymują się różnice w śmiertelności u pacjentów z TRU w porównaniu z populacją ogólną. Choroba pozostaje nadal jedną z głównych przyczyn śmierci u młodych kobiet.



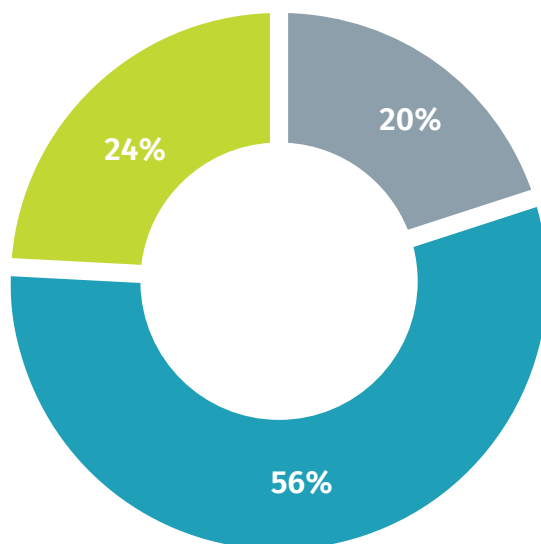
Szacowana liczba pacjentów z TRU w Polsce wynosi ok. 18,5 tys., w tym ok. 4 tys. z ciężką postacią choroby.

W momencie rozpoznania ok. 50% chorych ma postać łagodną TRU, 30% umiarkowaną, a niecałe 20% ciężką. Wraz z czasem trwania choroby część pacjentów ewoluuje w kierunku postaci cięższych tak, że postaci umiarkowana i ciężka stanowią razem ok. 70%, a postać ciężka według różnych badań od ok. 20% do nawet prawie 40% (rycina 1). Czynniki ryzyka progresji w kierunku cięższych postaci TRU w jednym z badań były objawy neuropsychiatryczne na początku choroby (OR 6,33), płeć męska (OR 4,53) i dłuższy czas trwania choroby (OR 1,09 na 1 rok). U pacjentów z chorobą trwającą ≥ 3 lata, u których wystąpiła progresja choroby do cięższej postaci, ryzyko wystąpienia nieodwracalnych uszkodzeń było ponad 20-krotnie większe.

Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne, liczba pacjentów z postacią umiarkowaną do ciężkiej w Polsce może wynosić ok. 13 tys., z czego chorych z postacią ciężką może być ok. 4 tys.

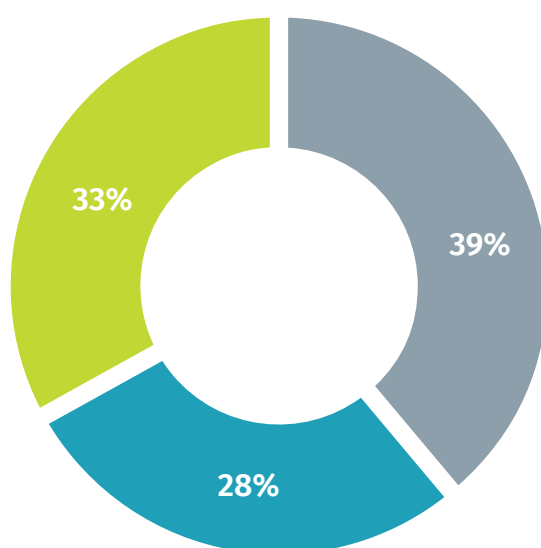
Rycina 1. Wzorzec przebiegu choroby w chwili rozpoznania toczenia rumieniowego układowego oraz w dalszym okresie obserwacji (opracowano na podstawie Fanouriakis A. et al., Ann Rheum Dis 2021;80:14–25; Nikolopoulos DS., Lupus Science & Medicine 2020;7:e000394).

Podczas diagnozy



■ ciężka ■ umiarkowana ■ łagodna

W trakcie obserwacji



■ ciężka ■ umiarkowana ■ łagodna

KLINICZNE MANIFESTACJE TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO

Kryteria klasyfikacyjne tocznia rumieniowatego układowego EULAR/ACR z 2019 r. są pogrupowane w 7 domen klinicznych i 3 domeny immunologiczne (tabela 1). Walidacja nowych kryteriów wykazała ich podobną czułość (96,1% vs 96,7%) i większą swoistość (93,4% vs 83,7%) w porównaniu z kryteriami z 2012 r.

Kryteriom klasyfikacyjnym przypisuje się rolę kryteriów diagnostycznych, jednak nie definiują one TRU jako choroby z jedną etiologią i jednym obrazem klinicznym. Należy mieć na uwadze, że kryteria klasyfikacyjne stanowią zbiór najbardziej charakterystycznych objawów klinicznych oraz markerów immunologicznych silnie skorelowanych z TRU. Nie zawierają one jednak całego spektrum bardzo zróżnicowanych manifestacji choroby. Kryteria klasyfikacyjne dla danej jednostki chorobowej wybierają takie kliniczne i laboratoryjne dyskriminatory, które zarówno trafnie identyfikują chorobę, jak i różnicują ją od innych z podobnymi dolegliwościami. Innymi słowy zarówno czułość, jak swoistość są wysokie.

W praktyce klinicznej do ostatecznego rozpoznania TRU posługujemy się aktualnymi kryteriami klasyfikacyjnymi z 2019 r., nie dysponujemy bowiem precyzyjnie sformułowanymi kryteriami diagnostycznymi, których określenie – ze względu na bardzo heterogeny obraz kliniczny choroby – jest bardzo trudne. Nie oznacza to jednak, że w praktyce klinicznej lekarz nie może postawić rozpoznania TRU, jeśli pacjent nie spełnia kryteriów klasyfikacyjnych.

Do spełnienia kryteriów niezbędne jest uzyskanie >10 pkt (w tym spełnienie >1 kryterium klinicznego) oraz posiadanie przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) >1:80 na HEp-2 lub w równoważnym teście (kiedykolwiek). Kryterium obecności ANA jest kryterium koniecznym – jeśli są one nieobecne, nie powinno się klasyfikować choroby jako TRU. W każdej z domen do obliczenia całkowitego wyniku bierze się pod uwagę tylko kryterium o największej liczbie punktów. Należy pamiętać, że jeśli inna choroba wyjaśnia występowanie jakiegoś objawu, nie należy brać go pod uwagę w procesie diagnostycznym TRU. Należy wykluczyć inne przyczyny stwierdzanych objawów klinicznych, jak inne układowe choroby tkanki łącznej, infekcje, nowotwory, stosowane leki, choroby hematologiczne lub skóry. Co bardzo istotne w praktyce lekarskiej, kryteria nie muszą występować w tym samym czasie, a wystąpienie objawu przynajmniej raz jest wystarczające. Pacjent może być sklasyfikowany jako chorujący na TRU, jeśli występują u niego ANA w mianie wskazanym powyżej, a suma punktów wynosi ≥ 10 , przy czym co najmniej jeden objaw należy do domeny klinicznej.

Według najnowszych badań całkowita wartość punktowa, zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi EULAR/ACR z 2019 r., wynosząca co najmniej 20 punktów w pierwszym roku od diagnozy, wiąże się z gorszym odległym rokowaniem pacjentów. Wykazano, że u pacjentów z wynikiem ≥ 20 vs < 20 punktów ryzyko uszkodzeń narządowych w okresie 10-letniej obserwacji jest o 34%

wyższe, a w przypadku wyłączenia pacjentów z wyjściowym zajęciem nerek o 46% wyższe. Ryzyko zgonu w tej grupie było 2,34-krotnie wyższe.

Jak zaznaczono, kryteria klasyfikacyjne nie są kryteriami diagnostycznymi i w praktyce klinicznej istnieje możliwość postawienia rozpoznania choroby, nawet jeśli pacjent nie spełnia kryteriów klasyfikacyjnych. Diagnoza może być trudna szczególnie we wczesnych stadiach choroby, kiedy występuje ograniczona liczba cech TRU. Problemem mogą być też przypadki z ujemnym wynikiem ANA lub fenotyp choroby z dominującym zajęciem jednego narządu. Postrzeganie choroby przez lekarzy innych specjalności niż reumatologów także może być istotne – np. mniejsza świadomość, że zapalenie stawów może być jednym z objawów TRU oraz nieuwzględnianie cech choroby, które nie występują u pacjenta jednocześnie. Ujemny wynik ANA nie wyklucza rozpoznania TRU, ponieważ do 10–20% pacjentów może mieć wynik ujemny (prawdziwie lub fałszywie) w różnych stadiach choroby.

Jednym z błędów, jakie mogą prowadzić do opóźnień diagnostycznych, jest powtarzanie testu ANA, często wielokrotne, jeśli wynik jest pozytywny, w celu potwierdzenia rozpoznania. Częste badania serologiczne u pacjentów z nieaktywną chorobą oraz pomijanie ogólnego badania moczu w rutynowej kontroli laboratoryjnej to z kolei błędy, które często mają miejsce w terapii pacjentów z pewną diagnozą choroby.

Brak spełnienia omawianych kryteriów klasyfikacyjnych skutkuje najczęściej rozpoznaniem nieokreślonego układowego zajęcia tkanki łącznej lub niezróżnicowanej układowej choroby tkanki łącznej (UCHTŁ), co powoduje, że część chorych z TRU może nie być prawidłowo zidentyfikowana w oficjalnych statystykach płatnika publicznego – w Polsce Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Może to także powodować mylne przeświadczenie lekarza i pacjenta o mniejszym zagrożeniu zdrowotnym. Dane z piśmiennictwa wskazują, że do 60% przypadków niezróżnicowanej UCHTŁ pozostanie nie-

zróżnicowanych, ale inne mogą przejść w określoną chorobę tkanki łącznej, w tym TRU. Część pacjentów z TRU, z uwagi na dominujące objawy kliniczne, bywa początkowo klasyfikowana jako chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena lub zespół antyfosfolipidowy. Biorąc pod uwagę naturalną historię rozwoju TRU i związaną z nią fazę przedkliniczną, w której dominują niespecyficzne autooprzeciwności, każdy pacjent powinien być monitorowany w specjalistycznych ośrodkach reumatologicznych pod kątem rozwoju określonej choroby układowej tkanki łącznej, w tym TRU.



Zróżnicowany obraz kliniczny TRU nie jest w pełni odzwierciedlony w kryteriach klasyfikacyjnych, stanowi więc wyzwanie diagnostyczne w praktyce klinicznej.

Heterogeniczność obrazu klinicznego TRU jest w największym stopniu odzwierciedlona w skalach oceny aktywności choroby, które służą także do oceny skuteczności leczenia. Do oceny stopnia aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie u pacjentów z toczniem stosuje się skale, które różnią się stopniem złożoności. Należą do nich m.in. skala BICLA (ang. *BILAG-Based Composite Lupus Assessment*) i skala SRI(4) (ang. *SLE Responder Index*).

Są to skomplikowane kwestionariusze zaprojektowane głównie do stosowania w badaniach klinicznych. Aktywność choroby oceniana jest w oparciu o kwestionariusze BILAG-2004 (ang. *British Isles Lupus Assessment Group*), SLEDAI-2K (ang. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*) i PGA (ang. *Physician's Global Assessment*).

Kwestionariusz BILAG-2004 uwzględnia ocenę 97 różnych manifestacji choroby oraz umożliwia odnotowanie zarówno stopniowej poprawy, jak i całkowitego ustąpienia objawów. Jest to najbardziej rozbudowana skala, w której znajdują się parametry laboratoryjne i kliniczne, obejmująca 9 układów/narządów (objawy ogólnoustrojowe, skóra i błony śluzowe, układy nerwowy, mięśniowo-szkieletowy, krążeniowo-oddechowy, pokarmowy, wydalinowy, krwiotwórczy i narząd wzroku).

Odpowiedź na leczenie mierzona skalą SRI(4) jest warunkowana głównie przez kwestionariusz SLEDAI-2K, który uwzględnia ocenę 24 różnych manifestacji klinicznych obejmujących 9 układów lub narządów z ostatnich 10-30 dni (tabela 2). W oryginalnej publikacji dotyczącej SLEDAI-2K okno czasowe oceny wynosiło 10 dni. Kilka lat później ci sami autorzy zaproponowali ocenę z ostatnich 30 dni. Pomiedzy oceną uwzględniającą ostatnie 10 lub 30 dni praktycznie nie ma różnic w wynikach, dlatego autorzy rekomendują obecnie dłuższy czas obserwacji, szczególnie w odniesieniu do badań obserwacyjnych i klinicznych. SLEDAI-2K umożliwia odnotowanie tylko całkowitego ustąpienia danego objawu i jest dobrym czynnikiem prognostycznym śmiertelności oraz miarą całkowitej aktywności choroby. Pozwala także na ocenę zmiany aktywności choroby pomiędzy wizytami. Skale oceny aktywności choroby wyraźnie wskazują, że złożoność obrazu klinicznego TRU dalece wykracza poza objawy klasyfikacyjne choroby.

Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, które mogą być całkowite lub częściowe. Remisja może trwać wiele lat lub być bardzo często przerywana zaostrzeniami, które nasilają uszkodzenie narządowe. Rzadko choroba przebiega ze stałą dużą aktywnością zapalną oraz immunologiczną. Leczenie TRU polega zatem z jednej strony na indukcji i podtrzymywaniu remisji lub niskiej aktywności, a z drugiej – na zapobieganiu rzutom choroby lub co najmniej szybkim ich opanowaniu w celu minimalizacji dalszych uszkodzeń.



Ciężkie zaostrzenia choroby stanowią istotny czynnik ryzyka postępującego i trwałego uszkodzenia narządów w przebiegu TRU.

Niedostatecznie kontrolowana aktywność choroby i przewlekła sterydoterapia są głównymi czynnikami wpływającymi na progresję uszkodzeń. Należy pamiętać, że powstające uszkodzenia są przyczyną powstawania kolejnych, także w innych narządach, niezależnie od nasilenia choroby i sposobu leczenia.

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne tocznia rumieniowatego układowego wg ACR i EULAR – aktualizacja z 2019 r. (opracowano na podstawie Aringer M. et al., Ann. Rheum. Dis., 2019; 78: 1151–1159).

Domeny kliniczne	Punkty
ogólnoustrojowa	
gorączka ($>38,3^{\circ}\text{C}$)	2
skórna	
– łysienie bez blizn	2
– owrzodzenia w jamie ustnej	2
– toczeń skórny podostry lub krążkowy	4
– ostry toczeń skórny	6
zapalenie stawów	
zapalenie błony maziowej lub bolesność uciskowa w ≥ 2 stawach i sztywność poranna ≥ 30 min	6
neurologiczna	
– majaczenie	2
– psychoza	3
– drgawki	5
zapalenie błon surowiczych	
– wysięk w jamie opłucnej lub w jamie osierdzia	5
– ostre zapalenie osierdzia	6
hematologiczna	
– leukopenia ($<4000/\mu\text{l}$)	3
– małopłytkowość ($<100\ 000/\mu\text{l}$)	4
– hemoliza autoimmunologiczna	4
nerkowa	
– białkomocz $>0,5$ g/24 h	4
– biopsja nerki: II lub V klasa toczniowego zapalenia nerek	8
– biopsja nerki: III lub IV klasa toczniowego zapalenia nerek	10
Domeny immunologiczne	Punkty
przeciwciała antyfosfolipidowe	
– antykardiolipinowe lub przeciwko $\beta 2$ -glikoproteinie I lub antykoagulant toczniowy	2
układ dopełniacza	
– niskie stężenie C3 lub C4	3
– niskie stężenie C3 i C4	4
autoprzeciwciała wysoko swoiste dla TRU	
– anty-dsDNA	6
– anty-Sm	6

Tabela 2. Ocena aktywności choroby za pomocą skali SLEDAI-2K (opracowano na podstawie Gladmann DD., J Rheumatol. 2002;29:288-91).

Wartość SLEDAI-2K	Nazwa objawu	Definicja objawu
8	Napad padaczkowy	Niedawny przypadek. Należy wykluczyć objawy spowodowane zaburzeniami metabolicznymi, zakażeniami, lekami.
8	Psychoza	Zmieniające się zdolności funkcjonowania w normalnej aktywności spowodowane ciężkimi zaburzeniami w postrzeganiu rzeczywistości.
8	Organiczne uszkodzenie mózgu	Zmiana funkcji umysłowych z osłabioną orientacją, pamięcią lub innymi funkcjami intelektualnymi.
8	Zaburzenia wzroku	Zmiany w siatkówce.
8	Zaburzenia nerwów czaszkowych	Nowy przypadek neuropatii czuciowej lub ruchowej dotyczącej nerwów czaszkowych.
8	Toczniowy ból głowy	Silny, uporczywy ból głowy, który może być migrenowy, ale nie ustępujący po narkotycznych lekach przeciwbólowych.
8	Udar naczyniowy mózgu	Nowy przypadek udaru naczyniowego mózgu. Należy wykluczyć miażdżycę.
8	Zapalenie naczyń	Owrzodzenie, zgorzel, bolesny guzek palca, zawał okołopaznokciowy, linijny krwotok pod paznokciowy lub zapalenie naczyń rozpoznane na podstawie biopsji lub angiogramu.
4	Zapalenie stawów	Co najmniej 2 stawy z bólem i cechami zapalenia (tkliwość, obrzęk lub wysięk).
4	Zapalenie mięśni	Ból/osłabienie siły mięśni proksymalnych związane z podwyższoną aktywnością kinazy kreatynowej/aldolazy lub ze zmianami w elektromiogramie lub biopsji wskazującymi obecność zapalenia mięśni.
4	Wąteczki w moczu	Ziarniste (hemoglobinowe) lub erytrocytowe.
4	Krwinkomocz	W badaniu osadu moczu >5 krwinek czerwonych w polu widzenia. Należy wykluczyć kamicę, infekcje i inne przyczyny.
4	Białkomocz	>0,5 g/24 godz.
4	Ropomocz	W badaniu osadu moczu >5 leukocytów w polu widzenia. Należy wykluczyć infekcje.
2	Wysypka	Wysypka typu zapalnego.
2	Łysienie	Nienaturalna, plackowata lub rozsiana utrata włosów.
2	Owrzodzenia śluzówek	Owrzodzenia w jamie ustnej lub w nosie.
2	Zapalenie opłucnej	Ból opłucnowy z tarcieniem opłucnej lub wysiękiem lub pogrubienie opłucnej.
2	Zapalenie osierdzia	Ból osierdziowy z towarzyszącym przynajmniej 1 z następujących objawów: tarcie, wysięk lub potwierdzenie w elektrokardiogramie lub echokardiogramie.
2	Niskie stężenie dopełniacza	Zmniejszona aktywność hemolityczna dopełniacza CH50 lub zmniejszone stężenie składowych dopełniacza C3 lub C4.
2	Zwiększone wiązanie DNA	Powyżej normy dla testów laboratoryjnych.
1	Gorączka	>38°C. Należy wykluczyć zakażenie.
1	Trombocytopenia	<100 000/mm ³ .
1	Leukopenia	<3000/mm ³ . Należy wykluczyć przyczyny polekowe

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM

4

Aktualnie obowiązujące zalecenia EULAR dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z TRU zostały opublikowane w 2019 r. Obejmują one zalecenia nadrzędne oraz szczegółowe dotyczące leczenia w zależności od postaci klinicznej i stopnia zaawansowania choroby.

Zasady nadrzędne mówią między innymi o tym, że opieka nad pacjentem z TRU powinna być wielodyscyplinarna, a wybór terapii oparty na wspólnej decyzji pacjenta i lekarza. Powinno się uwzględniać nie tylko koszty medyczne, ale także indywidualne i społeczne choroby. Leczenie TRU grożące uszkodzeniami narządów lub zagrażające życiu wymaga intensywnej terapii immunosupresyjnej w początkowym okresie choroby, by jak najszybciej móc kontrolować jej aktywność. Później następuje dłuższy okres mniej intensywnej terapii, stosowanej w celu utrwalenia odpowiedzi i zapobiegania nawrotom.

Cele leczenia obejmują długoterminowe przeżycie pacjenta, zapobieganie uszkodzeniom narządów i optymalizację jakości życia związanej ze zdrowiem.

Naturalny przebieg choroby obejmuje fazę przedkliniczną, bezobjawową, która charakteryzuje się zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej, czyli pojawieniem się zjawiska autoimmunizacji. W pierwszym okresie pojawiają się autoprzeciwciała wspólne dla wszystkich chorób autoimmunologicznych, a na dalszym etapie autoprzeciwciała swoiste dla TRU. Faza kliniczna, objawowa, charakteryzuje się okresami zmiennej aktywności choroby z częstymi zaostrzeniami

mi i prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń narządowych, co zwiększa śmiertelność w TRU. Skuteczna terapia ukierunkowana na cel (ang. *treat to target* [TtT]) – niską aktywność lub remisję choroby, może zmniejszyć częstotliwość i intensywność zaostrzeń oraz wynikających z nich powikłań i ich następstw (rycina 2).

Bardzo ważna jest także profilaktyka oraz leczenie powikłań wtórnych do zastosowanego leczenia oraz profilaktyka i leczenie chorób współistniejących, które w istotny sposób mogą wpływać na rokowanie pacjentów. Częstość występowania innych chorób rośnie znacząco wraz ze wzrostem stopnia intensywności przebiegu TRU. Wskazuje to na wagę strategii TtT i nakazuje zwiększoną czujność u chorych z ciężką i umiarkowaną postacią TRU oraz skuteczne leczenie chorób współistniejących, które mogą występować już w chwili rozpoznania (tabela 3). Choroby towarzyszące mogą, z różnych przyczyn, ograniczać możliwość uzyskania niskiej aktywności lub remisji w TRU. Wraz z czasem trwania choroby i utrzymywania się dużej jej aktywności, częstotliwość występowania chorób współistniejących rośnie.

Aktualne rekomendacje EULAR dotyczące leczenia pacjentów z TRU wskazują, że – w przypadku braku przeciwwskazań – u wszystkich pacjentów, bez względu na stopień zaawansowania choroby, powinien być stosowany lek przeciwmalaryczny, tj. hydroksychlorochina (HCQ). Rekomendacje nie wymieniają chlorochiny (CQ), która jest dostępna w Polsce, ale nie jest stosowana w większości innych krajów rozwiniętych z uwagi na większą toksyczność.



Część terapii klasycznych może mieć ograniczone zastosowanie w praktyce z powodu toksyczności leków i działań niepożądanych.

Wszyscy pacjenci powinni być także leczeni GKS, zgodnie z najnowszymi algorytmami uwzględniającymi początkowe leczenie dożylne, a następnie średnie i małe dawki doustne, które powinny być odpowiednio szybko redukowane, z odstawieniem włącznie, u pacjentów z niską aktywnością choroby lub remisją. W dalszej kolejności, w zależności od stopnia zaawansowania, aktywnych domen klinicznych, częstotliwości i nasilenia zaostrzeń oraz chorób współistniejących, stosowane są inne leki immunosupresyjne i cytotoksyczne, w tym: metotreksat (MTX), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), cyklofosfamid (CYC) oraz inhibitory kalcyneuryny (IKN), jak cyklosporyna A, takrolimus lub woklosporyna.

W przypadku braku efektu po zastosowaniu leków klasycznych zalecenia uwzględniają zastosowanie leków biologicznych: belimumabu (BEL) – przeciwciała monoklonalnego swoistego dla rozpuszczalnego ludzkiego białka stymulującego limfocyty B (BLyS lub BAFF), lub rytuksymabu (RTX) – przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD20 na limfocytach B (rycina 3).

Szczególne manifestacje kliniczne, z oddzielnym zdefiniowanym postępowaniem terapeutycznym, obejmują toczniowe zapalenie nerek, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia hematologiczne, w tym zespół antyfosfolipidowy.

Należy pamiętać, że każda z terapii może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych lub przeciwwskazaniami, które mogą uniemożliwić jej efektywne zastosowanie w praktyce. Na szczególną uwagę zasługuje CYC z powodu silnego efektu gonadotoksycznego. W przypadku konieczności zastosowania CYC u kobiet w wieku rozrodczym planujących macierzyństwo zaleca się stosowanie analogów GnRH lub krioprezervację komórek jajowych.

W praktyce klinicznej u części pacjentów zastosowanie mają także dożylne wlewy immunoglobulin. Obecnie obowiązujące rekomendacje EULAR nie uwzględniają wszystkich opcji leczenia, w tym zarejestrowanego w ostatnim czasie inhibitora interferonów typu I – anifrolumabu (ANI). Aktualizacja rekomendacji uwzględniająca miejsce ANI spodziewana jest w 2023 r.



Osiągnięcie celu terapii u pacjentów z TRU jest nadal bardzo trudne, pomimo opracowania nowych algorytmów leczenia.

Rycina 2. Długoterminowe rokowanie w TRU zależne jest od aktywności choroby i jej przebiegu. Nieskuteczność terapii, czyli brak uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji, oraz nieskuteczne zapobieganie ciężkim zaostrzeniom, skutkują stałą progresją uszkodzenia i współchorobowością (linie ciągłe). Osiągnięcie celu leczenia może w znacznym stopniu ograniczyć ryzyko powikłań i wynikających z nich następstw (linie przerywane) (opracowano na podstawie Fanouriakis A. et al., Ann Rheum Dis 2021;80:14–25).

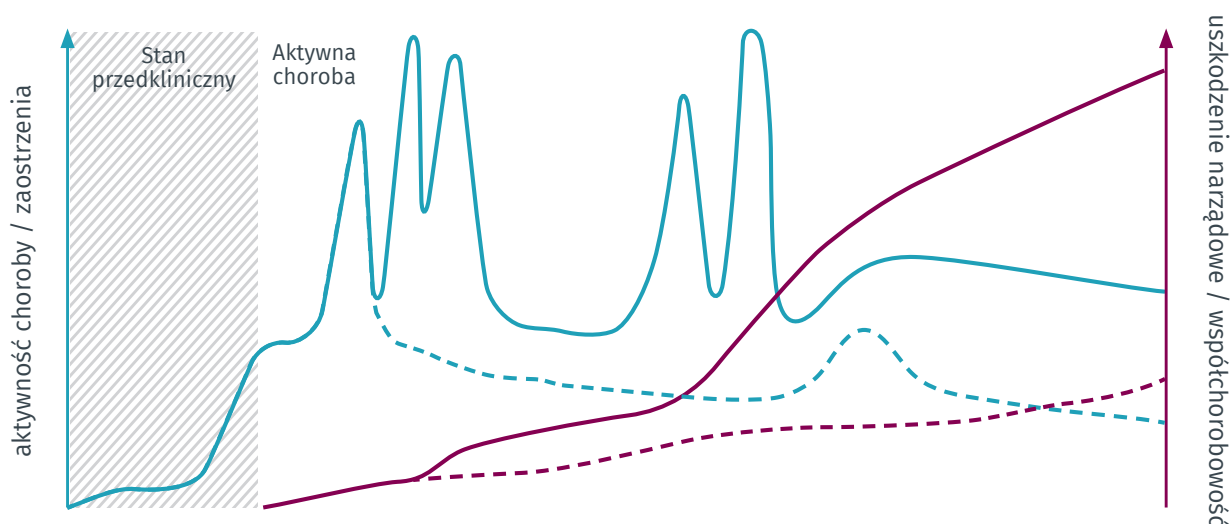


Tabela 3. Częstość występowania innych chorób (% pacjentów z danym schorzeniem) u nowo zdiagnozowanych pacjentów z TRU w zależności od stopnia choroby (łagodny, umiarkowany, ciężki) w okresie do roku przed rozpoznaniem (opracowano na podstawie Jiang M. et al., Lupus Science & Medicine 2021;8:e000503).

Choroba współistniejąca	TRU cała populacja	TRU postać łagodna	TRU postać umiarkowana	TRU postać ciężka
Cukrzyca	13,4	8,5	13,0	20,0
Udar mózgu	6,3	2,6	3,9	16,0
Choroba wątroby	6,4	3,9	6,1	9,9
Choroba naczyń obwodowych	4,8	2,2	4,7	7,9
Niewydolność serca	3,8	2,0	3,3	6,9
Zawał serca	1,0	0,0	1,0	2,2
Nadciśnienie tętnicze	40,3	33,3	39,6	49,8
Zakażenia	34,1	30,0	33,9	39,1
Zapalenie mięśni	22,7	19,1	24,8	22,3
Niedokrwistość	20,3	12,5	20,3	29,2
Depresja	15,6	13,3	15,2	19,0
Zaburzenia lękowe	12,3	8,5	12,3	16,4
Zapalenie opłucnej	7,4	4,4	7,1	11,5
Przewlekła niewydolność nerek	5,5	0,7	5,5	11,1
Zapalenie nerek	3,5	1,5	3,1	6,7
Nadciśnienie płucne	2,0	1,4	1,7	3,6

Rycina 3. Rekomendowane postępowanie terapeutyczne u pacjentów z TRU z uwzględnieniem stopnia choroby (łagodny, umiarkowany, ciężki) oraz linii/postaci choroby (pierwsza linia, choroba nawrotowa) (opracowano na podstawie Fanouriakis A. et al., Ann Rheum Dis 2019;78:736–745). Proponowane umiejscowienie anifrolumabu (ANI) zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi nie jest uwzględnione w rekomendacjach z 2019 r.

LECZENIE TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO						
ŁAGODNA						
LECZENIE PODSTAWOWE	HCQ/CQ	GKS				
CHOROBA OPORNA	HCQ/CQ	GKS	MTX/AZA			
UMIARKOWANA						
LECZENIE PODSTAWOWE	HCQ/CQ	GKS	MTX/AZA	IKN	MMF	
CHOROBA OPORNA	HCQ/CQ	GKS	BEL	IKN	MMF	ANI
CIĘŻKA						
LECZENIE PODSTAWOWE	HCQ/CQ	GKS	MMF	CYC		
CHOROBA OPORNA	HCQ/CQ	GKS	CYC	RTX	ANI	

POWIKŁANIA GLIKOKORTYKOTERAPII W TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM

Wprowadzenie GKS do leczenia chorób zapalnych i autoimmunologicznych było przełomem w medycynie. Za odkrycie budowy i biologicznego działania hormonów kory nadnerczy Edward Kendal (chemik) oraz Philip Hench (reumatolog) otrzymali w 1950 r. nagrodę Nobla.

Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane w leczeniu TRU ze względu na szybkie i szerokie spektrum działania na układ immunologiczny. Chociaż mają one przewidywalne, zależne od dawki działania niepożądane, nadal są szeroko stosowane z powodu braku alternatyw. W praktyce klinicznej ok. 90% chorych z TRU jest leczonych GKS, a ok. połowa stosuje lek z tej grupy przewlekłe. Biorąc pod uwagę szkodliwe efekty długotrwałego stosowania GKS w TRU, zmniejszenie ich dawki jest często drugorzędowym punktem końcowym w badaniach klinicznych.

Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że znacząca część odległych uszkodzeń narządowych jest związana z przewlekłą sterydoterapią. Stosowanie GKS wiąże się z ogólnym uszkodzeniem narządowym ocenianym za pomocą zwalidowanego wskaźnika SDI (ang. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology* [SLICC/ACR] Damage Index [SDI]).

W jednym z badań zaobserwowano, że ekspozycja na GKS w porównaniu do braku ich stosowania wiązała się z postępującym i znamienne większym uszkodzeniem narządowym w okresie od 3 do 8 lat. Odsetek pacjentów, u których wykazano istotny wzrost wskaźnika SDI był w grupie pacjentów stosujących GKS ok. 2-krotnie większy (rycina 4).

Niekorzystne efekty kliniczne stosowania GKS w TRU są zależne od dawki. W jednym z badań, które obejmowało 2 199 chorych wykazano, że ryzyko uszkodzenia poszczególnych narządów koreluje ze wzrostem dawki GKS i wzrasta istotnie przy dawce $\geq 7,5$ mg/dobę w przeliczeniu na prednizon. Zaobserwowano także, że zmniejszenie średniej dawki prednizonu o zaledwie 1 mg/dobę zmniejsza szacowane ryzyko przyszłych uszkodzeń o 3%. U pacjentów stosujących GKS w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę względne ryzyko rozwoju takich powikłań jak zaćma i złamanie osteoporotyczne jest ponad 2-krotnie wyższe, a powikłania sercowo-naczyniowe oraz uszkodzenie nerek występuje ok. 1,5-raza częściej (rycina 5).



Ryzyko uszkodzeń narządowych w TRU jest większe u pacjentów stosujących GKS, jest zależne od ich dawki i niezależne od aktywności choroby.

W systematycznym przeglądzie literatury z meta-regresją długoterminowych badań obserwacyjnych opublikowanym w 2021 r., obejmującym

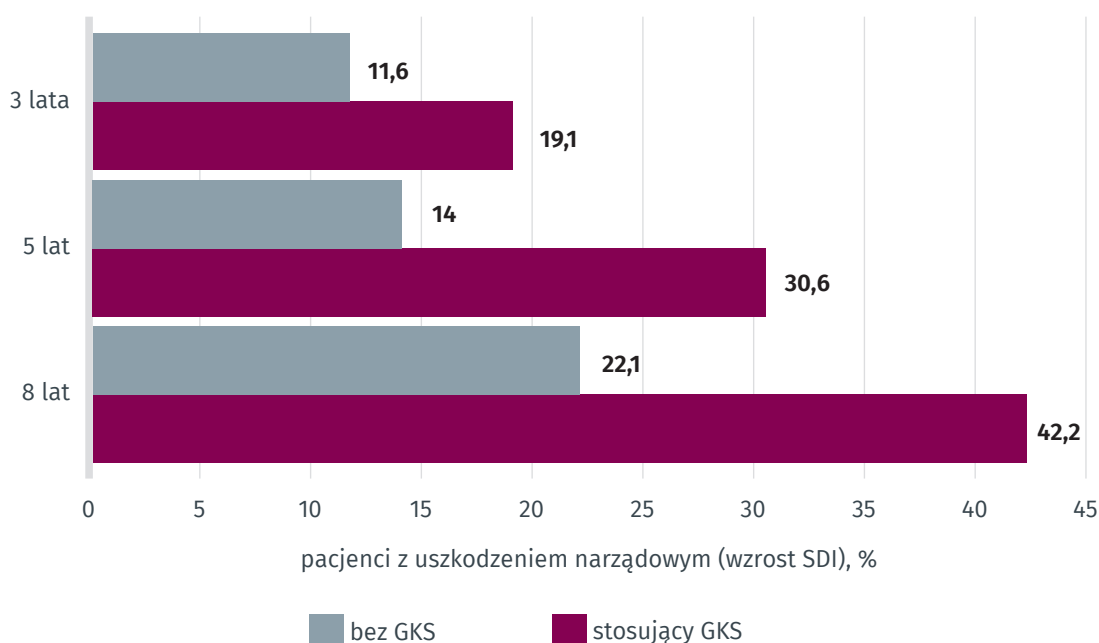
49 badań i ponad 16 tys. pacjentów, potwierdzono związek kumulacyjnej dawki GKS z martwicą kości oraz dobowej dawki GKS z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych i złamań na podłożu osteoporozy. W innym badaniu wyższa skumulowana dawka GKS była również związana z wyższym ryzykiem zaćmy i osteoporozy ze złamaniami, nawet po uwzględnieniu ewentualnych czynników zakłócających. Inne badania potwierdzają silną zależność uszkodzeń narządowych zarówno tych zależnych od GKS, jak i niezwiązanych bezpośrednio z mechanizmem szkodliwego działania GKS.

Należy wyraźnie podkreślić, że niekorzystne efekty narządowe GKS u pacjentów z TRU są niezależne od stopnia aktywności choroby, co zostało poparte dużym wieloośrodkowym badaniem kohortowym.

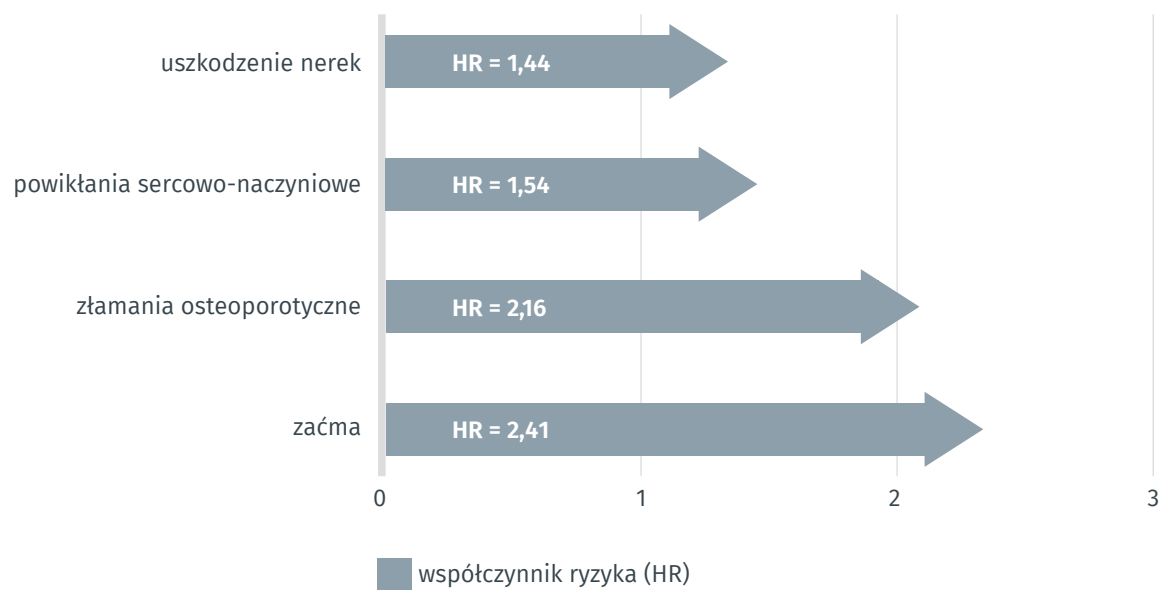
Należy także pamiętać o możliwych powikłaniach neuropsychiatrycznych związanych ze stosowaniem GKS, jak zaburzenia lękowe, depresja, zmiany nastroju, zaburzenia snu lub psychozy, które mogą wystąpić na początku terapii i istotnie wpływać na osiągnięte efekty. Bardzo ważny jest także kilkukrotny wzrost ryzyka infekcji u pacjentów przewlekłe leczonych GKS. Ryzyko to jest zależne od dawki GKS i jest największe w okresie kilku pierwszych miesięcy terapii.

W przypadku leczenia skojarzonego GKS z innymi lekami immunosupresyjnymi lub cytotoksycznymi obserwuje się dalszy wzrost ryzyka zakażeń, które mają istotnie niekorzystny wpływ na rokowanie pacjentów z TRU. Najnowsze badania sugerują, że stosowanie GKS w dawce 5,0–7,5 mg na dobę może już stwarzać ryzyko infekcji u pacjentów z TRU.

Rycina 4. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano uszkodzenie narządowe (chorzy ze wzrostem SDI) w okresie 3, 5 i 8-letniej obserwacji w zależności od stosowania GKS (opracowano na podstawie Sheane B.J., Arthritis Care Res (Hoboken), 2017;69(2):252–256).



Rycina 5. Współczynnik ryzyka wystąpienia powikłań narządowych u pacjentów z TRU stosujących GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę (opracowano na podstawie Al Sawah S., Lupus Sci Med., 2015;2(1):e000066).



KOSZTY LECZENIA SZPITALNEGO TOCZNIĄ RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO W POLSCE

Toczeń rumieniowaty układowy to choroba, która wiąże się ze znaczącym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej i ponoszonych przez nią kosztów, zwłaszcza w trakcie okresów dużej aktywności choroby u pacjentów.

W jednym z badań amerykańskich, w którym wykorzystano dane administracyjne dla nowo zdiagnozowanych pacjentów w okresie 1 roku przed i po diagnozie, wykazano, że w roku poprzedzającym rozpoznanie TRU ogólne koszty opieki zdrowotnej były 1,8-krotnie wyższe dla pacjentów z postacią umiarkowaną (51% wszystkich chorych) i 3,2-krotnie wyższe u pacjentów z postacią ciężką (23% chorych) w porównaniu do chorych z postacią łagodną (26% chorych). W roku po diagnozie koszty opieki zdrowotnej były odpowiednio 2,2-krotnie i 5,1-krotnie wyższe. Występowanie ≥ 2 dodatkowych schorzeń lub stosowanie ≥ 3 leków, lub wyższe koszty opieki zdrowotnej na początku choroby, wiążą się ze zwiększonymi kosztami opieki zdrowotnej w ciągu roku po diagnozie. Głównym czynnikiem generującym koszty były hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne. W porównaniu do łagodnej postaci TRU ciężka postać choroby wiązała się z ok. 6,5-krotnie większą liczbą hospitalizacji i ok. 12-krotnie większą liczbą dni hospitalizacji, ok. 2-krotnie większą liczbą wizyt ambulatoryjnych oraz ok. 4-krotnie większą liczbą wizyt w oddziałach ratunkowych. Pacjenci z ciężką postacią TRU znacząco częściej stosują niesterydowe leki przeciwzapalne,

leki opioidowe, antydepresyjne, miorelaksacyjne, sedatywne i przeciwmigrenowe, co może wiązać z szeregiem działań niepożądanych i dodatkowymi kosztami systemowymi.

W dalszej analizie tej samej kohorty pacjentów zaobserwowano, że częstość zaostrzeń choroby w całej grupie wynosiła 3,5 na rok oraz znacząco rosła wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania TRU – 2,2 w przypadku postaci łagodnej oraz odpowiednio 3,7 i 4,2 na rok u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią. Częstość ciężkich zaostrzeń była również dodatnio skorelowana ze stopniem aktywności choroby. Średnie całkowite koszty ogólne po 30, 60 i 90 dniach od występowania ciężkich zaostrzeń były 8–10-krotnie wyższe niż w przypadku zaostrzeń łagodnych. Koszty hospitalizacji były głównym czynnikiem wzrostu kosztów w przypadku zaostrzeń ciężkich. Zapobieganie zaostrzeniom lub zmniejszanie ich częstości i czasu trwania może poprawić wyniki i obniżyć koszty opieki zdrowotnej.

Analiza danych NFZ dotycząca wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej oraz kosztów opieki zdrowotnej za lata 2015–2017 i 2018–2020 w zakresie hospitalizacji w Polsce wykazała, że liczba pacjentów z rozpoznaniem TRU (M32) i liczba hospitalizacji w tej grupie chorych pozostaje stabilna, natomiast rośnie w grupie nieokreślonej UChTł (M35.9) (tabela 4 i 5, rycina 6, 7 i 8).

Koszty hospitalizacji, czyli obciążenie płatnika publicznego, wzrosły w analizowanym okresie w głównej mierze za sprawą świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem nieokreślonej UChTł, ale także u chorych z TRU z uwagi na wzrost wyceny świadczeń w ostatnim okresie (tabela 6, rycina 9). Mniejsza liczba hospitalizowanych pacjentów i hospitalizacji w 2020 r. w porównaniu do lat poprzednich może wynikać częściowo z utrudnionego dostępu do leczenia szpitalnego związanego z pandemią COVID-19. Wzrost liczby pacjentów i świadczeń z rozpoznaniem nieokreślonej UChTł może wynikać

z kolei z poprawy wczesnej diagnostyki i rozpoznawania układowych chorób tkanki łącznej na bardzo wczesnym etapie, ale także z nadinterpretacji wyników badań immunologicznych i objawów klinicznych. Może także być skutkiem ścisłego podążania za kryteriami kwalifikacyjnymi TRU jako diagnostycznymi w praktyce klinicznej, a przez to w każdym przypadku ich niespełnienia rozpoznawania nieokreślonej UChTł. Biorąc pod uwagę naturalny rozwój TRU i dodatkowo epidemię COVID-19, jest to grupa chorych wymagająca szczególnej uwagi w najbliższym czasie.

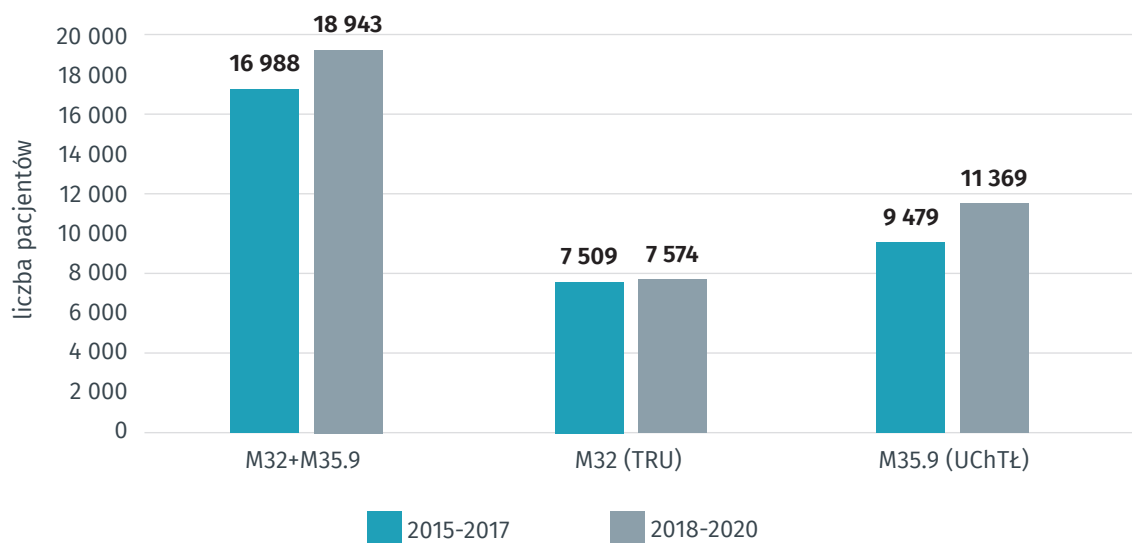
Tabela 4. Całkowita liczba hospitalizacji i pacjentów w grupie H96D (układowe choroby tkanki łącznej >3 dni, 5.51.01.0008102 H96D), w tym liczba hospitalizacji i pacjentów, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem TRU (M32) i nieokreślonej UChTł (M35.9) w latach 2015–2020 w Polsce (opracowanie własne na podstawie danych NFZ).

Rok	Liczba hospitalizacji	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji M32	Liczba hospitalizacji M35.9	Odsetek hospitalizacji M32 %	Odsetek hospitalizacji M35.9 %	Liczba pacjentów M32	Liczba pacjentów M35.9
2015	5 035	4 591	842	1 177	16,73	23,38	768	1 074
2016	5 787	5 297	905	1 280	15,64	22,12	829	1 172
2017	5 581	5 232	915	1 313	16,4	23,53	858	1 231
2018	5 910	5 606	898	1 491	15,19	25,23	852	1 415
2019	6 159	5 863	989	1 587	16,06	25,77	942	1 511
2020	5 250	4 976	782	1 576	14,89	30,02	742	1 494

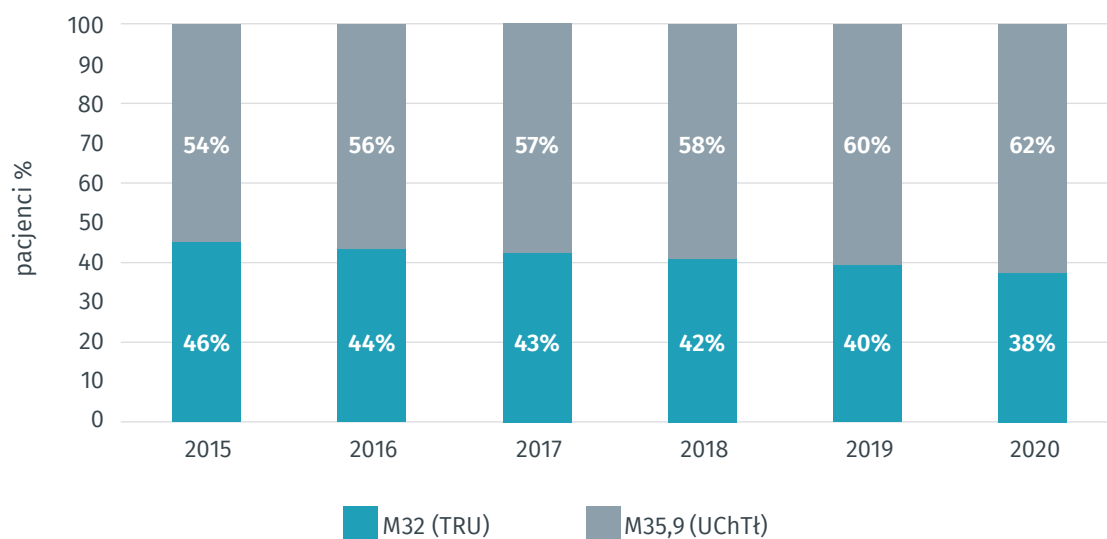
Tabela 5. Całkowita liczba hospitalizacji i pacjentów w grupie H96CE+CF (układowe choroby tkanki łącznej do 3 dni; 5.51.01.0008107 H96CE + 5.51.01.0008108 H96CF), w tym liczba hospitalizacji i pacjentów, którym udzielono świadczenia z rozpoznaniem TRU (M32) i nieokreślonej UChTł (M35.9) w latach 2015–2020 w Polsce (opracowanie własne na podstawie danych NFZ).

Rok	Liczba hospitalizacji	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji M32	Liczba hospitalizacji M35.9	Odsetek hospitalizacji M32 %	Odsetek hospitalizacji M35.9 %	Liczba pacjentów M32	Liczba pacjentów M35.9
2015	14 151	9 477	2 891	3 195	20,43	22,58	1 937	2 140
2016	6 935	5 291	1 418	1 614	33,52	38,74	1 082	1 232
2017	15 098	10 510	2 923	3 778	30,81	42,77	2 035	2 630
2018	15 336	10 448	2 908	3 779	29,47	41,37	1 982	2 575
2019	15 092	10 381	2 718	3 946	28,93	44,7	1 870	2 715
2020	9 888	6 882	1 703	2 383	27,33	41,36	1 186	1 659

Rycina 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem TRU (M32) i nieokreślonej UChTł (M35.9), którym udzielono świadczenia hospitalizacji w latach 2015–2017 oraz 2018–2020 w Polsce (opracowanie własne na podstawie danych NFZ).



Rycina 7. Odsetek liczby pacjentów z rozpoznaniem TRU (M32) i nieokreślonej UChTł (M35.9), którym udzielono świadczenia hospitalizacji w latach 2015–2020 w Polsce (opracowanie własne na podstawie danych NFZ).



Rycina 8. Liczba hospitalizacji dla świadczeń z rozpoznaniem TRU (M32) i nieokreślonej UChTł (M35.9) w latach 2015–2017 oraz 2018–2020 w Polsce (opracowanie własne na podstawie danych NFZ).

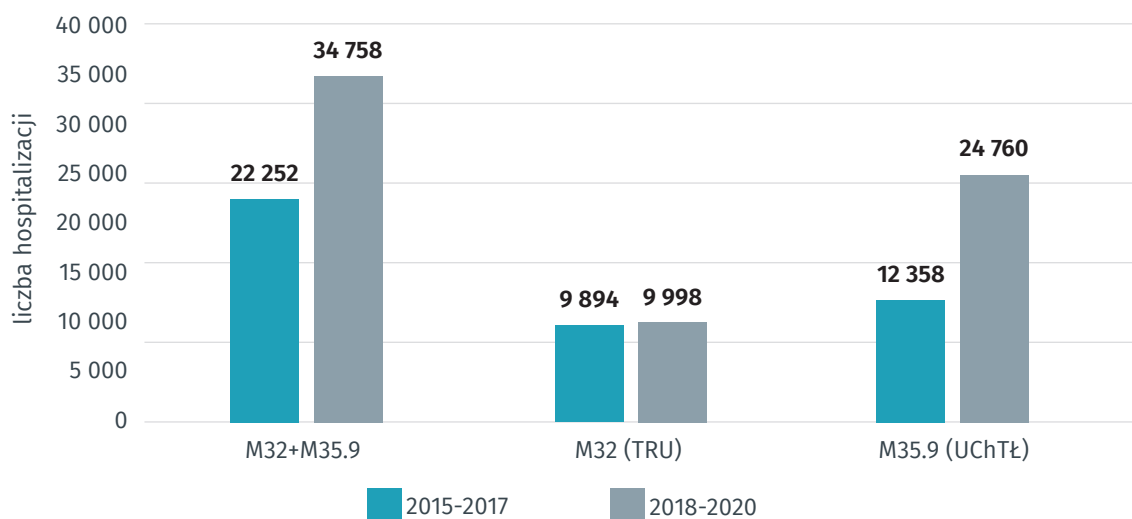
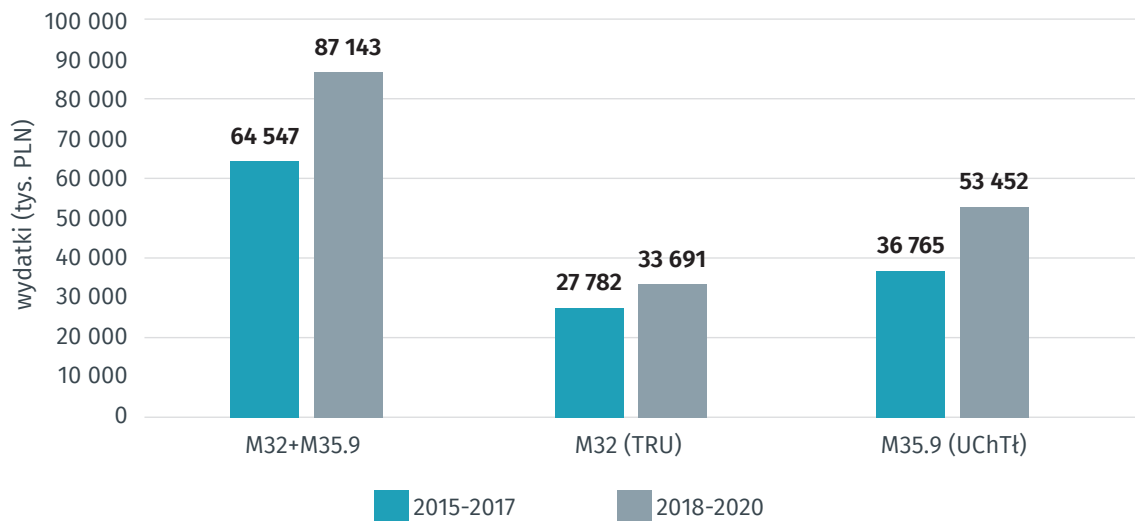


Tabela 6. Wartość hospitalizacji w grupie H96D (układowe choroby tkanki łącznej >3 dni) i H96CE+CF (układowe choroby tkanki łącznej do 3 dni), w tym dla świadczeń z rozpoznaniem TRU (M32) i nieokreślonej UChTł (M35.9) w latach 2015–2020 w Polsce (wartości w tys. zł) (opracowanie własne na podstawie danych NFZ).

Rok	Wartość H96D	w tym M32	w tym M35.9	Wartość H96C(E+F)	w tym M32	w tym M35.9
2015	22 479	3 761	5 256	22 076	4 510	4 985
2016	25 771	4 031	5 701	11 017	3 693	4 268
2017	25 204	4 133	5 930	24 843	7 654	10 625
2018	27 360	4 156	6 903	25 842	7 616	10 691
2019	30 611	4 916	7 888	27 711	8 017	12 387
2020	26 503	3 946	7 956	18 440	5 040	7 627

Rycina 9. Wartość hospitalizacji dla świadczeń z rozpoznaniem TRU (M32) i nieokreślonej UChTł (M35.9) w latach 2015–2017 oraz 2018–2020 w Polsce (wartości w tys. zł) (opracowanie własne na podstawie danych NFZ).



Należy również pamiętać, że przewlekłe stosowanie GKS, oprócz niekorzystnego efektu klinicznego, wpływa także istotnie na koszty systemu ochrony zdrowia.



Koszty hospitalizacji pacjentów stosujących duże dawki GKS są ok. 10-krotnie wyższe w porównaniu do kosztów hospitalizacji pacjentów nieleczonych GKS.

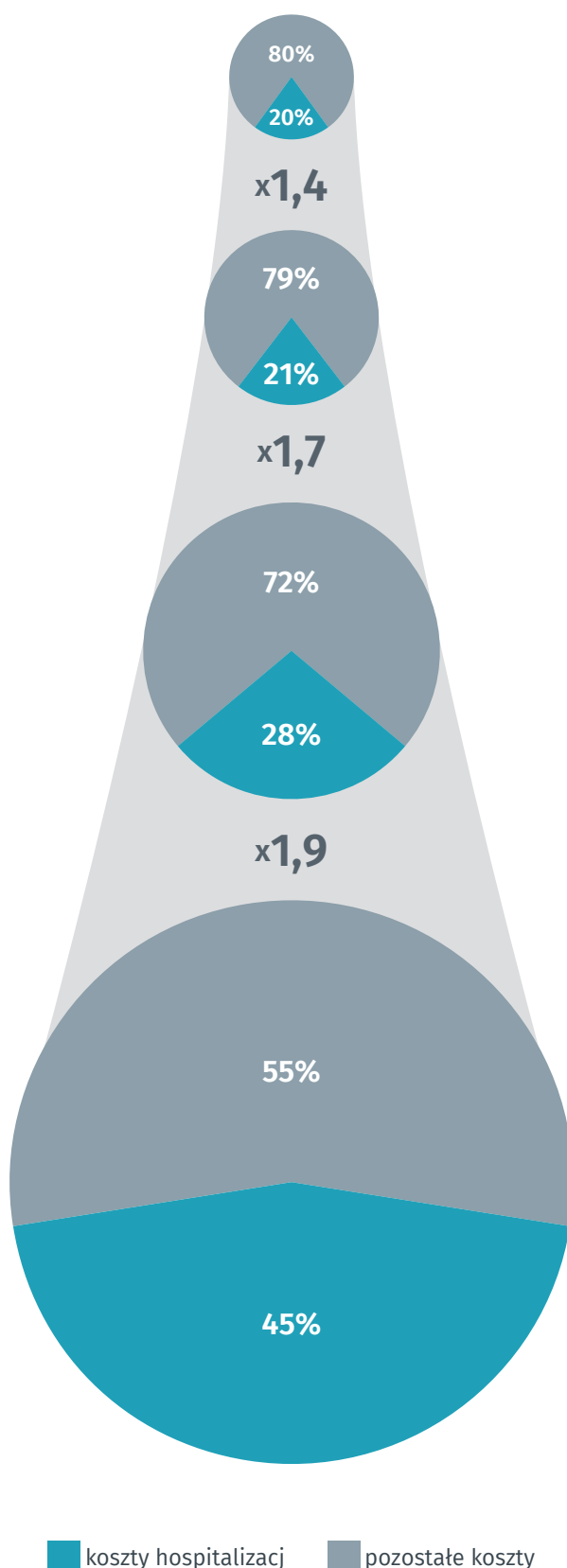
Analiza danych ponad 18 tys. pacjentów w Stanach Zjednoczonych wykazała, że w porównaniu z osobami przyjmującymi kortykosteroidy w małej dawce, osoby przyjmujące je w dużych dawkach znacznie częściej miały udzielane świadczenia pomocy doraźnej (39% vs 30%) i częściej były hospitalizowane (21% vs 12%). Pacjenci ci mieli również znacznie wyższe całkowite roczne koszty opieki zdrowotnej (>3-krotny wzrost).

Wraz ze wzrostem średniej dobowej dawki GKS, od małej poprzez umiarkowaną do dużej, znacząco rosną koszty opieki zdrowotnej – w przypadku

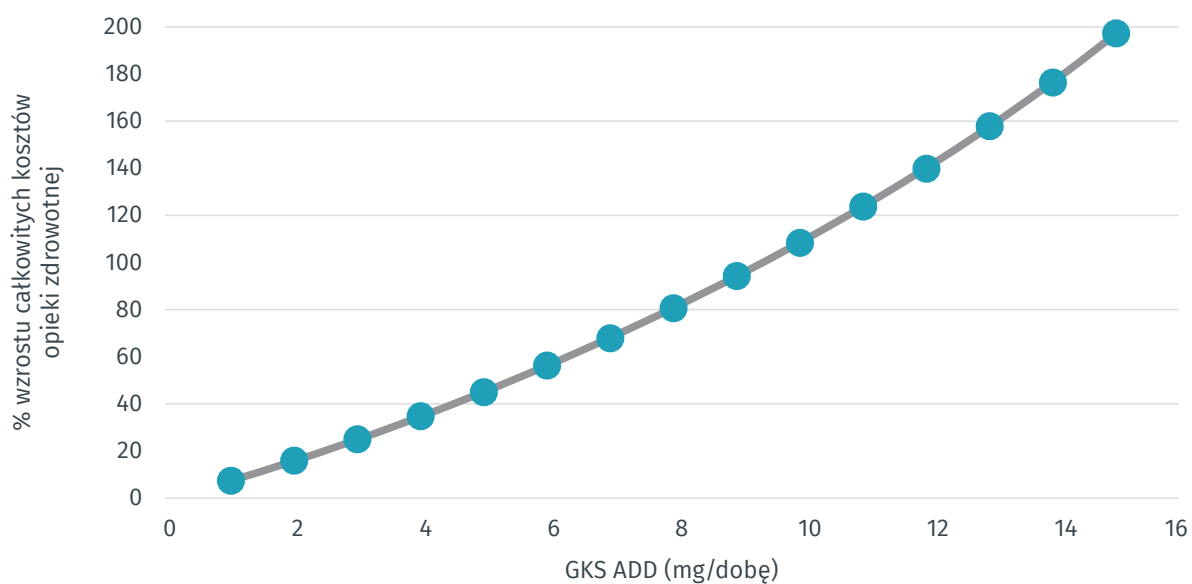
małej dawki koszty są 1,4-krotnie większe w odniesieniu do pacjentów nie stosujących GKS, dla dawki umiarkowanej względem małej 1,7-krotnie większe, a dla dawki dużej względem umiarkowanej prawie 2-krotnie większe. Obciążenie finansowe systemu opieki zdrowotnej w przypadku chorych stosujących duże dawki GKS jest prawie 4,5-krotnie wyższe w porównaniu z pacjentami nieleczonymi nimi (rycina 10). Obliczono ponadto, że wzrost średniej dawki dobowej GKS o jeden miligram był związany z 1,07-krotnością średniego rocznego kosztu po uwzględnieniu charakterystyki wyjściowej ($p < 0,0001$) (rycina 11).

Ponadto wraz ze wzrostem dobowej dawki GKS rośnie udział hospitalizacji w całkowitych kosztach opieki zdrowotnej – stanowią one ok. 20% wszystkich kosztów u pacjentów nieleczonych lub stosujących małe dawki GKS, 28% w przypadku dawki umiarkowanej oraz 45% w przypadku przewlekłej terapii dużymi dawkami GKS. To powoduje, że koszty hospitalizacji w najbardziej narażonej na GKS grupie chorych rosną aż ok. 10-krotnie w porównaniu do pacjentów nieleczonych GKS. Warto podkreślić, że większa skumulowana dawka GKS wiąże się najczęściej z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, a przez to koniecznością kosztownych hospitalizacji. Stosowanie dużych dawek GKS w przypadku poważnych zaostrzeń to wynik braku powszechnego dostępu do innych skutecznych opcji leczenia, w tym biologicznego.

Rycina 10. Względne koszty opieki zdrowotnej wśród pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym według kategorii narażenia na dawkę glikokortykosteroidów (brak, niska, średnia, wysoka) z uwzględnieniem udziału kosztów hospitalizacji (opracowano na podstawie Kabadi et al., Lupus 2018;27(11):1799–1809).



Rycina 11. Procentowy wzrost całkowitych kosztów opieki zdrowotnej ze wszystkich przyczyn wśród pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym przy wzroście średniej dziennej dawki dobowej glikokortykosteroidów o jeden mg (opracowano na podstawie Kabadi et al., Lupus 2018;27(11):1799–1809).



KOSZTY SPOŁECZNE TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO W POLSCE

Analiza absencji chorobowej u osób z TRU i UChTŁ w Polsce zgodnie z danymi ZUS, obejmująca kody chorobowe M32 i M35 (brak danych dla kodu szczegółowego M35.9), pokazuje niewielki spadek całkowitej liczby dni absencji w 2021 r. względem lat poprzednich, podobnie jak średniej liczby dni absencji z tytułu choroby (tabela 7, rycina 12 i 13). Wyjątek stanowi 2020 r., w którym odnotowano wyraźny wzrost całkowitej liczby dni i średniej długości zwolnienia, co może wiązać się z początkiem pandemii COVID-19.

Wydatki z ubezpieczeń społecznych na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z tytułu absencji chorobowej w latach 2016–2021 stale rosły w obu grupach (rycina 14), co jest szczególnie widoczne, gdy porówna się dane z lat 2016–2018 oraz 2019–2021 (rycina 15).

Liczba orzeczeń pierwszorazowych i ponownych, wydanych przez lekarzy orzeczników ZUS w latach 2016–2021, ustalających stopień niezdolności do pracy, utrzymywała się na zbliżonym poziomie w przypadku TRU oraz stale

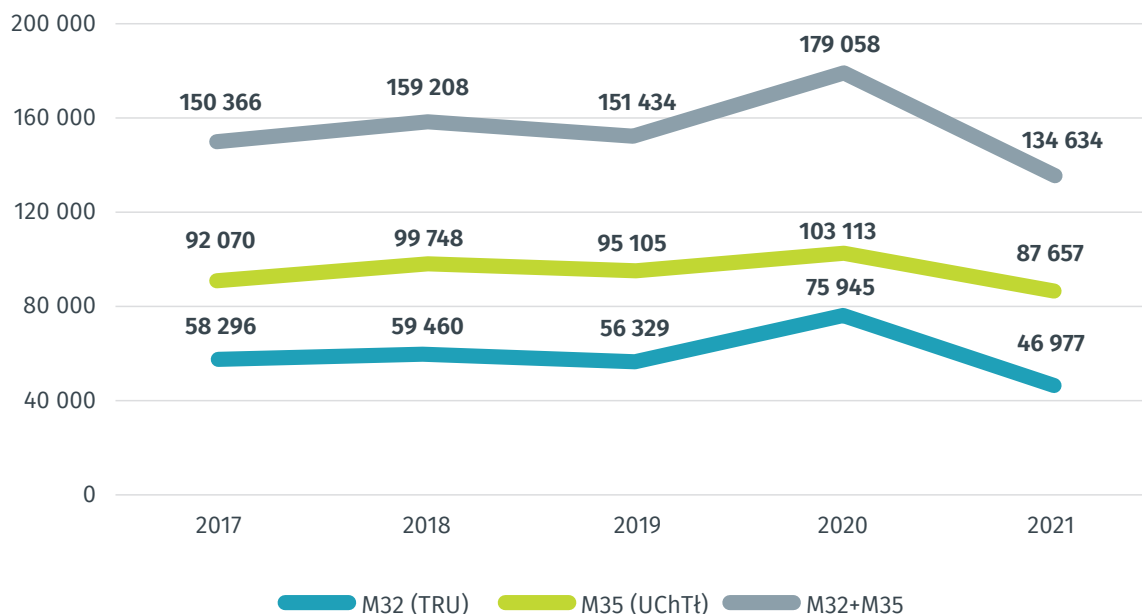
rosła u pacjentów z UChTŁ (ryciny 16, 17, 18 i 19). Wydatki z ubezpieczeń społecznych na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z tytułu renty związanej z TRU w latach 2016–2021 pozostawały na stabilnym poziomie, natomiast znacząco wzrosły w UChTŁ, szczególnie w latach 2020–2021 (ryciny 20 i 21).

Absencja chorobowa oprócz wymiaru jednostkowego ma oczywiście także konkretny globalny wymiar dla finansów publicznych państwa. Jednym ze skutków tego zjawiska jest utrata PKB. W niniejszym raporcie PKB niewytworzony na skutek absencji został oszacowany metodą kapitału ludzkiego, a do oszacowania kosztów jednostkowych wykorzystano wartość dodaną brutto na jednego pracującego w gospodarce narodowej zgodnie z danymi publikowanymi przez GUS (w przypadku braku publikacji wskaźnika dla danego roku przyjęto wartość z roku ubiegłego). Łączna potencjalna utrata PKB na skutek absencji chorobowej w latach 2017–2021 według przyjętej metodologii wyniosła blisko 400 mln zł (ryciny 22 i 23).

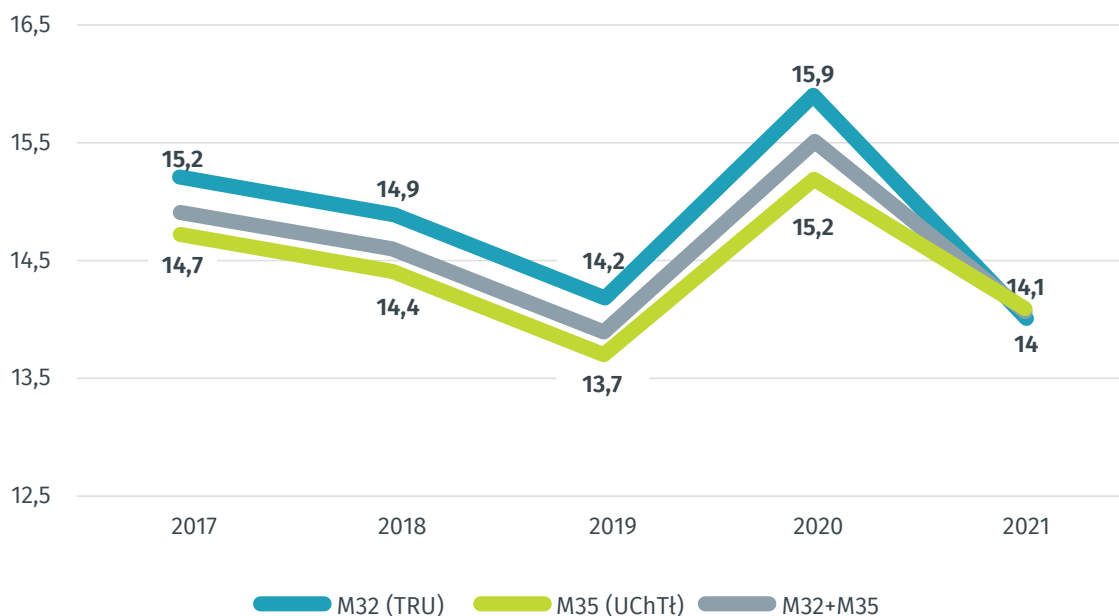
Tabela 7. Całkowita liczba dni absencji chorobowej oraz odpowiadająca im liczba zaświadczeń lekarskich z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych w latach 2017–2021 (opracowanie własne na podstawie danych ZUS).

Rok	2017		2018		2019		2020		2021	
Jednostka chorobowa	Liczba dni absencji	Liczba zaświadczeń lekarskich	Liczba dni absencji	Liczba zaświadczeń lekarskich	Liczba dni absencji	Liczba zaświadczeń lekarskich	Liczba dni absencji	Liczba zaświadczeń lekarskich	Liczba dni absencji	Liczba zaświadczeń lekarskich
M32 (TRU)	58 296	3 831	59 460	3 985	56 329	3 971	75 945	4 784	46 977	3 341
M35 (UChTŁ)	92 070	6 272	99 748	6 909	95 105	6 931	103 113	6 770	87 657	6 215
M32+M35	150 366	10 103	159 208	10 894	151 434	10 902	179 058	11 554	134 634	9 556

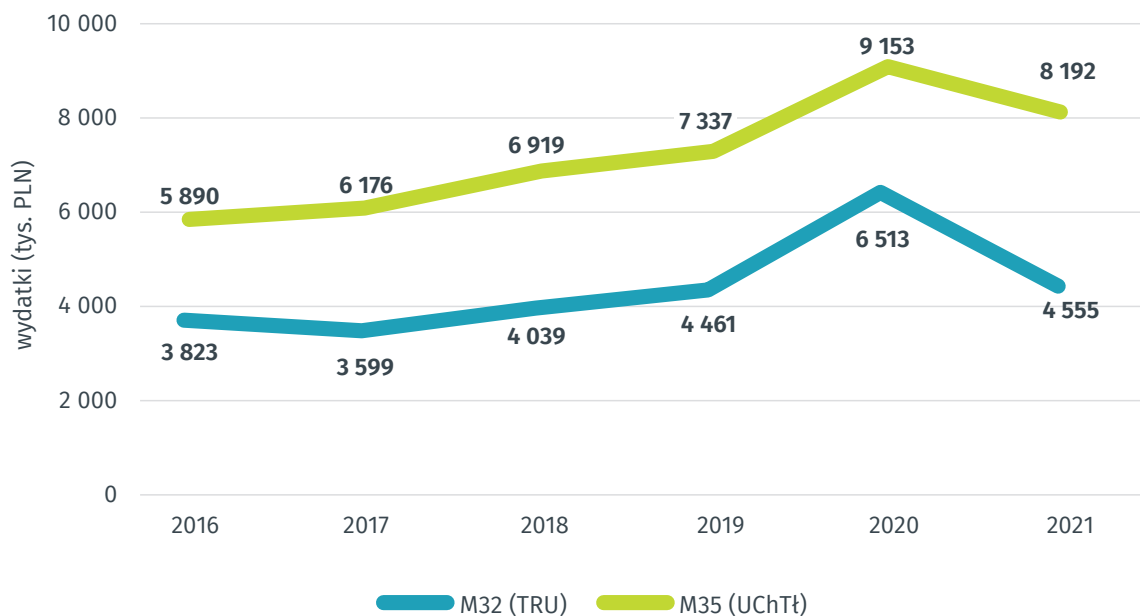
Rycina 12. Całkowita liczba dni absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych w latach 2017–2021 (opracowanie własne na podstawie danych ZUS).



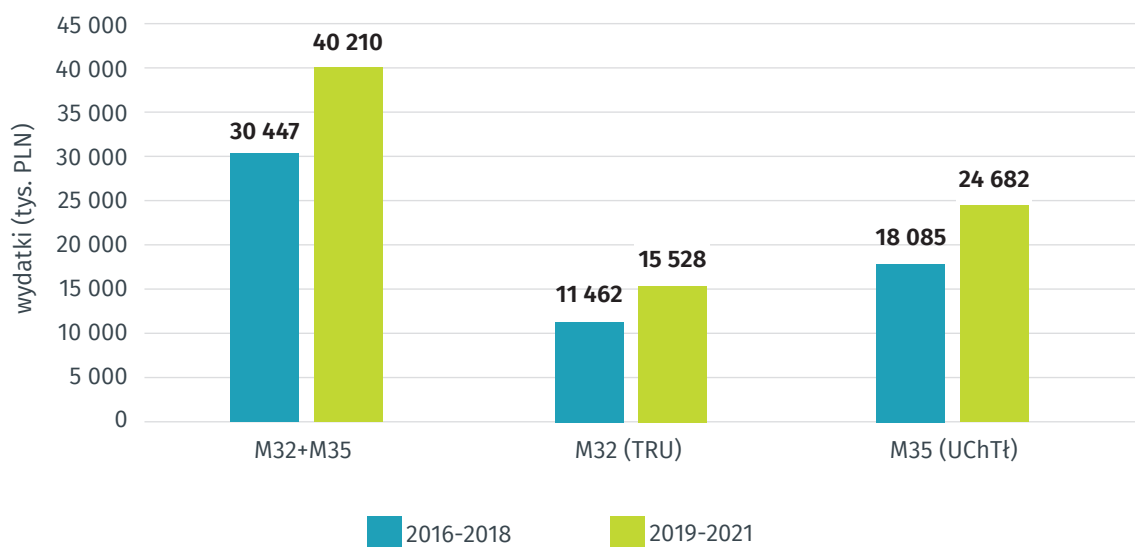
Rycina 13. Średnia liczba dni absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS przypadająca na jednego pacjenta według jednostek chorobowych w latach 2017–2021 (opracowanie własne na podstawie danych ZUS).



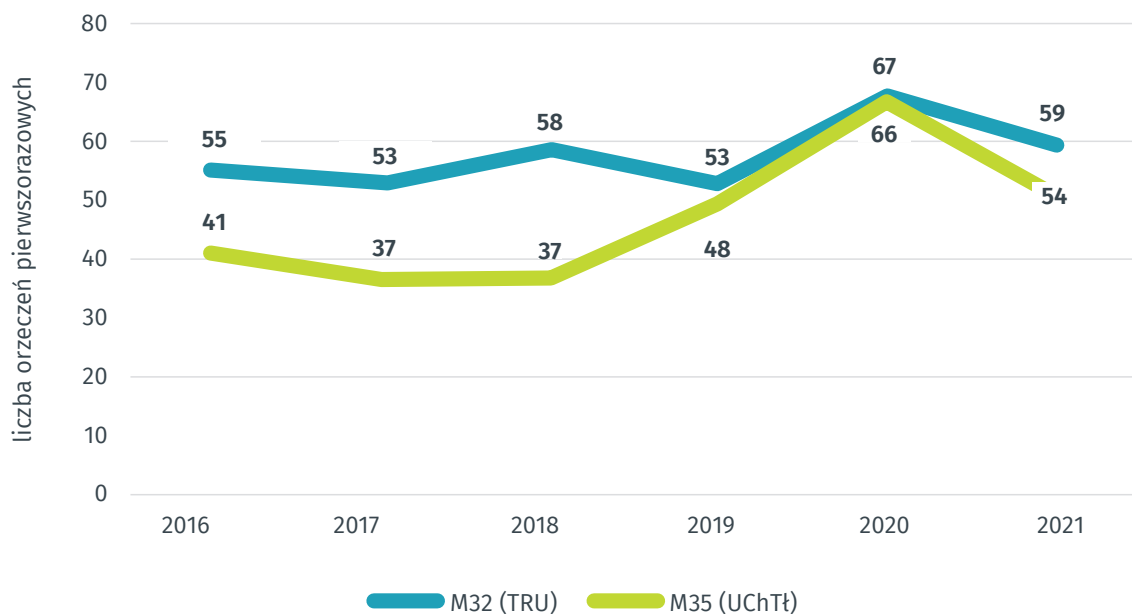
Rycina 14. Wydatki z ubezpieczeń społecznych na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z tytułu absencji chorobowej w latach 2016–2021 (opracowanie własne na podstawie danych ZUS).



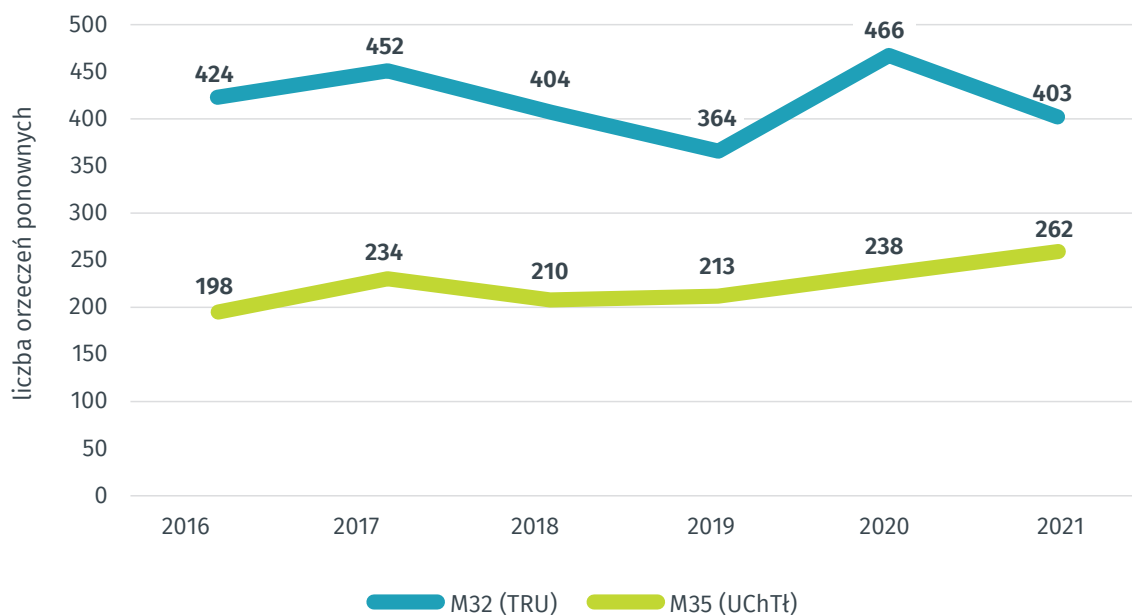
Rycina 15. Wydatki z ubezpieczeń społecznych na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z tytułu absencji chorobowej w latach 2016–2018 oraz 2019–2021 (opracowanie własne na podstawie danych ZUS).



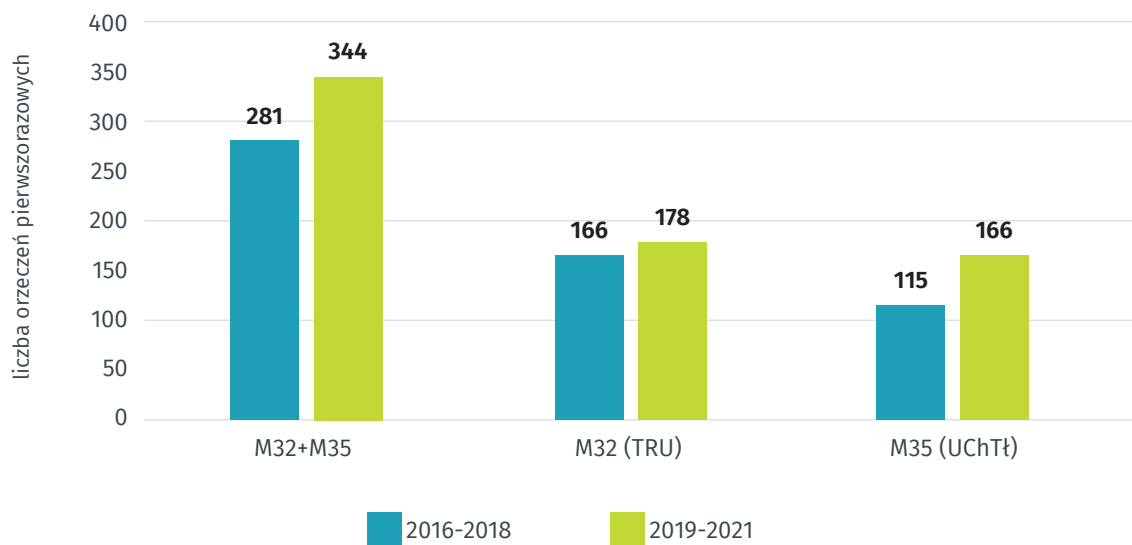
Rycina 16. Liczba orzeczeń pierwszorazowych wydanych przez lekarzy orzeczników ZUS w latach 2016–2021 ustalających stopień niezdolności do pracy (opracowanie własne na podstawie danych ZUS).



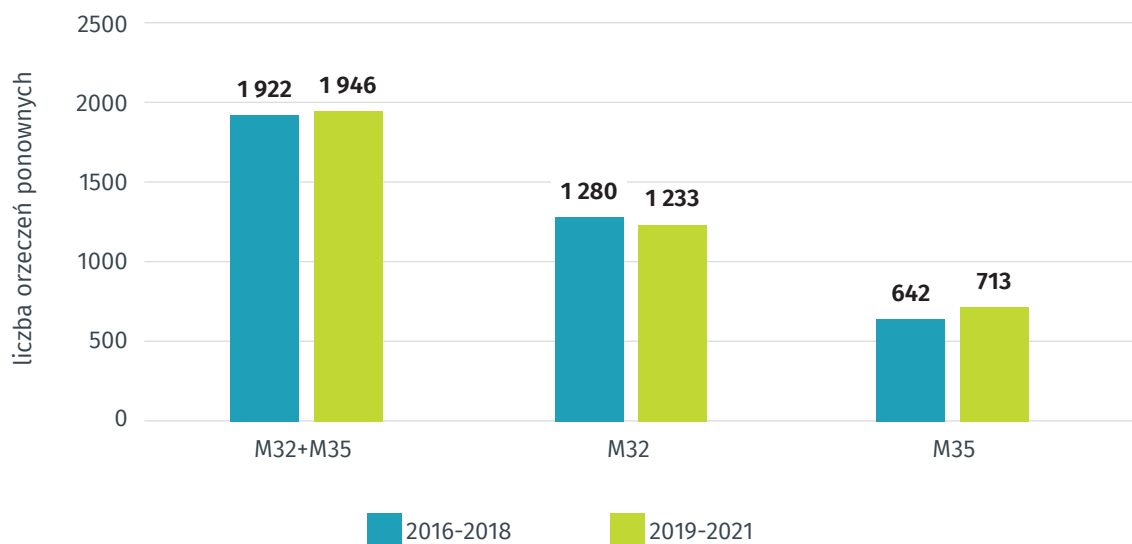
Rycina 17. Liczba orzeczeń ponownych wydanych przez lekarzy orzeczników ZUS w latach 2016–2021 ustalających stopień niezdolności do pracy (opracowanie własne na podstawie danych ZUS).



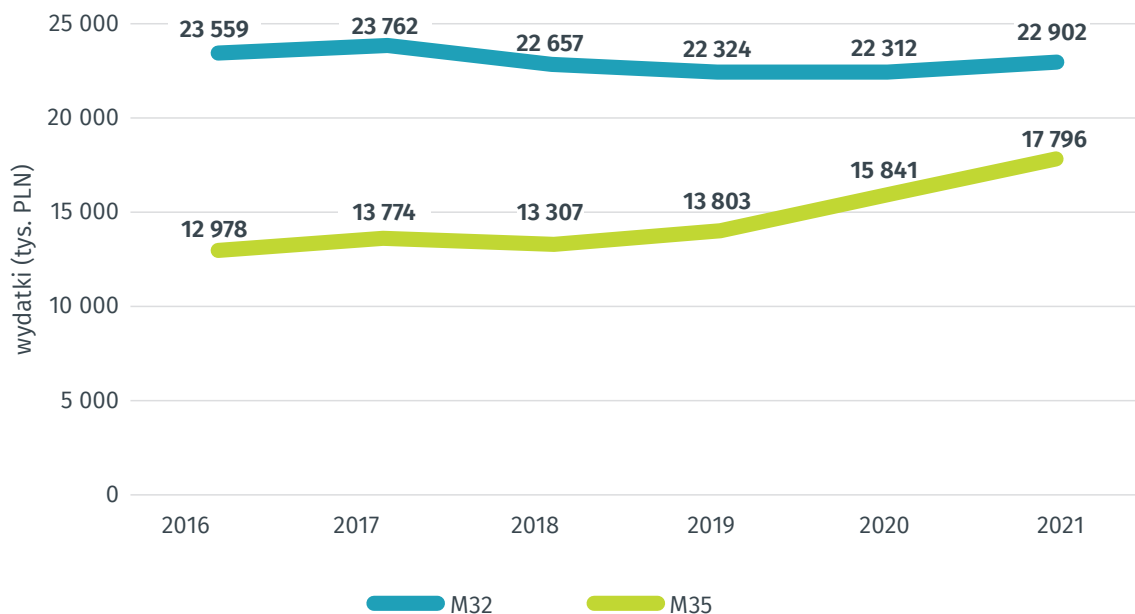
Rycina 18. Liczba orzeczeń pierwszorazowych wydanych przez lekarzy orzeczników ZUS w latach 2016–2018 oraz 2019–2021 ustalających stopień niezdolności do pracy (opracowanie własne na podstawie danych ZUS).



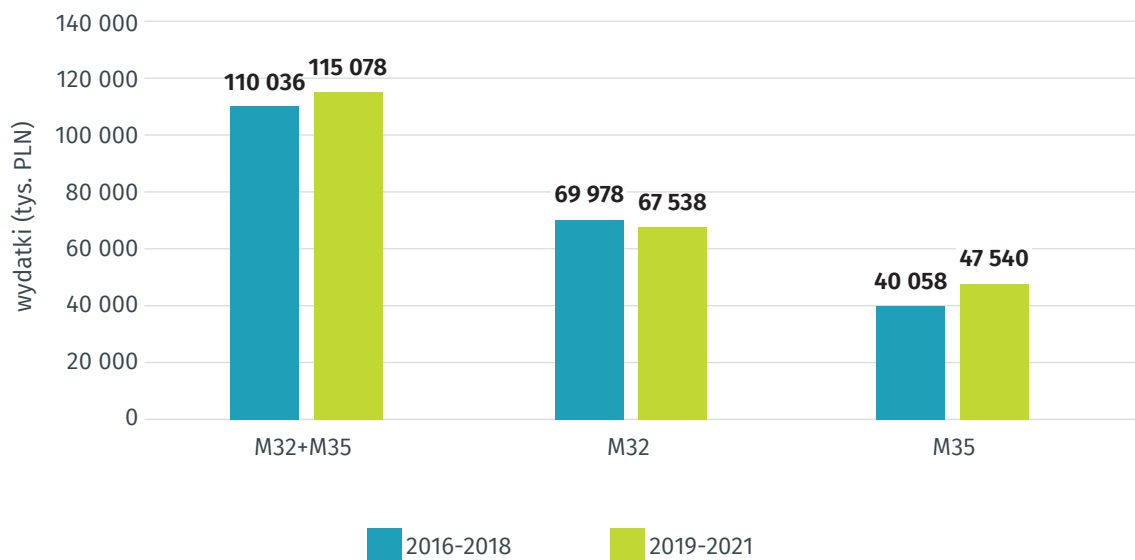
Rycina 19. Liczba orzeczeń ponownych wydanych przez lekarzy orzeczników ZUS w latach 2016–2018 oraz 2019–2021 ustalających stopień niezdolności do pracy (opracowanie własne na podstawie danych ZUS).



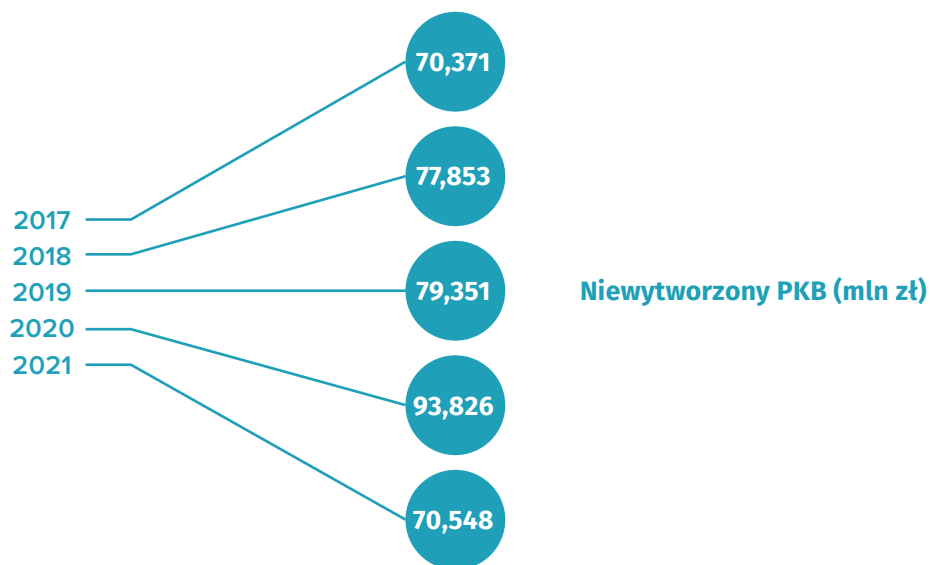
Rycina 20. Wydatki z ubezpieczeń społecznych na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z tytułu renty w latach 2016–2021 (opracowanie własne na podstawie danych ZUS).



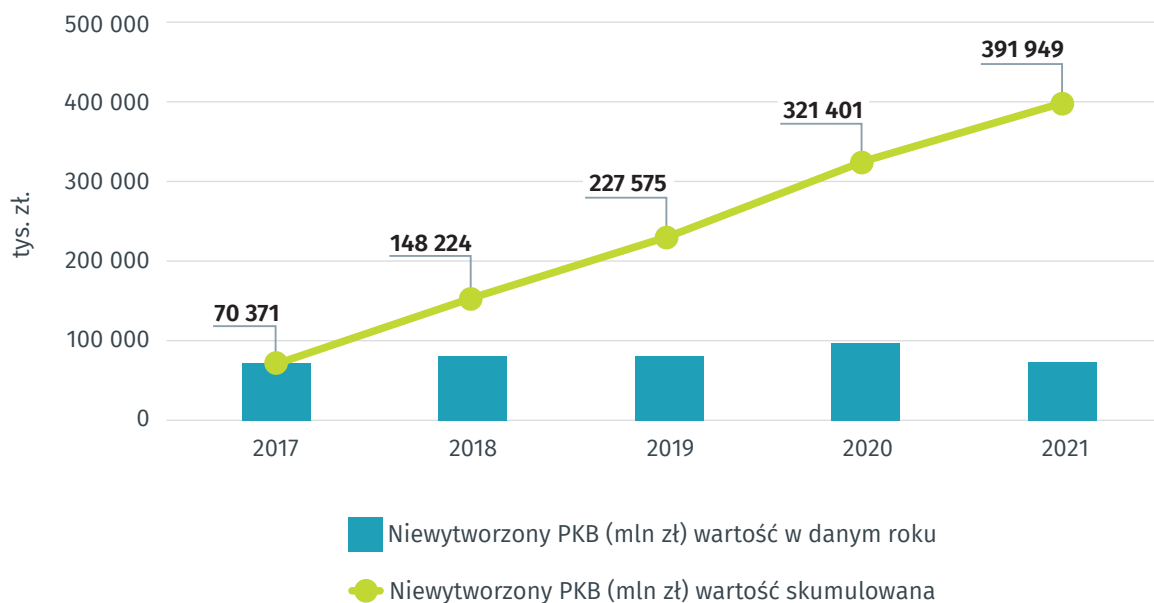
Rycina 21. Wydatki z ubezpieczeń społecznych na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z tytułu renty w latach 2016–2018 oraz 2019–2021 (opracowanie własne na podstawie danych ZUS).



Rycina 22. Potencjalnie utracony PKB na skutek absencji chorobowej u pacjentów z TRU i UChTł (M32 + M35) w latach 2017–2021 (opracowanie własne na podstawie danych ZUS i GUS).



Rycina 23. Potencjalnie utracony PKB na skutek absencji chorobowej u pacjentów z TRU i UChTł (M32 + M35) w analizowanym roku oraz wartość skumulowana w latach 2017–2021 (opracowanie własne na podstawie danych ZUS i GUS).



DOSTĘP DO
REFUNDOWANYCH TERAPII
W TOCZNIU RUMIENIOWATYM
UKŁADOWYM W POLSCE

8

Pacjenci z TRU w Polsce mają dostęp do wielu terapii klasycznych, ale nie wszystkie leki są obecnie finansowane ze środków publicznych (tabela 9). Większość leków dostępna jest w lecznictwie ambulatoryjnym w ramach refundacji aptecznej, a część, z uwagi na drogę podania, tylko w lecznictwie szpitalnym.

Aktualnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej *on-label* (tj. zgodnie z rejestracją) we wskazanym TRU refundowane są: CQ, GKS (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon) oraz azatiopryna. W ramach refundacji aptecznej *off-label* (tj. pozarejestrowane) finansowane ze środków publicznych są: MTX (tylko postać podskórna), MMF, CYC oraz IKN (tylko cyklosporyna A). W przypadku leków stosowanych doustnie w TRU brak jest w Polsce refundacji dla HCQ (nierefundowana w żadnym wskazaniu klinicznym), MTX w postaci doustnej (refundacja nie dotyczy układowych chorób tkanki łącznej, w tym TRU), takrolimusu i woklosporyny. Spośród nich rejestrację do leczenia pacjentów z TRU mają HCQ i woklosporyna.

W przypadku HCQ zgodnie z rekomendacją nr 89/2021 z dnia 16 lipca 2021 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Plaquenil w ramach procedury importu docelowego w wielu wskazaniach reumatologicznych, w tym w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. Aktualnie w aptekach ogólnodostępnych w Polsce dostępny, ale nierefundowany, jest lek generyczny w dawce 200 mg, a w przyszłości może być również dostępny inny produkt w dawce 400 mg.

Metotreksat w postaci doustnej był w przeszłości finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych *off-label*, w tym TRU, ale po kilku latach refundacja została ograniczona jedynie do postaci podskórnej, co wiąże się ze znacznie większym obciążeniem budżetu płatnika publicznego, choć nie zawsze jest uzasadnione względami medycznymi.

Aktualnie w Polsce nie jest refundowany żaden lek biologiczny. Stosowanie RTX jest możliwe *off-label* w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) lub w ramach jednorodnych grup pacjentów (JGP), co czyni go obecnie bardziej dostępnym z uwagi na niskie koszty leku biologicznego bipodobnego.

Belimumab, pomimo pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 82/2013 z dnia 8 lipca 2013 r.), nie został dotąd w Polsce objęty refundacją, natomiast ANI, jedyny lek z grupy hamujących aktywność interferonów typu I, jest aktualnie w procesie refundacyjnym. Wskazania rejestracyjne dla BEL obejmują pacjentów z ciężką postacią TRU lub toczniowym zapaleniem nerek. Belimumab jest dostępny w Polsce wyłącznie w ramach procedury RDTL. Anifrolumab jest zarejestrowany do leczenia pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią TRU. Dostępność ANI w ramach RDTL była również możliwa, ale w skutek negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 18/2023 z 21 lutego 2023 r. od tego dnia pacjenci w Polsce nie mogą być leczeni ANI w ramach wskazanej procedury. W aktualnym stanie prawnym tylko pozytywna decyzja ministra zdrowia może zagwarantować chorym z TRU dostęp do terapii ANI w Polsce.



Brak refundacji wszystkich zarejestrowanych lub rekomendowanych opcji terapeutycznych dla pacjentów z TRU w Polsce znacząco utrudnia osiągnięcie celu leczenia.

Tabela 9. Leki stosowane u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym – dostępność refundowanych terapii w Polsce.

	Rejestracja w TRU	Dostępność w Polsce	Refundacja w Polsce
glikokortykosteroidy	Tak	Tak	Tak
chlorochina	Tak	Tak	Tak
hydroksychlorochina	Tak	Tak	Nie ¹
azatiopryna	Tak	Tak	Tak
metotreksat (s.c.)	Nie	Tak	Tak
metotreksat (p.o.)	Nie	Tak	Nie
mykofenolan mofetylu	Nie	Tak	Tak
cyklosporyna A	Nie	Tak	Tak
takrolimus	Nie	Tak	Nie
woklosporyna	Tak ²	Nie	Nie
cyklofosfamid (p.o.)	Nie	Tak	Tak
cyklofosfamid (i.v.)	Nie	Tak	Tak ³
immunoglobuliny	Nie	Tak	Tak ⁴
rytuksymab	Nie	Tak ⁵	Nie
anifrolumab	Tak	Tak ⁶	Nie
belimumab	Tak	Tak ⁶	Nie

¹ Refundacja leku Plaquenil zawierającego hydroksychlorochinę była możliwa na podstawie rekomendacji Prezesa AOTMiT jedynie w ramach procedury importu docelowego. W związku z dopuszczeniem do obrotu na terytorium Polski leku generycznego Hydroxychloroquine Adamed w dawce 200 mg, zgodnie z komunikatem MZ z dnia 30.01.2023 r. (PLD.454.8.2023.IM), w którym napisano, że „nie zachodzi dalsza konieczność wprowadzania do obrotu na czas określony i sprowadzania z zagranicy w trybie importu docelowego produktów z substancją Hydroksycholiny siarczan, między innymi produktu leczniczego Plaquenil”, dalsza refundacja leku zgodnie z ww. procedurą nie jest już możliwa. Jednocześnie w związku z brakiem refundacji leków generycznych aktualnie wszystkie leki zawierające hydroksychlorochinę są dostępne ze 100% odpłatnością.

² Lek zarejestrowany do leczenia dorosłych pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek w klasie III, IV lub V.

³ Stosowanie leku możliwe off-label w ramach JGP (hospitalizacja).

⁴ Stosowanie immunoglobulin możliwe w ramach JGP (hospitalizacja) (katalogu świadczeń do sumowania).

⁵ Stosowanie leku możliwe off-label w ramach JGP (hospitalizacja) lub w ramach RDTL.

⁶ Stosowanie leku możliwe w ramach RDTL. W przypadku anifrolumabu, w skutek negatywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT, od 21 lutego 2023 r. możliwa jest jedynie kontynuacja wcześniej rozpoczętego leczenia, ale brak jest możliwości leczenia nowych pacjentów.

NOWE OPCJE TERAPEUTYCZNE W TOCZNIU RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM

Ostatnie lata przyniosły wiele dowodów na kluczową rolę interferonów typu I (IFN-I) w patogenezie TRU. Zwiększone stężenie IFN-I w surowicy oraz tzw. „sygnatura IFN”, czyli nadmierna ekspresja genów indukowanych przez interferony, stwierdzane są u ponad połowy pacjentów. Mają one związek z aktywnością choroby oraz ogólnymi i narządowo swoistymi objawami klinicznymi jak gorączka, zapalenie stawów, zmiany skórno-słuzówkowe, objawy neuropsychiatryczne, toczniowe zapalenie nerek czy powikłania sercowo-naczyniowe.

Podwyższony poziom interferonu w surowicy pacjentów z TRU został opisany już 40 lat temu, a następnie zidentyfikowany jako IFN-I. Zaobserwowano, że u pacjentów leczonych IFN- α może rozwinąć się choroba podobna do TRU z obecnością autoprzeciwciał przeciwko antygenom jądrowym, co sugerowało, że IFN-I może mieć zdolność do przełamywania tolerancji immunologicznej i indukowania chorób z autoimmunizacji. U chorych stosujących IFN- α w celach terapeutycznych obserwowano także niepożądane objawy zbliżone do objawów neuropsychiatrycznych w TRU. W dalszej kolejności analiza ekspresji genów wykazała, że 50-75% dorosłych pacjentów i do 90% dzieci z TRU wykazuje zwiększoną ekspresję genów regulowanych przez IFN-I (sygnatura IFN). Aktywność choroby koreluje ze stężeniem IFN- α i siłą sygnatury IFN.

Synteza IFN-I odbywa się w plazmacytoidalnych komórkach dendrytycznych (ang. *plasmacytoid*

dendritic cell [pDC]). Czynnikiem stymulującym produkcję IFN-I w pDC są kompleksy immunologiczne endogennych kwasów nukleinowych (DNA i RNA) ze swoistymi autoprzeciwciałami, egzogenne kwasy nukleinowe lub tzw. NET (ang. *Neutrophil Extracellular Traps*), czyli zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe. NET – oprócz fagocytozy i degranulacji stanowiące jeden z mechanizmów niszczenia drobnoustrojów – zbudowane są z chromatyny (DNA i histony), białek przeciwbakteryjnych i enzymów pochodzących z ziarnistości neutrofila.

Pacjenci z TRU charakteryzują się zwiększonym tworzeniem NET i upośledzoną zdolnością do ich degradacji z powodu zmniejszonej aktywności zewnątrzkomórkowej DNAazy typu I. Wykazano, że kompleksy immunologiczne stymulują pDC do produkcji IFN-I poprzez aktywację wewnątrzkomórkowych receptorów TLR7, a NET w sposób zależny od TLR9.

Zdolność do stymulowania TLR7 mają też endogenne RNA, jak np. opisany wcześniej XIST u kobiet, oraz egzogenne, jednoniciowe RNA pochodzenia wirusowego jak SARS-CoV-2, MERS czy grypy. Stymulacja TLR7 przez SARS-CoV-2 skutkuje z jednej strony produkcją IFN-I, a z drugiej – u części osób – zwiększoną syntezą interleukiny 1 i 6 oraz czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), co leży u podstaw tzw. burzy cytokinowej w COVID-19. Obecnie za główną przyczynę tzw. long-COVID przyjmuje się zjawiska z autoimmunizacji prawdopodobnie zależne od IFN-I.

Genetycznie uwarunkowana zwiększona sygnatura IFN-I, występująca u chorych z TRU oraz zdrowych krewnych pierwszego stopnia, predysponuje do choroby, a być może także do innych chorób z autoimmunizacji w tej grupie osób. Zwiększoną ekspresję i stężenie IFN-I w TRU stwierdzono m.in. w nerkach, stawach, płynie mózgowo-rdzeniowym. Obserwowana jest także w komórkach skóry – keratynocytach – szczególnie po ekspozycji na promieniowanie UVB.

Wzrost stężenia IFN-I w surowicy jest wykrywalny nawet >2 lat przed rozpoznaniem choroby. IFN-I oddziałują na większość komórek układu immunologicznego, łącząc się ze swoistym receptorem na powierzchni komórek. Proces ten jest zależny od aktywności kinaz janusowych – TYK2 i JAK1.



Interferony typu I odgrywają kluczową rolę w patogenezie TRU i objawów klinicznych choroby.

Powyższe obserwacje stały się podstawą do przeprowadzenia badań klinicznych oceniających wpływ zahamowania aktywności IFN-I u pacjentów z TRU. Badania kliniczne z zastosowaniem inhibitorów JAK1 (selektywnych i nieselektywnych) i TYK2 nadal trwają, ale wstępne wyniki wskazują na potencjalną korzyść u pacjentów z TRU.

W 2022 r. zarejestrowany został do leczenia pacjentów z TRU pierwszy (i jak dotychczas jedyny) lek ukierunkowany na hamowanie aktywności biologicznej IFN-I – anifrolumab. ANI jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z podjednostką 1 receptora IFN typu I.

Decyzja wydana przez Komisję Europejską opierała się na wynikach badań klinicznych ANI,

w tym badaniu fazy II MUSE i badaniach fazy III TULIP. W badaniach klinicznych u większej liczby pacjentów otrzymujących anifrolumab odnotowano zmniejszenie ogólnej aktywności choroby w różnych układach narządów i trwałą redukcję dawek doustnych GKS w porównaniu z placebo. Ograniczenie do minimum stosowania GKS, przy jednoczesnym zmniejszeniu aktywności choroby, jest ważnym celem leczenia TRU, redukującym ryzyko uszkodzenia narządów.

Wyniki badań klinicznych MUSE, TULIP-1 i TULIP-2 zostały opublikowane w latach 2017, 2019 i 2020. Wszystkie trzy badania były randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi, kontrolowanymi placebo badaniami z udziałem pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego TRU, którzy otrzymywali standardową terapię. Obejmowała ona co najmniej jeden z następujących leków: GKS, HCQ/CQ, MTX, AZA lub MMF.

Kluczowy dla rejestracji leku program badań fazy III TULIP (ang. *Treatment of Uncontrolled Lupus via the Interferon Pathway*) obejmował dwa badania: TULIP-1 i TULIP-2, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo anifrolumabu w porównaniu z placebo.

TULIP-2 oceniał wpływ ANI na zmniejszanie aktywności choroby mierzonej za pomocą skali BICLA. Badanie wykazało wyższość w zakresie wielu punktów końcowych dotyczących skuteczności w porównaniu z placebo, przy czym w obu ramionach stosowano standardową terapię podtrzymującą. Badanie TULIP-1, w którym odpowiedź na leczenie oceniano w oparciu o złożony wskaźnik aktywności choroby SRI-4, nie spełniło pierwszorzędowego punktu końcowego, jednak całościowa analiza wyników wszystkich trzech badań, wraz z oceną punktów pierwszo- i drugorzędowych, stała się podstawą do rejestracji leku.

Dopuszczenie do obrotu jest zgodne z zaleceniem Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków z grudnia 2021 r. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ANI jest wskazany do

stosowania jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym o postaci umiarkowanej do ciężkiej, pomimo stosowania standardowego leczenia.

Ze względu na mechanizm działania anifrolumab zwiększa ryzyko zakażeń układu oddechowego i zakażenia wirusem półpaśca, co wymaga zachowania szczególnej ostrożności u pacjentów z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia. Zalecana dawka ANI to 300 mg podawanych co 4 tygodnie w infuzji dożylniej. Dostępność leku dla szerokiej grupy pacjentów w Polsce jest uzależniona od refundacji ANI w ramach dedykowanego programu lekowego.

Zgodnie z kryteriami badań klinicznych oraz aktualną wiedzą medyczną ANI powinien być dostępny dla pacjentów z rozpoznaniem TRU na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR oraz z aktywną chorobą definiowaną jako wartość (1) SLEDAI-2K ≥ 6 , w tym wartość klinicznego SLEDAI-2K ≥ 4 lub (2) oceną stopnia aktywności choroby w skali BILAG-2004 ≥ 1 A lub ≥ 2 B oraz (3) wartością ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza w skali 0–3 (PGA) >1 .

Tak zdefiniowana aktywna choroba powinna utrzymywać się pomimo stosowania GKS w co najmniej umiarkowanej dawce oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej TRU, jak MTX, MMF, CYC, AZA, HCQ/CQ, IKN, immunoglobuliny lub RTX, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR przez okres co najmniej 6 miesięcy lub krócej, w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych, jeśli zastosowanie danego leku nie

jest przeciwwskazane oraz nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania.

Z uwagi na bardzo złożony obraz kliniczny TRU i heterogeny naturalny przebieg choroby kryteria odpowiedzi na leczenie powinny uwzględniać różne skale. Czas leczenia nie powinien być ograniczony administracyjnie, a zależeć jedynie od skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Przerwanie leczenia może być uzasadnione w przypadku niestwierdzenia odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6–12 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Miarą skuteczności leczenia powinno być spełnienie kryteriów odpowiedzi, takich jak SRI-4 lub BICLA, lub uzyskanie niskiej aktywności LLDAS, lub zmniejszenie liczby ciężkich rzutów choroby.



Leczenie biologiczne może stanowić jedyną skuteczną opcję terapeutyczną dla części pacjentów.

Z powodów wymienionych powyżej w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, w przypadku braku spełnienia określonej w kryteriach odpowiedzi, jeśli w opinii lekarza prowadzącego przerwanie terapii może zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta, a jednocześnie brak jest innej refundowanej terapii, jaką pacjent mógłby być skutecznie leczony, lekarz prowadzący powinien mieć możliwość zwrócenia się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia anifrolumabem w programie lekowym.

REKOMENDACJE

10

Poprawa rokowania w grupie pacjentów z TRU wymaga stałego kształcenia lekarzy różnych specjalności, w tym – oprócz reumatologów – także lekarzy rodzinnych, dermatologów, nefrologów, neurologów, kardiologów, hematologów i psychiatrów.

Konieczne są także zmiany systemowe zmierzające do poprawy wczesnej diagnostyki chorób z autoimmunizacji, poprawy systemu opieki nad pacjentami z postawioną diagnozą TRU i ich rodzinami oraz poprawy dostępu do skutecznych terapii.

Szczegółowe zmiany systemowe, niezbędne dla poprawy rokowania pacjentów z TRU:

- ☞ wprowadzenie świadczeń wczesnej diagnostyki chorób reumatycznych, w tym chorób z autoimmunizacji, do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej,
- ☞ opracowanie programu kompleksowej opieki nad pacjentami z TRU i ich rodzinami realizowanego w specjalistycznych ośrodkach reumatologicznych,
- ☞ rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leków syntetycznych refundowanych w innych schorzeniach w Polsce, tj.
 - ☞ metotreksatu (postać doustna) – refundacja apteczna,
 - ☞ takrolimusu – refundacja apteczna,
- ☞ objęcie refundacją leków syntetycznych nierefundowanych obecnie w Polsce, tj.
 - ☞ hydroksychlorochiny – refundacja apteczna,
 - ☞ woklosporyny – refundacja apteczna lub program lekowy,
- ☞ objęcie refundacją leków biologicznych nierefundowanych obecnie w Polsce, tj.
 - ☞ anifrolumabu – program lekowy,
 - ☞ belimumabu – program lekowy.

PIŚMIENNICTWO

Abe K, Ishikawa Y, Kita Y et al. Association of low-dose glucocorticoid use and infection occurrence in systemic lupus erythematosus patients: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2022 Jul 28;24(1):179. doi: 10.1186/s13075-022-02869-9.

Aggarwal R, Ringold S, Khanna D et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res* 2015; 67:891-897.

Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus – the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000066.

Andreoli L, Bertsias G.K., Agmon-Levin 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.*, 2017; 76: 476–485.

Antunes M, Scirè CA, Talarico R et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. Published online Feb. 26, 2019. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000786.

Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus with no clinical or serological disease activity: a multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(1):e24-e30.

Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Raghunath S, et al. Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Lupus Sci Med* 2016;3:e000157.

Aringer A., Dorner T., Leuchten N., Johnson S.R. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus – a standpoint. *Lupus*, 2016; 25: 805–811.

Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systematic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2019; 78: 1151–1159.

Bertsias G.K., Ioannidis J.P.A., Aringer M. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for Clinical Affairs. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 2074–2082.

Bertsias G.K., Tektonidou M., Amoura Z. et al. Joint EULAR and ERA-EDTA recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012; 71: 1771–1782.

Bost C, Arleevskaya MI, Brooks WH, Plaza S, Guery JC, Renaudineau Y. Long non-coding RNA Xist contribution in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*. 2022 Mar;236:108937. doi: 10.1016/j.clim.2022.108937.

Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, et al. Assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus: lights and shadows. *Autoimmun Rev*. 2015;14(7):601-608.

Chang R, Yen-Ting Chen T et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023 Feb;56:101783. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101783.

Clarke AE, Yazdany J, Kabadi SM, Durden E, Winer I, Griffing K, Costenbader KH. The economic burden of systemic lupus erythematosus in commercially- and medicaid-insured populations in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Aug;50(4):759-768. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.014.

Crawford JD, Wang H, Talbot CC, et al. XIST is a source of TLR7 ligands underlying the sex bias in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol* 1 May 2022; 208 (1_Supplement): 108.02. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.208.Supp.108.02> Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol*. 2014 Jun 15;192(12):5459-68. doi: 10.4049/jimmunol.1002795.

Davidson JE, Fu Q, Rao S, et al. Quantifying the burden of steroid-related damage in SLE in the Hopkins lupus cohort. *Lupus Sci Med* 2018;5:e000237.

Dorner T., Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 2019; 393: 2344–2358.

Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2019; 78: 736–745.

Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.

Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, Illei GG, Drappa J, Wang L, Yoo S; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962.

Furie R, Morand EF, Bruce IN et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019; 1 (4): e208-e219.

Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.

Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1955-9. PMID: 12966597.

Gupta S, Kaplan MJ. Bite of the wolf: innate immune responses propagate autoimmunity in lupus. *J Clin Invest*. 2021 Feb 1;131(3):e144918. doi: 10.1172/JCI144918.

Hahn B.H., McMahon M.A., Wilkinson A. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.*, 2012; 64: 797–808.

Hammond ER, Desta B, Near AM, Wang X, Jiang M. Frequency, severity and costs of flares increase with disease severity in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a real-world cohort study, United States, 2004–2015. *Lupus Sci Med*. 2021 Sep;8(1):e000504. doi: 10.1136/lupus-2021-000504.

Jiang M, Near AM, Desta B, et al. Disease and economic burden increase with systemic lupus erythematosus severity 1 year before and after diagnosis: a real-world cohort study, United States, 2004–2015. *Lupus Science & Medicine* 2021;8:e000503. doi: 10.1136/lupus-2021-000503.

Little J, Parker B, Lunt M, et al. Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Inception Cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Apr 1;57(4):677-687. doi: 10.1093/rheumatology/kex444.

Marwa K, Anjum F. Undifferentiated Connective Tissue Disease. [Updated 2022 Jun 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

Moghaddam B, Marozoff S, Li L, Sayre EC, Zubieta JAA. All-cause and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;61(1):367-376. doi: 10.1093/rheumatology/keab362.

Morand EF, Furie R, Tanaka Y et al. TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196.

Mosca M, Tani C, Bombardieri S. A case of undifferentiated connective tissue disease: is it a distinct clinical entity? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Jun;4(6):328-32.

Mosca M, Tani C, Bombardieri S. Defining undifferentiated connective tissue diseases: a challenge for rheumatologists. *Lupus*. 2008 Apr;17(4):278-80.

Munroe ME, Lu R, Zhao YD, Fife DA et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):2014-2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208140.

MZ. Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

NFZ Informator o umowach <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>

NFZ Uchwały Rady NFZ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/>

Nikolopoulos DS, Kostopoulou M, Pieta A, et al. Transition to severe phenotype in systemic lupus erythematosus initially presenting with non-severe disease: implications for the management of early disease *Lupus Science & Medicine* 2020;7:e000394. doi: 10.1136/lupus-2020-000394.

Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S. et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2012; 64:2677–2686.

Portal Statystyczny ZUS <https://psz.zus.pl/>

Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R et al. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol.* 2020 Dec;67:87–94. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.014.

Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(2):93–96.

Richter P, Cardoneanu A, Burlui AM, Macovei LA, Bratoiu I, Buliga-Finis ON, Rezus E. Why Do We Need JAK Inhibitors in Systemic Lupus Erythematosus? *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 4;23(19):11788. doi: 10.3390/ijms231911788.

Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med.* 2019 Aug 13;6(1):e000270. doi: 10.1136/lupus-2018-000270.

Sheane BJ, Gladman DD, Su J, et al. Disease outcomes in glucocorticosteroid-naïve patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(2):252–256.

Spiering AE, de Vries TJ. Why Females Do Better: The X Chromosomal TLR7 Gene-Dose Effect in COVID-19. *Front Immunol.* 2021 Nov 11;12:756262. doi: 10.3389/fimmu.2021.756262.

Tani C, Vagelli R, Stagnaro C, Carli L, Mosca M. Remission and low disease activity in systemic lupus erythematosus: an achievable goal even with fewer steroids? Real-life data from a monocentric cohort. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000234.

Tedeschi S.K., Johnson S.R., Boumpas D. et al. Developing and refining new candidate criteria for SLE classification: an international collaboration. *Arthritis Care Res.*, 2018; 70: 571–581

Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol.* 2009;36(3):560–564.

Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol* 2009;36:560–4.

Touma Z, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. SLEDAI-2K 10 days versus SLEDAI-2K 30 days in a longitudinal evaluation. *Lupus.* 2011;20(1):67–70. doi:10.1177/0961203310385163

Tsang-A-Sjoe MW, Bultink IE, Heslinga M, Voskuyl AE. Both prolonged remission and lupus low disease activity state are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(1):121–128.

Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, et al. Effect of disease activity on organ damage progression in systemic lupus erythematosus: University of Toronto Lupus Clinic cohort. *J Rheumatol.* 2021;48(1):67–73.

Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(1):132–137.

Whittall-Garcia L, Gladman DD, Urowitz MB, Su J, Touma Z, Johnson SR. The new EULAR/ACR 2019 SLE classification criteria: A predictor of long-term outcomes. *Semin Arthritis Rheum.* 2022 Dec;57:152103. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152103.

www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lupkynis-epar-medicine-overview_pl.pdf

www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_pl.pdf

Yen EY, Singh RR. Brief Report: Lupus-An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(8):1251–1255.

Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2117–2122.

AUTORZY



dr. n. med. Marcin Stajszczyk

Oddział Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych
Śląskiego Centrum Reumatologii, Ortopedii i Rehabilitacji w Ustroniu,
przewodniczący Komisji ds. Polityki Lekowej
Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego



prof. dr. hab. n. med. Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

prof. dr. hab. n. med. Brygida Kwiatkowska

Klinika Wczesnego Zapalenia Stawów
Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie,
konsultant krajowa w dziedzinie reumatologii,
przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego
ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych



dr. hab. n. med. prof. KA AFM Bogdan Batko

Klinika Reumatologii i Immunologii
Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie,
wiceprezes Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego



prof. dr. hab. n. med. Włodzimierz Samborski

Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych
Ortopedyczno-Rehabilitacyjnego Szpitala Klinicznego im. W. Degi
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,
prezes Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego



