

系统性红斑狼疮的达标治疗现状

李萌萌¹, 武丽君^{2*}

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

达标治疗(Treat-to-target, T2T)的概念改善了糖尿病、高血压和类风湿关节炎患者的预后。这种治疗策略包括选择一个明确的、相关的目标, 采取治疗步骤, 评估目标是否已经实现, 如果没有实现就采取行动。T2T原则已被系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)专家所接受, 但需要可实现的结果, 以及治疗方案, 才能使这种方法在实践中成为可能。目前SLE的治疗方案有限, 迫切需要更有效、更安全的治疗方法。幸运的是, SLE的临床试验活动, 包括生物和小分子药物, 已经看到了令人鼓舞的结果。因此, 随着此类治疗的预期出现, 在可预见的未来, 很可能会出现足够多样化的SLE治疗方法, 从而使T2T在SLE患者的护理中得到常规实施。

关键词

系统性红斑狼疮, 达标, 缓解, 低疾病活动度状态, 治疗

Current Status of Treat-to-Target Therapy in Systemic Lupus Erythematosus

Mengmeng Li¹, Lijun Wu^{2*}

¹Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Rheumatology and Immunology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Treat-to-target therapy (T2T) has improved outcomes in patients with diabetes, hypertension,

*通讯作者。

文章引用: 李萌萌, 武丽君. 系统性红斑狼疮的达标治疗现状[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20558-20562.

DOI: 10.12677/acm.2023.13122891

and rheumatoid arthritis. This treatment strategy involves selecting a clear, relevant goal, taking therapeutic steps, assessing whether the goal has been achieved, and taking action if not. The T2T principle is accepted by experts in systemic lupus erythematosus (systemic lupus erythematosus), but measurable and achievable outcomes, as well as treatment options, are needed to make this approach possible in practice. Current treatment options for SLE are limited and more effective and safer treatments are urgently needed. Fortunately, clinical trial activities in SLE, including biological and small molecule drugs, have seen encouraging results. Thus, with the expected emergence of such treatments, it is likely that enough diverse treatments for SLE will emerge in the foreseeable future so that T2T is routinely implemented in the care of patients with SLE.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Treat-to-Target, Remission, Low Level Disease Activity, Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

针对目标进行治疗(T2T)是一种治疗方法,在设定的间隔时间内对治疗进行调整,以达到明确定义的临床相关目标[1]。目标的选择是基于证据的,并得到了国家和/或国际工作组的支持,在这些疾病中,大型随机临床试验表明,与标准护理相比,T2T策略产生了更好的结果[2]。风湿病学中的T2T概念首次被用于类风湿关节炎(RA)的治疗,研究证实了T2T在RA [3]中的疗效,T2T现在已在RA [4]的EULAR治疗建议中得到了坚定的确立。此外,T2T方法的益处目前已在其他风湿病中得到证实,如银屑病关节炎和痛风[5]。

对于更复杂的疾病,如系统性红斑狼疮(SLE),T2T方法尚未在临床试验中与标准治疗进行正式比较,但该原则已被专家基于理论基础所接受[6]。2014年,一个国际特别工作组制定了在系统性红斑狼疮(SLE)中实施T2T方法的建议,并指出了实现这一目标所需的进一步工作[7]。总的来说,要使T2T在实践中成为可能,至少必须实现两个目标:建立实际的、可实现的结果衡量标准和开发能够实际实现这些目标的治疗方案。低疾病活动度已根据狼疮低疾病活动度状态(LLDAS) [8]进行了定义和研究,而治疗的最终目标缓解已由SLE缓解的定义(DORIS)工作组[9]定义。

在这篇综述中,我们讨论了在确定可测量和可实现的结果和SLE治疗方案方面所取得的进展。我们描述了在可预见的未来,更好的结果测量和新的治疗方法的出现如何可能提供足够多样化的SLE治疗。

2. T2T 治疗 SLE 的策略

2014年T2T在SLE工作组推荐缓解作为治疗的长期目标,尽管认识到由于缓解可能无法在许多SLE患者中实现,建立安全的SLE疾病活动的中间靶点也很重要[7]。2019年更新的EULAR管理建议支持使用T2T;它明确指出,治疗的最终目标应该是在没有任何疾病活动迹象的情况下实现缓解,从而最小化共病和药物毒性,确保长期生存,防止损伤累积和优化HR-QoL [10]。与T2T策略已经确立并得到广泛实施的医学学科(如心脏病学)相比,T2T在SLE中的实施需要以不同的方式处理目标,通过对疾病活动、治疗反应和损伤(与疾病和药物相关)的合理密切监测(每3~6个月),加上治疗调整和优化,这与T2T在其他疾病中的不同,在目标的定义中是预期的。尽管缺乏关于应该或必须达到目标的时间间隔的数据或共

识, 队列研究表明, 在开始治疗后 6 个月未能达到 LLDAS 是早期损伤的独立预测因子[11]; 因此, 在系统性红斑狼疮的 T2T 总体策略中, 采用 6 个月间隔监测疾病活动。此外, 就像在绝大多数系统性自身免疫疾病中一样, SLE 经常依赖于糖皮质激素的使用, 这可能会导致损伤随时间累积。根据这些症状的性质和严重程度, 治疗方法可能包括: 在没有禁忌症的情况下, 建议所有 SLE 患者使用羟氯喹, 因为它不仅可以减少疾病活动, 而且还有多种其他有益作用[12]。糖皮质激素的使用是一个争论的主题, 关于最佳剂量和适当使用以防止不必要的不良反应, 因为它们有不良影响, 并明显与损害累积有关[13]。

尽管已经提出了不同的治疗 SLE 的策略[14], 但它们都是 T2T 方法的不同版本, 并始终包含四个主要的顺序步骤: 建立临床相关目标, 频繁调整治疗以满足目标, 密切监测疾病活动和优化治疗策略以维持目标。

2.1. LLDAS 和 DORIS

在系统性红斑狼疮中, 最终目标是缓解(即没有任何疾病活动), 理想情况下不需要维持免疫抑制或糖皮质激素治疗, 也不需要检测到血清学活动[7]。基于大多数 SLE 患者难以达到缓解的前提, LLDAS 的定义被开发出来。一项前瞻性验证研究表明, 在任何时间点达到 LLDAS 并在至少 50% 的观察期内保持这种状态与复发的显著减少相关(风险比(HR) 0.41, 95% 置信区间(CI) 0.35~0.48; $P < 0.0001$)和损伤累积(HR 0.54, 95% CI 0.42~0.70; 在整个观察期间 $P < 0.0001$), 与在 LLDAS30 中停留时间不到 50% 的患者相比。获得 LLDAS 也与更好的 HR-QoL [15] 相关, 进一步支持该定义的有效性。尽管在许多 SLE 患者中, LLDAS 已被证明是可以达到的, 但一些重要因素, 如种族、教育水平和损伤评分, 似乎影响 LLDAS 的可达性; SLE [16] 活跃的肌肉骨骼和皮肤表现也是如此。此外, 非裔美国 SLE 患者获得 LLDAS 的时间比其他族裔患者更长[17]。

2.2. LLDAS 和 DORIS 作为结果

随着这两个目标及其定义的确立, 一些队列和登记研究调查了实现这两个目标的长期影响, 包括对长期生存、预防器官损伤和优化 HR-QoL 的影响。亚太合作研究表明, LLDAS 与累积器官损伤显著减少相关, 在 LLDAS 中度过 50% 观察时间的患者, 累积器官损伤显著减少, SLICC/ACR 损伤指数升高 ≥ 1 的可能性显著降低(相对风险 0.47, 95% CI 0.28~0.79, $P = 0.005$) [8]。随后的研究证实了 LLDAS 作为 T2T 策略中可实现的目标的有效性, 在霍普金斯狼疮队列研究中, 疾病爆发和损伤累积明显减少[17]。类似地, 不同国际队列的几项观察性研究显示 DORIS 缓解(或以类似方式定义的缓解)与损伤积累的减少相关以及更好的 HR-QoL [18]。此外, 在亚太狼疮协作组织的一项针对 SLE 患者的前瞻性队列研究中, 较不严格的缓解定义可能与 LLDAS 没有足够的区别, 从而在很大程度上影响结果测量。尽管如此, 达到缓解(根据 DORIS 的定义, 不考虑血清学活性)与损害累积和疾病爆发的显著减少有关。反过来, LLDAS 比任何缓解定义都更容易实现, 并提供了类似程度的保护, 避免损害累积和疾病爆发[19]。因此, DORIS 缓解或 LLDAS 的实现似乎是一个相关的目标, 在结果测量中具有明确的长期利益。

2.3. 复发预防, 以及对血清学活性和损害累积的态度

众所周知, 在 SLE 中, 损伤发生的最重要预测因素是损伤本身和疾病活动性: 根据 SLICC/ACR 损伤指数(SDI)评估, 先前有损伤的患者更有可能进一步恶化, 如果疾病活动性持续存在, 这种情况更容易发生[13]。这是至关重要的, 因为损伤和疾病活动也与进一步的死亡率有关。就疾病活动而言, 不仅是持续性疾病, 而且是突发疾病——尤其是严重的——都与损害的累积有关, 因此会降低生存率。因此, 旨在控制疾病活动, 特别注意复发以防止损害, 是 SLE 管理中一个合乎逻辑和理想的目标。

自从 T2T 建议发布以来, 还没有进行过探索抗 dsDNA 抗体、补体水平或其他生物标志物在评估复发风险中的作用的随机临床试验。因此, 没有新的证据可以改变以前关于在血清学活跃的临床静止患者中限制治疗的建议, 只要血清学虽然持续, 但保持稳定。

2.4. 尽可能低剂量的糖皮质激素

像绝大多数其他自身免疫性疾病一样, SLE 依赖糖皮质激素来控制其大部分临床表现。然而, 尽管获得了重要的益处, 有大量令人信服的证据表明糖皮质激素的有害作用及其对损害累积的影响, 这是 SLE [20]发病率和死亡率的主要预测因素。事实上, 为了量化这种毒性, 特别是在临床试验[21]中, 已经开发了一个有效的量表来衡量这种不良反应。

一般认为, 根据以往的数据, 强的松剂量 ≤ 7.5 mg/天通常是安全的, 与损伤发生[22]无关, 但一些作者将强的松的阈值降低到 5 mg/d, 这表明即使更低的剂量仍与损伤[23]相关。一些作者已经证明, 事实上, 低中剂量的强的松(≤ 30 mg/天)似乎与高剂量(≥ 30 mg/天)治疗疾病活动性高的 SLE 患者同样有效(平均 SLEDAI 为 10 分), 鼓励使用低剂量, 即使在高活动性疾病[24]。最近更新的指南建议使用尽可能低的剂量, 并指出在可行时停用。因此, 明智地使用糖皮质激素是强制性的, 因此不鼓励滥用。

2.5. 抗疟疾药物

关于抗疟药物(主要是羟氯喹)治疗 SLE 的益处和支持其广泛使用的证据数量是毋庸置疑的。抗疟疾药物已被证明或多或少在预防 SLE 发作(尤其是严重 SLE)、提高生存率、防止损伤累积、血栓形成和骨量损失、降低血脂水平、改善血糖控制或预防感染等方面有效[25]。重要的是, 羟氯喹在怀孕期间也是安全的, 不应在怀孕期间停用。考虑到其低成本和良好的安全性, 特别是考虑到先前的研究表明, 停止使用羟氯喹与 SLE 复发风险相关, 羟氯喹甚至可以被视为终身使用。最可怕的副作用, 即视网膜毒性, 可以通过目前应用的常规筛查技术轻松预防[26]。然而, 临床医生也应该意识到抗疟疾治疗的一些更罕见的风险, 特别是心功能障碍。

3. 总结与展望

SLE 是一种复杂的疾病, 考虑到其临床表现的异质性和潜在的严重程度, 不同专家之间的协助诊疗是必要的。T2T 的概念在 SLE 中仍在扩展和发展, 但值得注意的是, 近年来已经取得了很大进展。诸如 DORIS 或 LLDAS 这样的术语是至关重要的, 因为尽管它们看起来简单而直观, 但它们需要不同专业的国际专家和患者代表的广泛共识, 并为在未来的临床试验中设定更客观的目标奠定基础。我们希望, 随着更多治疗 SLE 的药物获得批准, 关于它们疗效的信息将会得到, 无论是从新的试验还是从观察性研究, 至少希望一些新疗法将减少对传统维持疗法的需求。

参考文献

- [1] Atar, D., Birkeland, K.I. and Uhlig, T. (2010) "Treat to Target": Moving Targets from Hypertension, Hyperlipidaemia and Diabetes to Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**, 629-630. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.128462>
- [2] Wangnoo, S.K., et al. (2014) Treat-to-Target Trials in Diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **18**, 166-174. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.129106>
- [3] Aletaha, D., Alasti, F. and Smolen, J.S. (2016) Optimisation of a Treat-to-Target Approach in Rheumatoid Arthritis: Strategies for the 3-Month Time Point. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**, 1479-1485. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208324>
- [4] Smolen, J.S., et al. (2017) EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 960-977.

- [5] Dures, E., *et al.* (2020) Treat-to-Target in PsA: Methods and Necessity. *RMD Open*, **6**, e001083. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001083>
- [6] Franklyn, K., Hoi, A., Nikpour, M. and Morand, E.F. (2014) The Need to Define Treatment Goals for Systemic Lupus Erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, **10**, 567-571. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.118>
- [7] Van Vollenhoven, R.F., *et al.* (2014) Treat-to-Target in Systemic Lupus Erythematosus: Recommendations from an International Task Force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 958-967. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205139>
- [8] Franklyn, K., *et al.* (2016) Definition and Initial Validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**, 1615-1621. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207726>
- [9] Van Vollenhoven, R., *et al.* (2017) A Framework for Remission in SLE: Consensus Findings from a Large International Task Force on Definitions of Remission in SLE (DORIS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 554-561.
- [10] Fanouriakis, A., *et al.* (2019) 2019 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 736-745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- [11] Hao, Y., *et al.* (2021) Determinants and Protective Associations of the Lupus Low Disease Activity State in a Prospective Chinese Cohort. *Clinical Rheumatology*, **41**, 357-366. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05940-z>
- [12] Tsang, A.S.M.W. and Bultink, I.E. (2015) Systemic Lupus Erythematosus: Review of Synthetic Drugs. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **16**, 2793-2806. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1101448>
- [13] Bruce, I.N., *et al.* (2015) Factors Associated with Damage Accrual in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, 1706-1713.
- [14] Gatto, M., Zen, M., Iaccarino, L. and Doria, A. (2019) New Therapeutic Strategies in Systemic Lupus Erythematosus Management. *Nature Reviews Rheumatology*, **15**, 30-48. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0133-2>
- [15] Golder, V., *et al.* (2017) Association of the Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) with Health-Related Quality of Life in a Multinational Prospective Study. *Arthritis Research & Therapy*, **19**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1256-6>
- [16] Golder, V., *et al.* (2016) Frequency and Predictors of the Lupus Low Disease Activity State in a Multi-National and Multi-Ethnic Cohort. *Arthritis Research & Therapy*, **18**, Article No. 260. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1163-2>
- [17] Babaoglu, H., Li, J., Goldman, D., Magder, L.S. and Petri, M. (2020) Time to Lupus Low Disease Activity State in the Hopkins Lupus Cohort: Role of African American Ethnicity. *Arthritis Care & Research*, **72**, 225-232. <https://doi.org/10.1002/acr.24063>
- [18] Mucke, J., Dusing, C., Klose, N., Schneider, M. and Chehab, G. (2021) Remission in SLE—Do DORIS Criteria Match the Treating Physician’s Judgment? A Cross Sectional Study to Assess Reasons for Discordance. *Rheumatology*, **60**, 4298-4305. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab005>
- [19] Golder, V., *et al.* (2019) Evaluation of Remission Definitions for Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Cohort Study. *The Lancet Rheumatology*, **1**, e103-e110. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30048-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30048-7)
- [20] Ruiz-Irastorza, G., Danza, A. and Khamashta, M. (2012) Glucocorticoid Use and Abuse in SLE. *Rheumatology (UK)*, **51**, 1145-1153. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker410>
- [21] Miloslavsky, E.M., Naden, R.P., Bijlsma, J.W.J., Brogan, P.A., Brown, E.S., Brunetta, P., *et al.* (2017) Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) Using Multicriteria Decision Analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 543-546. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210002>
- [22] Al Sawah, S., Zhang, X., Zhu, B., Magder, L.S., Foster, S.A., Iikuni, N., *et al.* (2015) Effect of Corti-Costeroid Use by Dose on the Risk of Developing Organ Damage over Time in Systemic Lupus Erythematosus—The Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Science & Medicine*, **2**, e000066. <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000066>
- [23] Apostolopoulos, D., Kandane-Rathnayake, R., Raghunath, S., Hoi, A., Nikpour, M. and Morand, E.F. (2016) Independent Association of Glucocorticoids with Damage Accrual in SLE. *Lupus Science & Medicine*, **3**, e000157. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000157>
- [24] Ruiz-Arzuza, I., Barbosa, C., Ugarte, A. and Ruiz-Irastorza, G. (2015) Comparison of High versus Low-Medium Prednisone Doses for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus Patients with High Activity at Diagnosis. *Autoimmunity Reviews*, **14**, 875-879. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.05.011>
- [25] Wallace, D.J., Gudsoorkar, V.S., Weisman, M.H. and Venuturupalli, S.R. (2012) New Insights into Mechanisms of Therapeutic Effects of Antimalarial Agents in SLE. *Nature Reviews Rheumatology*, **8**, 522-533. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.106>
- [26] Marmor, M.F., Kellner, U., Lai, T.Y.Y., Melles, R.B. and Mieler, W.F. (2016) Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, **123**, 1386-1394. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.058>