

Vaskulitidy velkých tepen – nová klasifikační kritéria a nové léčebné možnosti

Debora Karetová, Agáta Jeníšová

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Vaskulitidy velkých tepen (LVV, large vessel vasculitis) postihují aortu a velké, z ní odstupující tepny. Řadíme sem především 2 nemoci, a sice obrovskobuněčnou arteritidu (GCA, Giant cell arteritis) a Takayasu arteritidu (TAK). Obě nemoci jsou vzácné, také proto jejich časná diagnostika často selhává. GCA (dříve nazývaná Hortonovou temporální arteritidou) je idiopatické zánětlivé onemocnění probíhající zejména ve stěně medie a adventicie. Pojí se často i s extravaskulárním zánětem, nejčastěji ve formě polymyalgia revmatica. V současné době je zřejmé, že tato arteritida zahrnuje širokou škálu fenotypového vyjádření: rozlišujeme GCA velkých cév (LV-GCA) a kraniální formu GCA (C-GCA). Takayasu arteritis je charakteristická postižením tepen odstupujících z aorty, zejména subklaviálních, kde granulomatózní zánět vede ke vzniku stenóz až uzávěrů. Postižena je nejen medie a adventicie, ale i intima.

Diagnostika se opírá o zobrazovací metody, zejména PET/CT (s průkazem zvýšené metabolické tepen aktivity ve stěnách tepen), k přesnému zobrazení tepen slouží CT nebo MR angiografie. Iniciálním vyšetřením je duplexní ultrasonografie. Laboratorním vyšetřením zjišťujeme známky zánětu (zvýšení CRP a sedimentace erytrocytů), chybí specifický marker pro monitoraci aktivity nemoci.

Výsledky léčby u LVV jsou obecně lepší než u většiny systémových zánětlivých onemocnění a stavů s postižením cév malého kalibru. LVV však není benigním onemocněním. V dlouhodobém horizontu je nutno vést nemocné do remise léčbou založenou na imunosupresi, včetně nových biologických přípravků, a následně sledovat a léčit potenciální vznik ischemie různých cílových orgánů. I tak jsou relapsy časté a chronické vaskulární komplikace jsou zdrojem významné morbidity.

Klíčová slova: arteritis velkých tepen, velkobuněčná arteritis, Takayasu arteritis, diagnostická kritéria 2022 (ACR-EULAR), imunosupresivní terapie, revaskularizace.

Large vessel vasculitis – new classification criteria and new treatment options

Large vessel vasculitis (LVV) affects the aorta and the large arteries branching from it. There are 2 diseases in particular, namely Giant cell arteritis (GCA) and Takayasu arteritis (TAK). Both diseases are rare, which is why early diagnosis often fails.

GCA (formerly called Horton's temporal arteritis) is an idiopathic inflammatory disease taking place mainly in the wall of the media and adventitia. It is often associated with extravascular inflammation, most commonly in the form of polymyalgia rheumatica. It is now clear that this arteritis includes a wide range of phenotypic expression: a distinction is made between large vessel GCA (LV-GCA) and the cranial form of GCA (C-GCA). Takayasu arteritis is characterized by involvement of the arteries arising from the aorta, especially the subclavian arteries, where granulomatous inflammation leads to stenosis and occlusion. Not only the media and adventitia are affected, but also the intima.

Diagnostics is based on imaging methods, especially PET/CT (with evidence of increased metabolic activity in the arterial walls), CT or MR angiography is used for accurate imaging of the arteries. The initial examination is duplex ultrasonography. Laboratory examination is used to detect signs of inflammation (elevated CRP and erythrocyte sedimentation rate); there is no specific marker to monitor disease activity.

Treatment outcomes in LVV are generally better than in most systemic inflammatory diseases and conditions with small

vessel involvement. However, LVV is not a benign disease. In the long term, it is necessary to guide patients into remission with immunosuppression-based therapies, including novel biologic agents, and then monitor and treat potential ischemia of various target organs. Even so, relapses are common and chronic vascular complications are a source of significant morbidity.

Key words: large vessel vasculitis, giant cell arteritis, Takayasu arteritis, diagnostic criteria 2022 (ACR-EULAR), immunosuppressive therapy, revascularization.

Úvod

Vaskulitidy velkých tepen (LVV) postihují zejména aortu a z ní odstupující velké tepny. Jejich včasné rozpoznání bývá problematické vzhledem ke skutečnosti, že jejich klinická prezentace je vysoce variabilní. Začátek je často vágní, dominují nespecifické projevy, jako bolest hlavy, případně i (sub)febrilie, poty, únava, nechutenství a další, tzv. „B“ symptomy. Laboratorně pozorujeme elevaci hladin reaktantů akutní fáze, včetně zvýšení hodnot sedimentace erytrocytů, což vede obvykle k iniciaci „zbytečné“ antibiotické terapie. Diagnóza je, stanovena často se zpožděním, někdy i roky po proběhlé akutní fázi.

Takayasu arteritis (TAK) byla popsána již v roce 1908 japonským oftalmologem Mikito Takayasu. Tato nemoc se vyskytuje mnohem častěji v Asii než v jiných světadílech, zejména pak postihuje mladé ženy. Pro základní příznak, kterým je chybění pulzací na některé (nebo obou) pažích při stenóze či uzávěru subklaviální tepny (častěji levé), dostala jméno „bezpulzová nemoc“. V průběhu dalších let bylo jasné, že postiženy mohou i jiné velké tepny, včetně aorty.

Obrovskobuněčná arteritida (GCA) byla poprvé popsána americkým lékařem Bayardem Taylor Hortonem v roce 1932. Horton byl neurolog, který pracoval na Mayo Clinic v Rochesteru, a jeho zájem o toto onemocnění vznikl poté, co se setkal s pacienty trpícími silnými bolestmi hlavy a citlivostí v oblasti spánků, které byly spojeny s dalšími příznaky, jako je únava a zhoršení zraku.

Tyto dvě formy vaskulitid představují nejčastější typy zánětů velkých tepen na autoimunitním podkladu a vyžadují rychlou diagnózu a léčbu, aby se předešlo závažným komplikacím v podobě ztráty zraku nebo ischemii jiných orgánů.

Etiopatogeneze a průběh nemoci

Obě vaskulitidy velkých tepen, jak velkobuněčná arteritida (giant cell arteritis-GCA), tak Takayasu arteritis (TAK) jsou primárními arteritidami, vznikajícími na autoimunitním podkladě. Příčina jejich vzniku je neznámá. Faktory, které by mohly ovlivnit ztrátu imunitní tolerance vůči cévní struktuře, jsou například věk (stárnutí, faktor jistě významnější u GCA), genetické faktory (HLA třída I u TAK, HLA třída II u GCA; ale některé studie identifikovaly i non-HLA geneticky vázané rizikové faktory), vliv infekcí (varicella zoster, mycoplasma, chlamydie) a iatrogenní vlivy (vliv prostředí, terapie některými léky apod.). Následkem některého z těchto dějů dochází k poklesu počtu i funkce jak CD4+, tak CD8+ regulujících T lymfocytů, vzestupu tvorby matrixmetaloproteináz, deregulaci NOTCH dráhy mající klíčovou roli v regulaci buněčné diferenciace, proliferace a apoptózy, vzestupu tvorby ROS (reaktivní formy kyslíku) nezralými neutrofily, s následnou vyšší endoteliální permeabilitou.

Jakmile je imunitní tolerance překonána, dochází k postupnému poškození tkání. Stimulované dendritické buňky působí jako podněco-

vatelé tím, že rekrutují a zadržují prozánětlivé buňky včetně monocytů a T-buněk. Monocyty se diferencují na makrofágy, které zesilují zánět uvolňováním různých efektorových látek. Rekrutované T-lymfocyty se diferencují na Th1 a Th17, což dále podporuje zánětlivou kaskádu uvolňováním cytokinů včetně IFN- γ (Th1) a IL-17/IL-21 (Th17). Cévní zánět se šíří neovaskularizací v cévní stěně. Přetrvávající zánět a remodelace vedou nakonec k poškození cévní stěny.

Obě choroby se liší věkem vzniku – GCA se vzácně objevuje před 50. rokem věku a TAK vzniká vzácně po 40. Jsou shodně charakterizovány přítomností zánětlivých buněk ve stěně cévní, které působí její poškození s následnou možnou dilatací tepenné stěny, častěji ale zúžením až uzávěrem. Vzhledem k obdobnému histopatologickému postižení může jít o 2 subtypy téže nemoci, vznikající v různém věku. Oba typy těchto velkobuněčných vaskulitid jsou totiž charakteristické tvorbou granulomatózního zánětu v tepenné stěně a patologickou imunitní odpovědí, která vede k intimální hyperplazii, ztlustění adventicie a intramurální vaskularizaci. TAK je charakteristická postižením všech vrstev tepny: infiltrace sestává z makrofágů, buněk NK (natural killer), CD4 T buněk, CD8 T buněk a gamma delta T lymfocytů. Pro pozdní stadia nemoci je typická fibróza a intimální hyperplazie. U GCA byla potvrzena silná asociace s HLA systémem (třídou II). Předpokládá se, že dochází k imunitní reakci na antigenní podnět s dominancí CD4+ T lymfocytů v lézích. Na rozdíl od toho je náchylnost a tíže průběhu u TAK dána HLA-B alelou a zánětlivé léze zahrnují velké množství CD8+ T lymfocytů. Variace ve výskytu obou arteritid – jak geografická, tak etnická – napovídají současně možnosti vlivu geneticky vázaných faktorů (1, 2, 3).

Zatímco u GCA je největší hrozbou ztráta vizu a prognóza přežití celkově není nemocí zásadně zhoršena, diagnóza TAK prognózu dožití ovlivňuje negativně. Takayasu arteritis je častěji spojena se vznikem komplikujících tepenných postižení, oproti GCA. U TAK dochází k okluzím tepen, iktům nebo tranzitorním ischemickým atakám, vzniku aneurysmat, postižení funkce ledvin, vzniku infarktu myokardu, aortální regurgitací a srdečnímu selhání.

VELKOBUNĚČNÁ ARTERITIS – GIANT CELL ARTERITIS (GCA) – klinické projevy a diagnostická kritéria

GCA (dříve nazývaná temporální arteritis) je granulomatózní arteritis velkých tepen, případně tepen středního kalibru a je nejčastější vaskulitidou u dospělých. Roční incidence kolísá od 20 na 100 000 obyvatel v Evropě (s nejvyšším výskytem ve Skandinávii), po nízkou incidenci v Asii (1/100 000). Choroba vzniká po 50. roku věku, nejvyšší výskyt je ve věkové kategorii 70–80 let, a ženy jsou postiženy 2–3x častěji než muži (4).

Tab. 1. Kritéria pro GCA (dle American College of Rheumatology / EULAR Classification Criteria, 2022) (5)

Diagnóza GCA stanovena při splnění absolutního kritéria a v přítomnosti 6 a více bodů		
Absolutní požadavek	Věk v době stanovení diagnózy ≥ 50 let	
Přídavná klinická kritéria	Ranní ztuhlost krku, šíje nebo ramen	2 body
	Náhla ztráta/omezení vizu	3
	Klaudikace jazyka, čelisti	2
	Nově vzniklá bolest hlavy v temporální obl.	2
	Zvýšená citlivost v oblasti kšice	2
	Palpační abnormita temporální tepny	2
Laboratorní, zobrazovací a bioptická kritéria	ESR ≥ 50 /1 hod. nebo CRP ≥ 10 mg/l	3
	Pozitivní bioptický náález nebo „halo“ znak při USG temporální tepny	5
	Postižení obou axilárních tepen	2
	Zvýšená aktivita v oblasti aorty stanovená FDG-PET	2

ESR – sedimentace erytrocytů, CRP – C reaktivní protein, USG – ultrasonografie, FDG-PET – pozitronová emisní tomografie s využitím fluorodeoxyglukózy

GCA může postihovat kromě kraniálních tepen také větve karotických a vertebrálních tepen, nicméně postižena může být i aorta, subklaviální a další z ní odstupující tepny. Naopak kraniální tepny mohou zůstat ušetřeny.

Klinická manifestace GCA tak tkví jednak v specifických příznacích (bolesti hlavy typicky lokalizované temporálně, špatně reagující na analgetika, bolesti žvýkacích svalů nebo jazyka při pohybu, poruchy až náhlá ztráta vizu, palpační bolestivost v průběhu temporální tepny), případně provázených nespecifickými celkovými příznaky (únava, nechutenství až hubnutí, teploty, zvýšené pocení, myalgie), nebo bolestmi a ranní ztuhlostí v oblasti ramenních, případně kyčelních kloubů (polymyalgia revmatica), a to vše u jedince nad 50 let věku.

Zvláště obávané jsou poruchy vizu podmíněné ischemií sítnice, optického nervu nebo choriodey: prvním příznakem může být amaurosis fugax (tranzientní monokulární ztráta vizu), následovat může vážnější okluze zadních ciliárních arterií (anterior ischemic optic neuropathy – AION), okluze arteria centralis retinae. Velmi vzácně jsou oční ischemické symptomy podmíněny okluzí oftalmické nebo vnitřní karotické tepny. Někdy se objeví diplopie při postižení okulárních svalů.

Ischemické příznaky mohou, i když vzácně, plynout z postižení vertebrální arterie, subklaviálních nebo axilárních tepen apod. Při postižení aorty hrozí problémy plynoucí z její dilatace nebo disekce a tato forma nemoci má horší průběh (6).

TAKAYASU ARTERIITIS (TAK) – klinické projevy a diagnostická kritéria

TAK je obvykle diagnostikována u mladých jedinců ve 2. nebo 3. dekádě života, s roční incidencí kolem 2 případů na 1 milion obyvatel. Jde v Evropě o vzácnou chorobu, v Asii může být její prevalence až 4/100 000. Postiženy jsou v 80–90 % případů ženy, které častěji mají dominanci postižení na subklaviálních tepnách, kdežto muži na aortě a ilických tepnách. Také čím mladší jedince postihne, tím těžší průběh ve smyslu vzniku iktů, infarktu myokardu apod (7, 8).

Tab. 2. Kritéria pro TAK (dle American College of Rheumatology/ EULAR Classification Criteria, 2022) (9)

Diagnóza TAK je stanovena při splnění absolutního kritéria a v přítomnosti 5 a více bodů		
Absolutní požadavky	Věk ≤ 60 let	
	Přítomnost vaskulitidy při zobrazení	
Přídavná klinická kritéria	Ženské pohlaví	1
	Angina pectoris nebo průkaz ischemie myokardu	2
	Klaudikace v horních končetinách	2
	Šelesty nad velkými tepnami	2
	Oslabené pulzace na horních končetinách	2
	Abnormita na karotických tepnách	2
	Systolický tlakový rozdíl na HK ≥ 20 mm Hg	1
Přídavná zobrazovací kritéria	Počet postižených tepenných povodí: ■ jedno tepenné povodí	1
	■ dvě tepenná povodí	2
	■ tři tepenná povodí	3
	Symetrické postižení párových arterií	1
	Postižení aorty a renálních nebo mezenterických tepen	3

HK – horní končetiny

TAK je chronickou granulomatózní vaskulitidou postihující aortu a její větve, může ale zavzít i pulmonální nebo koronární arterie. Kromě aorty bývají obvykle postiženy společné karotidy, subklaviální tepny (typicky dříve na levé straně) a také renální, případně mezenterické arterie. V počátku zánětu je přítomno ztlustění stěny tepny, následuje vývoj stenóz a okluzí. Dilatace tepen a tvorba aneurysmat je vzácná.

Iniciální fáze TAK je charakteristická nespecifickými zánětlivými symptomy („flu-like“), které mohou být zcela přehlédnuty, případně pomínou nespecifickou léčbou a nevedou ke správné diagnóze TAK v této fázi nemoci. Až bolesti v končetinách nebo cílené cévní vyšetření odhalí typické postižení podklíčkových nebo i jiných tepen.

Typické pro TAK jsou tyto projevy: klaudikace ve svaích pažích, vertigo, ortostatické potíže, synkopy nebo dokonce mozková ischemie – kvůli postižení karotid a vertebrálních tepen, angina pectoris je výsledkem koronárních vaskulitických změn, dušnost vzniká při aortální regurgitaci nebo srdečním selháním na podkladě obtížně korigovatelné sekundární hypertenze, dyspnoe může být projevem i plicní hypertenze, viscerální ischemie se může projevit bolestí břicha a průjmy, srdeční selhání a jeho projevy jsou důsledkem nedostatečně léčené hypertenze, myokardiální hypoperfuze nebo progredující aortální regurgitace.

S progresí nemoci přicházejí ischemické symptomy nebo příznaky plynoucí z hypertenze, případně srdeční nedostatečnosti. Na vaskulitické změny často nasedá akcelerovaný aterosklerotický proces (10).

Diagnostika LLV

Po vyhodnocení klinických příznaků je metodou první volby neinvazivní zobrazení (ultrasonografické) předpokládán postižených tepen – subklaviálních u TAK a temporálních u GCA. Celkově je k posouzení rozsahu postižení a tíže nálezu však kromě duplexní ultrasonografie nutné použít i CT nebo MR angiografii a v dnešní době rutinně také FDG-PET k posouzení metabolické aktivity tepenné stěny. Zobrazení aorty a jejích větví by mělo být provedeno u všech nemocných, protože spolupostižení v této oblasti může ovlivnit léčebnou strategii. Každá

z těchto metod zobrazení má své výhody a nevýhody a indikace použití konkrétní metody je vedena jak klinickými projevy, tak lokálními zvyklostmi (vybavením, expertizou).

U GCA je duplexní ultrasonografie (DUS) se záchytem zesílené stěny temporální tepny (tzv. halo znamení) a současná nonkompresibilita tepny jasnou známkou nemoci (senzitivita téměř 80%, specificita až 98%) a může zcela nahradit dříve rutinně prováděnou biopsii tepny. Ultrasonografické posouzení karotických a subklaviálních tepen je naopak velmi užitečné jako vstupní vyšetření při suspekci na TAK.

Zobrazení pomocí magnetické rezonance (MRI) je přesné, ale hůře dostupné a proti DUS nákladné. Při kombinaci s angiografií dá přesné informace o lumen tepny i stavu tepenné stěny a jejího okolí. Může být prvotní zobrazovací metodou u Takayasu arteritis, také při suspekci na formu GCA s postižením aorty a jejích větví (LV-GCA).

Zobrazení pomocí CT angiografie (CTA) je oproti MRA rychlejší a obvykle dostupnější, nicméně hůře vizualizuje změny v tepenné stěně. Radiační zátěž během vyšetření může být nevýhodou u mladých nemocných s TAK.

Pozitronová emisní tomografie (PET) vizualizuje metabolickou aktivitu ve stěně všech tepen (včetně kraniálních) a dává obraz rozsahu postižení. PET je prováděn v kombinaci s počítačovou tomografií (PET-CT), což je spojeno ale s vyšší radiací. Může být někdy obtížné rozlišení od jiných příčin zvýšeného FDG vychytávání, například při rozsáhlém aterosklerotickém postižení aorty. Role PET-CT v diagnostice je nezpochybnitelná, otázná je její používání při monitoraci aktivity nemoci během léčby.

Přímá angiografie (DSA), katétretem vedená, dává možnost nejen zobrazení, ale i případné intervence.

K hodnocení průběhu nemoci se lépe hodí neinvazivní metody – nicméně u DUS musí jít o zkušeného vyšetřujícího. MRI má výhodu v možnosti přesného posouzení tloušťky postižení stěny a porovnávání tohoto parametru (11, 12, 13).

Laboratorně mají typicky nemocní vysokou sedimentaci erytrocytů (> 40/hod.) a zvýšené hladiny CRP. Obvykle vykazují také normochromní anémii, případně i lehkou hypalbuminemii a elevaci aminotransferáz a alkalické fosfatázy. Zatímco elevace CRP a FW je základem diagnostiky v úvodu nemoci, je otázná role těchto zánětlivých markerů při posuzování aktivity onemocnění. Lepším biomarkerem je zřejmě hladina interleukinu 6, lépe korelující s aktivitou nemoci. Hledají se další markery aktivity onemocnění – matrixmetaloproteinázy (MMP-3 nebo MMP-9), pentraxin 3, sérový amyloid, osteopontin, kalprotectin. Z novějších markerů se zdá, že reaktant akutní fáze pentraxin-3 (PTX3) dobře koreluje s aktivitou nemoci (14).

Lze shrnout, že základem laboratorního vyšetření je stanovení aktivity zánětu (FW, CRP), krevní obraz, hladiny jaterních enzymů a stanovení elektrolytů, urey a kreatininu. Většinou se doplňují také imunologické náběry (ANCA, ANA, RF...), případně i sérové imunoglobuliny a další testy dle míry podezření na jiné choroby.

Biopsie postižené temporální arterie (unilaterální) byla diagnostickým standardem. Ale ani negativní biopsie nevylučuje diagnózu GCA, protože léze nemusí být zachycena. V současnosti má místo tehdy, pokud trvá podezření na onemocnění, ale nebylo pomocí

DUS prokázáno. Histopatologický náález zahrnuje zánětlivé změny predilekčně v medii tepny – nekróza obklopená mononukleáry a obrovskými buňkami (jde o splynulé makrofágy). Kromě přítomnosti těchto granulomů bývá narušena lamina elastica interna. Vzniká i nekróza hladké svaloviny cév. Lumen cév může být zúženo nebo obliterováno. Po přeléčení akutní fáze zánětu mohou v cévní stěně přetrvávat chronické zánětlivé změny, rozvíjí se jizvení média a fibróza intimy.

Léčba LVV

V medikaci nemocných jsou 2 základní fáze: indukční, která má vést k navození remise; a udržovací k prevenci relapsu.

Léčba GCA

Evropská Liga proti revmatismu (European League Against Rheumatism – EULAR) doporučuje promptní iniciaci léčby glukokortikoidy ve vysokých dávkách. Zejména u nejtěžších nemocných s očními nebo cerebrálními projevy zahajujeme parenterálně metylprednisolone (500–1 000 mg/den po 3–5 dní). Perorální prednison zahajujeme dávkou 1 mg/kg tělesné hmotnosti (max. 60 mg denně). Po 1–2 týdnech může být dávka prednisonu postupně snižována o 10 mg týdně na 20–30 mg, pokud symptomy vymizely a poklesla hodnota FW a CRP. Do navození remise nemocný zůstává na dávce 20 mg denně, poté lze klesnout na 5–10 mg denně. Po cca 1–2 letech léčby lze uvažovat o ukončení léčby glukokortikoidy. Během jejich podávání monitorujeme případné nežádoucí účinky léčby KS (vznik steroidního diabetes, hypertenze, osteoporosy, gastroduodenálních ulcerací, hypokalemie a katarakty) a podáváme léky bránící jejich nežádoucím účinkům (suplementace vitamínu D, Ca apod.). Během léčby vyššími dávkami glukokortikoidů také je na místě zvážit podání antibiotik profylakticky (nejčastěji trimethoprim-sulfamethoxazolem) k prevenci vzniku pneumocystové pneumonie.

U nemocných s relapsem nebo nemožností dosáhnout remise při monoterapii glukokortikoidy je možno přidat methotrexát (7,5–15 mg/týden), dříve podávané léky – mykofenolát mofetil (MMF) nebo azatioprin nejsou již doporučovány. Novou léčebnou možností je přidání biologické léčby, např. tocilizumabu.

Tocilizumab (přípravek RoActemra) je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru IL-6, která se váže na receptory pro IL-6. Interleukin-6 je prozánětlivým cytokinem produkovaným různými typy buněk, včetně T a B lymfocytů. Léčba pomocí tocilizumabu také u 251 nemocných s GCA vedla k rychlému poklesu CRP a ESR a prokázala vyšší procento dosažení a udržení remise u nemocných takto léčených (s postupným vysazováním prednisonu), ve srovnání se skupinou léčených postupně vysazovaným prednisonem (a placebem). Přípravek se podává subkutánně 1x týdně v dávce 162 mg (15).

U GCA probíhá řada dalších studií, například s abataceptem (jde o fúzní protein selektivně modulující signál k aktivaci T lymfocytů exprimujících CD28), anakinrou (inhibitor interleukinu 1), secukinumabem (humánní monoklonální protilátka neutralizující interleukin 17 A), upadacitinibem (selektivní reverzibilní inhibitor Janusovy kinázy – JAK1) a dalšími. Vcelku překvapivě nedaly pozitivní výsledky u GCA studie

s inhibitory tumor nekrozuujícího faktoru (TNF α) – s infliximabem, etanerceptem nebo adalimumabem.

Vzhledem k tomu, že u starších nemocných lze také díky vaskulitidě předpokládat akceleraci aterosklerózy, zvažuje se i podávání acetylsalicylové kyseliny (ASA) a statinu. Dle amerických doporučení (American College of Rheumatology – ACR) je indikováno zejména při významných stenózách v oblasti vertebrálních nebo karotických tepen, zatímco EULAR doporučuje ASA jen při současné další indikaci protidestičkové léčby (při koronární nemoci, po iktu apod.). Observační studie italských autorů ukázala, že léčba statiny při GCA může mít protektivní protizánětlivou roli, kdy jejich podávání vedlo k nižšímu vychytávání FDG v tepnách (16, 17).

Léčba TAK

Cílem léčby TA je potlačení systémového a cévního zánětu a ochrana funkce orgánů. Vzhledem k charakteru nemoci většina nemocných zůstává na imunosupresivní léčbě dlouhodobě. Kortikosteroidy (KS) jsou základem léčby: podáváme prednison 40–60 mg/den po cca 1 měsíc, pak snižujeme dávku o 5–10 mg týdně na 20 mg denně. Nejsou-li přítomny známky nemoci, je možno podávat udržovací dávku 5–10 mg denně. Řada léků kortikosteroidy kombinuje s dalšími imunosupresivně působícími léky; nicméně není jisté, zda je kombinovaná léčba nutná u všech nemocných. Nejčastěji se kombinuje prednison s methotrexátem (v dávce 17–25 mg/týden), v minulosti to bylo s azatioprinem, leflunomidem, nízkodávkovaným cyklofosfamidem, mofetil-mykofenolátem.

Jako optimální se v současnosti zdá kombinace KS s tzv. biologickou léčbou. Testovány byly zejména anti-TNF léky, zejména infliximab nebo etanercept. Nicméně vzhledem k tomu, že v zánětu postižené tepně je výrazně vyjádřen interleukin-6, zdá se být logická právě jeho blokáda pomocí tocilizumabu (humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru IL-6), případně abataceptu a rituximabu. Japonská studie TAKT s 36 nemocnými randomizovala nemocné k léčbě tocilizumabem nebo placebem na bazi kortikosteroidů. Léčba tocilizumabem vedla k trvání delší remise, klinickému zlepšení i možnosti podávání nižších dávek KS. Tocilizumab se jeví v dnešní době jako lék volby do kombinace s KS (18).

Důležitá je u většiny nemocných s TAK léčba arteriální hypertenze, často související se vznikem stenózy renální tepny. Při posuzování výše systémového tlaku nelze spoléhat na měření tlaku na horních končetinách, měříme dopplerovsky systolický tlak u kotníku. Léčba hypertenze je svízelná, protože s poklesem tlaku může dojít k projevům ischemie mozku, zhoršení vizu apod., a proto je compliance pacientů k antihypertenzní medikaci špatná. Renovaskulární chorobu řešíme endovaskulárně.

Revaskularizační zákroky provádíme v inaktivní fázi nemoci, přednostně endovaskulárně, protože implantace bypassů je často spojena s komplikacemi typu tvorby aneurysmat v místech inserce. Léze jsou však často dlouhé, fibrotické, a proto i obtížné k dilataci – nutností je implantace stentů a stentgraftů, časté jsou restenózy. Chirurgická léčba zahrnuje také u některých nemocných implantaci aortální protézy ve chvíli významné regurgitační vady a rekonstrukci ascendentní aorty.

V souhrnu lze říci, že základem medikace LVV jsou stále kortikosteroidy (KS), většinou orálně podávané, v iniciační dávce 40–60 mg denně, s postupnou detrakcí dle klinické, případně laboratorní odezvy. U refrakterních forem, nebo relabujících, přidáváme KS šetřící přípravky – v současnosti zejména tocilizumab (případně methotrexát, nebo TNF inhibitory u TAK).

V léčbě TAK se dále zkouší řada nových přípravků, nicméně vzhledem k nízké incidenci choroby je těžké do studií zařazovat dostatek nemocných. Probíhají studie 2. nebo již i 3. fáze klinického zkoušení s řadou nových přípravků v rámci tzv. biologické léčby: studie srovnání účinku metotrexátu s tofacitinibem (JAK1/3 inhibitor), s upadacitinibem (JAK1 inhibitor), ustekinumabem (anti IL-23) a dalšími léky – např. se zkouší anakinra (antagonista receptorů IL-1), sekukinumab (blokátor IL-17), tofacitinib (JAK inhibice). Celkově více dat máme pro GCA oproti TAK (19, 20, 21, 22).

Závěr a shrnutí problematiky arteritid velkých tepen

- Vaskulitidy velkých tepen (LVV) postihují zejména aortu a její větve.
- LVV zahrnují především velkobuněčnou arteriitis (giant cell arteritis – GCA, dříve Hortonovu arteriitis) a Takayasu arteriitis (TA), lze sem řadit i některé izolované aortitidy.
- Choroba v počátku má nespecifické symptomy (únava, horečka, anorexie, hubnutí, artralgie/myalgie) nebo zjišťujeme až ischemické projevy dle povodí postižené tepny.
- Specifickými klinickými známkami velkobuněčné arteriitidy (GCA) je bolest hlavy, klaudikace žvýkacích svalů, poruchy vizu a symptomy plynoucí z polymyalgia revmatica.
- Hlavními znaky Takayasu arteriitidy (TAK) je vznik nemoci před 40. rokem věku, klinické známky zúžení nebo uzavěru subklaviálních tepen, s průvodními rozdíly systolického tlaku na horních končetinách, se šelesty nad tepnami a klaudikacemi.
- Histologický obraz zánětem postižené stěny tepny je specifický – jde o granulomatózní zánět s nálezem velkých buněk.
- Neexistuje unikátní laboratorní test, který by byl specifický pro jednotlivé vaskulitidy; elevované laboratorní markery zánětu mohou přispět k diagnostice postižení tepen a jsou i pomocnými znaky v posuzování aktivity nemoci během léčby.
- Dominantní roli v diagnostice LVV mají zobrazovací metody – vstupně ultrasonografie, CT a MR angiografie, které nacházejí obvykle ztlustění stěny tepny, také nepravidelnosti lumen nebo uzavěr postižených tepen.
- Pro definitivní diagnostiku a monitoring aktivity nemoci je nejcitlivější zobrazení pomocí PET/CT.
- Základem léčby GCA a TA je imunosupresivní léčba kortikosteroidy, v komplikovaných případech nebo v případě relabujících forem se léčba kombinuje s methotrexátem, případně jinými imunosupresivy, a nyní přednostně s biologickou léčbou (TNF-alfa inhibitory, tocilizumab a jiné protilátky).
- Tepenná revaskularizace v případě klinicky významných symptomů má být provedena v inaktivní fázi nemoci (23).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Dec;9(12):731-40. doi: 10.1038/nrrheum.2013.161. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24189842; PMCID: PMC4277683.
2. Carmona FD, Gonzalez-Gay MA and Martin J. Genetic component of giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2014;53:6-18.
3. Renauer P and Sawalha AH. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse medicale*. 2017;46:e179-e187.
4. Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, et al. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis and rheumatism*. 2004;51:264-8.
5. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Giant Cell Arteritis. *Arthritis & Rheumatology* Vol. 74, No. 12, December 2022, pp 1881-1889 DOI 10.1002/art.42325
6. Van der Geest KSM, Sandovici M, Brouwer E, et al. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Physical Signs, and Laboratory Tests for Giant Cell Arteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1295-1304. doi:10.1001/jamainternmed.2020.305
7. Watts R, Al-Tajer A, Mooney J, et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1008-11.
8. Tomelleri A, Campochiaro C, Sartorelli S, et al. Gender differences in clinical presentation and vascular pattern in patients with Takayasu arteritis. *Scand J Rheumatol*. 2019;48:482-490.
9. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis *Ann Rheum Dis* 2022;81:1654-1660.
10. Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis: A Multicenter Study of 318 Patients. *Circulation*. 2017;136:1114-1122.
11. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77:636-643.
12. Uy CP, Tarkin JM, Gopalan D, et al. The Impact of Integrated Noninvasive Imaging in the Management of Takayasu Arteritis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2021;14:495-500.
13. Barra L, Kanji T, Malette J, et al. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17:175-187.
14. Tombetti E, Hysa E, Mason JC, et al. Blood Biomarkers for Monitoring and Prognosis of Large Vessel Vasculitides. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23:17.
15. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):348-354. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878. Epub 2017 Nov 30. PMID: 29191819; PMCID: PMC5867398.
16. Qureshi A, Halilu F, Serafi SW, Hauptman H, Flack T. Evidence-based Role of Aspirin in Giant Cell Arteritis: A Literature Review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2022 Sep 9;12(5):11-16. doi: 10.55729/2000-9666.1072. PMID: 36262497; PMCID: PMC9529650.
17. Iannuzzi F, Hysa E, Camellino D, Morbelli S, Bauckneht M, Sambuceti G, Cutolo M, Cimmino MA. Do statins decrease vascular inflammation in patients at risk for large-vessel vasculitis? A retrospective observational study with FDG-PET/CT in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis and fever of unknown origin. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Apr;41(4):812-820. doi: 10.55563/clinexprheumatol/uq9p1q. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37073635.
18. Mekinian A, Biard L, Dagna L, et al. French Takayasu network. Efficacy and safety of TNF- α antagonists and tocilizumab in Takayasu arteritis: multicentre retrospective study of 209 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Apr 11;61(4):1376-1384. doi: 10.1093/rheumatology/keab635. PMID: 34363461.
19. Maz M, Chung SA, Abril A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1349-1365. doi: 10.1002/art.41774. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34235884.
20. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79:19-30.
21. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):317-328.
22. Maz M, Chung SA, Abril A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2021;73:1349-1365.
23. Pugh D, Karabayas M, Basu N, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jan 6;7(1):93. doi: 10.1038/s41572-021-00327-5. PMID: 34992251; PMCID: PMC9115766.