

ANCA-asociované vaskulitidy – diagnostické a léčebné možnosti

Zdenka Hrušková, Vladimír Tesař

Klinika nefrologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Mezi ANCA-asociované vaskulitidy patří tři vzácná onemocnění, granulomatóza s polyangiitidou, mikroskopická polyangiitida a eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou. Nejčastěji postihují orgány ORL oblasti, plíce a ledviny. Stanovení diagnózy vyplývá z klinického obrazu, positivity ANCA protilátek (namířených proti proteináze 3, PR3-ANCA nebo myeloperoxidáze, MPO-ANCA) a/nebo bioptického ověření. Časně rozpoznání choroby a neprodlené zahájení terapie jsou pro prognózu pacientů zcela klíčové. V léčbě se dnes nejvíce využívají kortikosteroidy a buď cyklofosfamid, nebo rituximab, možná je i jejich kombinace. U závažných forem onemocnění je stále možné zvážit přidání plazmaferéz. Novější léčebnou možností s potenciálem zcela nahradit kortikosteroidy je avakopan, inhibitor receptoru pro C5a složku komplementu. V léčbě EGPA je možné využít také terapii namířenou proti interleukinu 5.

Klíčová slova: ANCA, avakopan, cyklofosfamid, kortikosteroidy, rituximab, vaskulitida.

ANCA-associated vasculitides – diagnostic and therapeutic options

Granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis are three rare diseases ranked among ANCA-associated vasculitides. The most commonly affected organs include the ENT area, lungs and kidneys. The diagnosis is based on the clinical picture, positivity of ANCA antibodies (directed against proteinase 3, PR3-ANCA, or myeloperoxidase, MPO-ANCA) and/or biopsy verification. Early recognition of the disease and prompt initiation of therapy are crucial for the patients' prognosis. Nowadays, treatment usually consists of corticosteroids and either cyclophosphamide or rituximab, or both. In severe forms of the disease, the addition of plasma exchange can still be considered. A newer treatment option that has the potential to completely replace corticosteroids is avacopan, a complement C5a receptor inhibitor. In the treatment of EGPA, therapy directed against interleukin 5 may also be used.

Key words: ANCA, avacopan, corticosteroids, cyclophosphamide, rituximab, vasculitis.

Úvod

Jako ANCA-asociované vaskulitidy (AAV) se označují systémové nekrotizující vaskulitidy malých (až středních) cév, které jsou ve většině případů doprovázené pozitivitou ANCA protilátek, tedy protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies). Rozlišujeme granulomatózu s polyangiitidou (GPA), mikroskopickou polyangiitidu (MPA) a nejméně častou eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA) (1).

AAV se řadí mezi vzácná onemocnění, jejichž celková incidence se dnes odhaduje na 10–30 nových případů na milion obyvatel za rok a (přes trochu rozporuplné údaje) zřejmě celosvětově mírně narůstá díky lepšímu

rozpoznávání choroby, jasnější klasifikaci i běžné dostupnosti stanovení ANCA protilátek (2, 3, 4). Prevalence AAV je nejčastěji udávána mezi 200–400 případy na milion obyvatel a také stoupá, částečně díky vyšší incidenci, ale také díky lepšímu přežívání nemocných (2, 3, 4). Průměrný věk v době diagnózy je mezi 45 a 75 lety, incidence stoupá s věkem a děti bývají postiženy vzácně, i když i u nich se lze s diagnózou setkat (3, 4). Zastoupení žen a mužů je u AAV téměř rovnoměrné. Ve výskytu jednotlivých typů AAV existují geografické rozdíly, kdy GPA je častější v severní Evropě a MPA se naopak více vyskytuje v jižní Evropě a také v Asii (4).

V minulosti bývaly neléčené systémové AAV spojeny s velmi špatnou prognózou, roční přežití pacientů činilo jen 10 až 20 % (5). Pokroky

v lepším rozeznávání příznaků nemoci, časnějším stanovení diagnózy i v terapeutických postupech vedly k tomu, že se dnes AAV staly spíše chronickým, dlouhodobě probíhajícím onemocněním, s různě vzdálenými a různě závažnými atakami zhoršení (relapsů) střídanými se zklidněním (remisí) choroby. Přesto zůstává v porovnání se stejně starou populací mortalita pacientů s AAV zvýšená; autoři velké evropské studie zjistili, že u pacientů s AAV zařazených do randomizovaných studií se vyskytuje o 14 % více úmrtí oproti kontrolní populaci po 5 letech a o 36 % více úmrtí po 20 letech (5).

Do popředí zájmu se pak kromě celkového přežití dostává v posledních letech i otázka kvality života pacientů s AAV, zdůrazňuje se nutnost zabránění chronickému nevratnému orgánovému poškození, k němuž dochází nejen vlivem samotné nemoci, ale i podané terapie u velké většiny pacientů (6). Bohužel stále kolem 20 % pacientů dospěje během 5 let do konečného stadia selhání ledvin (end-stage kidney disease, ESKD) s nutností náhrady jejich funkce (7). Přestože se tedy celková prognóza nemoci nepochybně zlepšila, stále je třeba hledat cesty k dalšímu pokroku v našich diagnostických a léčebných možnostech.

Klinický obraz a diagnostika

Pro osud a prognózu pacienta je nejzásadnější časné stanovení správné diagnózy (8), neprodlené zahájení příslušné terapie a také časné navození stabilní remise (9). V recentní studii bylo prokázáno, že vyšetření pacienta s podezřením na AAV specialistou do jednoho týdne vede ke zlepšení mortality, sníženímu výskytu závažných infekcí i počtu neodkladných příjmů do nemocnice (10). Problémem bránícím časnému

stanovení diagnózy AAV není ani tak samotný diagnostický postup, kdy pro potvrzení diagnózy v odpovídajícím klinickém kontextu může stačit pozitivní test na stanovení ANCA protilátek ($\pm$ biopsie), ale zejména fakt, že příznaky jsou nespecifické, velmi různorodé a onemocnění je vzácné, a tak na něj nemusí být vždy včas pomýšleno. Projevy AAV bývají neřídka zaměněny za infekci, jiné autoimunitní/revmatologické či nádorové onemocnění.

Většina pacientů popisuje v úvodu nespecifické systémové příznaky zánětu, např. únavu až vyčerpání, myalgie, artralgie, subfebrilie až febrilie nebo úbytek váhy. Vaskulitidou může být zasažen prakticky kterýkoli orgán v lidském těle, ale nejčastěji bývají postiženy ORL orgány, plíce a ledviny, vyskytnout se mohou také kožní, oční, gastrointestinální či neurologické projevy (viz Tab. 1). Postižení srdce (v podobě myo a/nebo perikarditidy) je celkově vzácné, častější je u EGPA.

Podezření na AAV stoupá u pacientů s kombinací symptomů ve více orgánech a při trvajícím jinak nevysvětlitelné elevaci zánětlivých parametrů (často neodpovídající na empirické podání antibiotik). Některé příznaky se vyvíjí plíživě a do stanovení diagnózy mohou uplynout dlouhé měsíce, někdy ale mohou být všechny příznaky akutní a bezprostředně život ohrožující, např. v případě pulmorenálního syndromu (který je definován jako společný výskyt krvácení do plic s možnou respirační insuficiencí a rychle progredující glomerulonefritidy s renální insuficiencí).

Při podezření na AAV z klinického obrazu bývá nutné doplnit podrobné vyšetření krevního obrazu, základní biochemické vyšetření, mikrobiologický a serologický screening k vyloučení aktivní infekce (včetně hepatitidy B a C) a základní imunologický panel (imunoglobuliny,

Tab. 1. Nejčastější příznaky a projevy vedoucí k podezření na AAV (upraveno podle 11, 12, 13)

Orgánový systém	Možné příznaky a projevy AAV
Systémové příznaky	Únava, pocit vyčerpání
	Teploty, zvýšené pocení
	Bolesti kloubů, svalů
	Váhový úbytek
ORL oblast a horní cesty dýchací	Chronická rhinitida, často s tvorbou krust
	Bolest v oblasti vedlejších dutin nosních, opakované sinusitidy, někdy s destrukcí skeletu
	Sedlovitý nos, perforace nosního septa
	Porucha sluchu, recidivující otitidy
Plíce a dolní cesty dýchací	Stridor (stenóza trachey)
	Hemoptýza $\pm$ dušnost $\pm$ pokles v hemoglobinu (krvácení do plic)
	Kašel + progredující dušnost + poslechový nálezy (plicní fibróza)
	Mnohočetné plicní noduly nebo kavity, plicní infiltráty (i zcela asymptomatické)
	Refrakterní astma
Oči	Bolestivé, zarudlé oči (konjunktivitida, episkleritida, skleritida)
	Porucha až ztráta zraku
	Diplopie, exoftalmus (retroorbitální granulom)
Kůže	Purpura
	Noduly
	Kožní vředy
Ledviny	Nefritický syndrom (mikroskopická hematurie, proteinurie), zejména s rychlým vzestupem S-kreatininu (může být zcela bez klinických projevů)
	(Nově vzniklá nebo zhoršená) hypertenze
Gastrointestinální systém	Bolesti břicha, abdominální angina
	Krvácení (enterorrhagie)
Nervový systém	Pálení, brnění, porucha citlivosti a/nebo svalová slabost, potíže s jemnou motorikou (mononeuritis multiplex, polyneuropatie)
	Bolesti hlavy
	(Vzácně) cévní mozková příhoda

komplement, základní autoprotiátky). I při normální hladině sérového kreatininu by nemělo být opomenuto vyšetření moče a močového sedimentu a stanovení proteinurie (dnes většinou vyšetřením poměru protein/kreatinin, event. albumin/kreatinin v moči). Ze zobrazovacích metod by měl být vždy doplněn rentgenový snímek hrudníku, event. při podezření na postižení plic i CT vyšetření hrudníku. Další rozsah vyšetření je již veden typem příznaků a může vyžadovat vyšetření několika specialisty (revmatolog, nefrolog, pneumolog, ORL, oční, neurolog aj.), popř. další podrobnější testy nebo biopsii.

Pro vlastní potvrzení diagnózy na prvním místě doporučováno doplnit test na stanovení ANCA protilátek. U AAV jsou rozlišovány dva základní typy ANCA: buď je cílovým antigenem proteináza 3 (PR3-ANCA, častěji přítomná u GPA), nebo myeloperoxidáza (MPO-ANCA, více zastoupená u MPA a také u EGPA, kde ale může být až polovina pacientů ANCA negativní). Testování dnes zahajujeme nejčastěji přímo některým z antigen-specifických testů (např. ELISA nebo CLIA metoda) pro přímý průkaz PR3-, resp. MPO-ANCA, dříve doporučovanou screeningovou metodu nepřímé imunofluorescence (pro průkaz cANCA s cytoplazmatickým, resp. pANCA s perinukleárním typem fluorescence) doplňujeme jen, pokud jsou předchozí metody negativní (11). U pacientů se suspekci na krvácení do plic nebo rychle progredující glomerulonefritidu většinou bývá současně indikováno i vyšetření anti-GBM protilátek, tedy protilátek proti glomerulární bazální membráně, kdy se současná pozitivita ANCA a antiGBM protilátek může objevit až u 10 % pacientů s AAV (14). Je vhodné zdůraznit, že pozitivita ANCA protilátek bez odpovídajících klinických příznaků nepotvrzuje diagnózu, naopak ani negativita ANCA protilátek AAV zcela nevylučuje. S negativitou ANCA jak v antigen-specifickém testu, tak v imunofluorescenci se ale u GPA a MPA setkáváme jen asi u 10 % pacientů a je častější u pacientů, u nichž jsou příznaky omezeny na jednu oblast a nemají multiorgánový charakter (15). Diagnózu je pak nutno ozřejmit jiným způsobem, nejlépe biopsií.

Provedení biopsie je pro potvrzení diagnózy AAV stále doporučováno, ale v případě typického klinického obrazu a positivity ANCA protilátek není dle současných doporučení zcela nezbytné (16, 17). I tak ale může hrát biopsie úlohu v odhadu prognózy, posoudit rozsah a charakter patologických změn, odlišit aktivní změny od chronických, odlišit AAV od jiných onemocnění (např. nádorů) apod. (13), a kde tomu nebrání stav pacienta, bývá doporučováno ji doplnit. Vysokou výtěžnost má zejména biopsie ledviny. Biopsie z ORL oblasti jsou méně invazivní, ale změny v nich jsou často méně charakteristické a méně diagnostické, v případech plicního postižení bývá možností také biopsie plic. Společným charakteristickým patologickým znakem všech AAV je nekrotizující vaskulitida, zánětlivé postižení stěny převážně malých cév s fibrinoidní nekrózou, která v případě GPA a EGPA může být doprovázena nekrotizujícími granulomy a u EGPA navíc i eozinofilním infiltrátem (4). V biopsii ledviny je typickým nálezem srpkovitá nekrotizující (až rychle progredující) glomerulonefritida, která má „pauciimunní“ charakter (s minimem nebo úplným chyběním imunodepozit).

Až po stanovení diagnózy vaskulitidy malých nebo středních cév by měla být aplikována klasifikační kritéria pro zařazení pacientů s AAV do příslušné diagnostické jednotky GPA, MPA nebo EGPA (viz Tab. 2); tato recentně publikovaná kritéria by tedy neměla sloužit pro vlastní určení diagnózy vaskulitidy, ale zdůrazňují spíše rozdíly mezi jejími jednotlivými typy (18, 19, 20). Obecně je GPA spojena s tvorbou granulomů v horních i dolních dýchacích cestách a častým postižením ORL oblasti s možným narušením skeletu (chronické rinitidy, sinusitidy, otitidy). MPA probíhá většinou méně akutně, mává chroničtější charakter a dominuje postižení plic (charakteru intersticiálního plicního postižení) a ledvin; granulomy u MPA nevznikají. EGPA je charakteristická eozinofilií, často bývá doprovázena astmatem a tvorbou granulomů.

Jak je patrné z tabulky 2, největší bodová váha v klasifikačních kritériích byla spojena s pozitivitou protilátek (cANCA/PR3-ANCA u GPA, pANCA/MPO-ANCA u MPA) a s přítomností eozinofilie u EGPA. EGPA, zejména

Tab. 2. Klasifikační kritéria pro GPA, MPA a EGPA podle ACR/EULAR z roku 2022 (upraveno podle 18, 19, 20)

GPA	MPA	EGPA
Krvavý výtok z nosu, vředy v nose, krusty, nosní kongesce, blokáda, defekt nebo perforace nosního septa (+3)	Krvavý výtok z nosu, vředy v nose, krusty, nosní kongesce, blokáda, defekt nebo perforace nosního septa (-3)	Obstrukční onemocnění dýchacích cest (+3)
Postižení chrupavek – zánět ušní nebo nosní chrupavky, chrapot nebo stridor, endobronchiální postižení, sedlovitý nos (+2)	Pozitivita pANCA nebo MPO ANCA (+6)	Nosní polypy (+3)
Převodní nebo percepční porucha sluchu (+1)	Fibróza nebo intersticiální plicní proces při vyšetření hrudníku zobrazovací metodou (+3)	Mononeuritis multiplex (+1)
Pozitivita cANCA nebo PR3 ANCA (+5)	Pauciimunní glomerulonefritida v biopsii (+3)	Počet eozinofilů v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$ (+5)
Plicní noduly, ložiska nebo kavítace doložené vyšetřením zobrazovacími metodami (+2)	Pozitivita cANCA nebo PR3-ANCA (-1)	Extravaskulární zánět s převahou eozinofilů v biopsii (+2)
Granulomy, extravaskulární granulomatózní zánět nebo obrovské buňky v biopsii (+2)	Počet eozinofilů v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$ (-4)	Pozitivita cANCA nebo PR3-ANCA (-3)
Zánět, konsolidace nebo výpotek vedlejších dutin nosních nebo mastoiditida při vyšetření zobrazovacími metodami (+1)		Hematurie (-1)
Pauciimunní glomerulonefritida v biopsii (+1)		
Pozitivita pANCA nebo MPO-ANCA (-1)		
Počet eozinofilů v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$ (-4)		

V závorce jsou vždy uvedeny příslušné body za jednotlivé položky, které se sčítají (mohou být i záporné), pro klasifikaci pod diagnózu GPA je potřebné dosáhnout součtu ≥ 5 , pro diagnózu MPA ≥ 5 a pro diagnózu EGPA ≥ 6 .

v případech ANCA negativity, je dostatečně odlišnou jednotkou, ale rozoznat GPA od MPA nemusí být v klinické praxi vůbec jednoduché. Typ ANCA protilátek je (na rozdíl od klinických projevů) v čase neměnný, je více než klinický typ asociován s genetickým pozadím nemoci (21), předvídá charakter a chování nemoci a do určité míry i odpověď na terapii a mnoho autorů se proto spíše kloní k prostému dělení na PR3-ANCA a MPO-ANCA asociovanou vaskulitidu (22). Platí, že PR3-ANCA se vyskytuje v porovnání s MPO-ANCA u trochu mladších jedinců, mívá více postižených orgánů, akutnější projevy, tvorbu granulomů a větší sklon k relapsům, zatímco spíše chroničtěji probíhající MPO-ANCA asociovaná vaskulitida je spojená s pokročilejší sklerotizací i fibrózou v době diagnózy, častějším výskytem renálně-limitované vaskulitidy a menší tendencí k relapsům (22).

Léčba ANCA-asociované vaskulitidy

Pohled na léčbu AAV se významně proměnil zejména v posledních deseti až patnácti letech. Dlouhé roky (od 70. let 20. století) platilo, že základním léčebným postupem u závažné AAV je kombinovaná imunosupresivní terapie vysokodávkovanými kortikosteroidy a cyklofosfamidem, pro které prakticky neexistovala srovnatelně účinná alternativa, i když klinické studie postupně ukázaly, že je možné v udržovací fázi (po 3 až 6 měsících indukční terapie) bezpečně nahradit cyklofosfamid azathioprinem a dále snížit kumulativní dávku cyklofosfamidu jeho podáváním v intravenózních pulzech místo původního denního perorálního podávání, při zachování srovnatelné účinnosti (23, 24). Takto upravená terapie byla celkem dobře tolerována, ale infekční komplikace byly časté (staly se nejvýznamnější příčinou úmrtí pacientů s AAV v prvním roce po stanovení diagnózy (25)) a v dlouhodobém sledování byl cyklofosfamid spojen i s rizikem vyššího výskytu nádorových onemocnění (26).

Cyklofosfamid sice může být a bývá používán u AAV dodnes, ale stále častěji se do praxe dostává i biologická terapie, konkrétně rituximab. Rituximab je monoklonální protilátka proti antigenu CD20, navozující úplnou periferní depleci B lymfocytů. Jeho účinnost v léčbě AAV byla postupně ověřena jak v úvodní fázi terapie, kde bylo prokázáno, že je u nově diagnostikovaných pacientů srovnatelnou alternativou k cyklofosfamidem (27, 28), tak ve fázi udržovací, kde je v porovnání s běžně užívaným azathioprinem v udržení remise dokonce superiorní (29). Vyšší účinnost má pak rituximab zejména v navození a udržení remise u skupiny relabujících pacientů (27, 30). A přestože prvotní studie neprokázaly snížení výskytu nežádoucích účinků při podání rituximabu v porovnání s cyklofosfamidem (možná kvůli vysoké dávce kortikosteroidů v obou skupinách (27, 28)), rituximab je dobře tolerován a bývá považován za dlouhodobě bezpečný preparát, pozor je nutné dávat na možnou reaktivaci hepatitidy B a na riziko vzniku nebo prohloubení hypogamaglobulinémie po jeho podání (31).

Vzhledem k tomu, že ze zařazení do klíčové studie porovnávající cyklofosfamid a rituximab byli vyloučeni pacienti s kreatininem nad 354 $\mu\text{mol/l}$ (27), důkazy pro účinnost rituximabu bez současně podaného cyklofosfamidu pro pacienty s významnějším renálním postižením dlouho chyběly a zejména u nich pak našla oblibu kombinace podání (nízké dávky/krátkého cyklu) cyklofosfamidu a rituximabu. V několika menších studiích se také ukázalo, že by to mohla být cesta, jak významně zkrátit délku podání kortikosteroidů i snížit jejich dávky (32).

Právě na toxicitu kortikosteroidů a cesty k redukci jejich dávky se u AAV zaměřilo hned několik recentních studií. Ve studii PEXIVAS (33), která kromě redukce dávky kortikosteroidů zároveň zkoumala i účinnost přidání plazmaferéz, bylo prokázáno, že dávka kortikosteroidů může být celkem bezpečně snížena na polovinu se zachováním účinnosti a dosažením poklesu výskytu infekčních komplikací a tento režim s redukovanou dávkou kortikosteroidů se rychle dostal do většiny stávajících doporučení.

Kromě snížení dávky je dnes možné kortikosteroidy v léčbě AAV také zcela nahradit, a to avakopanem, inhibitorem receptoru pro C5a složku komplementu. Kromě očekávatelného příznivého vlivu na výskyt s kortikosteroidy spojených nežádoucích účinků měl avakopan v klinických studiích celkově minimálně stejnou účinnost jako standardní kortikosteroidy, ale zejména u pacientů s pokročilou renální insuficiencí byl prokázán i jeho možný větší efekt na obnovu renální funkce (34, 35). O přesném rozšíření využití avakopanu v klinické praxi ale rozhodne také jeho finanční nákladnost.

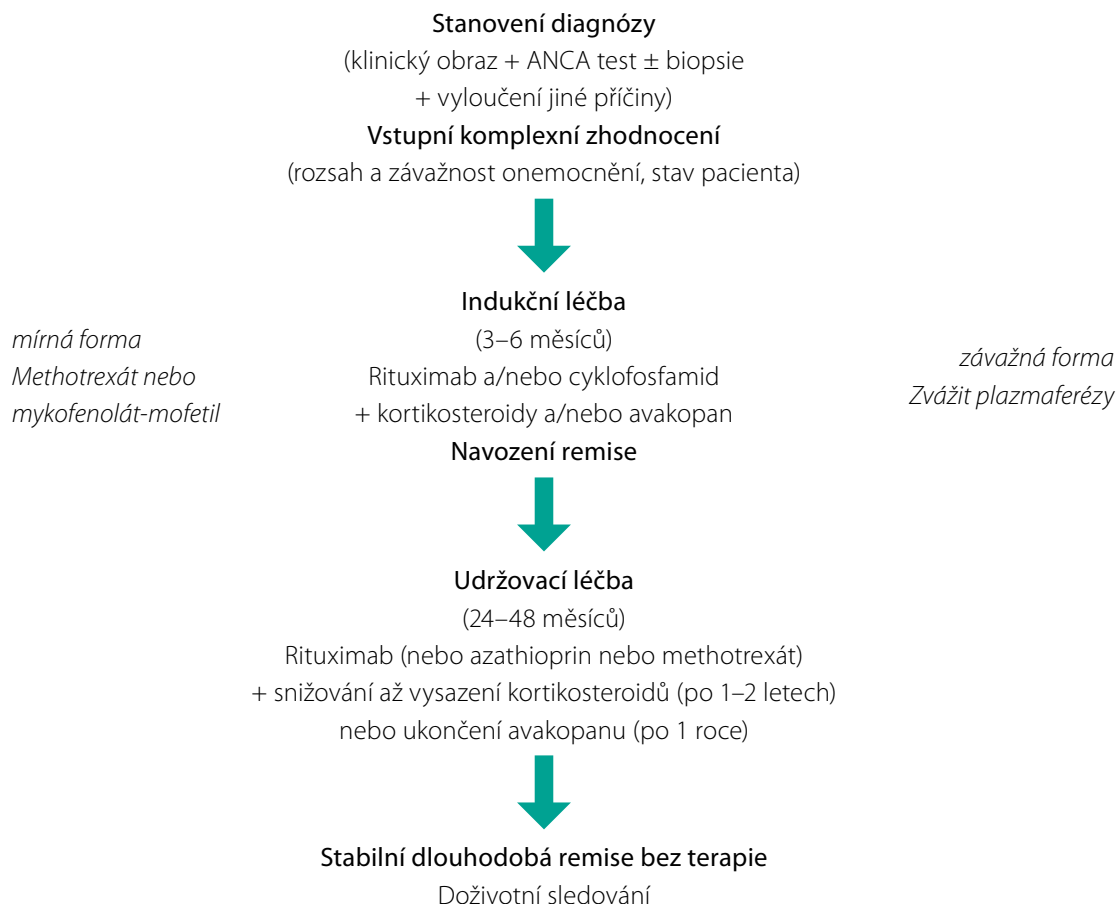
Jak již bylo zmíněno, kromě ověření účinnosti a bezpečnosti nízké dávky kortikosteroidů se studie PEXIVAS (33) věnovala také otázce účinnosti plazmaferézy u AAV. Primárním výsledkem studie bylo zjištění, že přidání plazmaferézy u pacientů se závažnou formou AAV (s GFR pod 50 ml/min a/nebo krvácením do plic) nevede ke zlepšení primárního cílového parametru, kterým byl sdružený výskyt úmrtí a ESKD, a indikace k provedení plazmaferéz u AAV byly významně zúženy a zpochybněny. Následně byly ale publikovány různé dodatečné analýzy výsledků studie a také metaanalýza všech provedených studií, které benefit plazmaferéz na výskyt ESKD po 12 měsících u AAV prokázaly (i když zřejmě za cenu zvýšení rizika infekce) (36) a současná doporučení je u závažných případů AAV navrhuji „zvážit“ (16).

Všechny výše uvedené studie a poznatky o léčbě se týkaly zejména GPA a MPA. EGPA bývá pro svůj odlišný charakter studována samostatně, i když MPO-ANCA pozitivní EGPA má zřejmě geneticky i klinicky blíž k ostatním MPO-ANCA asociovaným vaskulitidám (a asi může být podobně léčena), zatímco ANCA-negativní EGPA má blíž k samotnému astmatu (37). Hlavní léčebné studie, které byly u EGPA recentně provedeny, se týkaly účinnosti léků cílících na interleukin-5 (IL-5), resp. jeho receptor, kde u relabující/refrakterní EGPA byla prokázána jak efektivita mepolizumabu (38), tak i benralizumabu (39).

Management a léčba AAV dle mezinárodních doporučení v roce 2025

Pokroky z výše popsaných studií vedly k formulaci současných doporučení, která byla v posledních pěti letech publikována mj. americkou revmatologickou (40), evropskou revmatologickou (17), mezinárodní nefrologickou (16) i britskou revmatologickou společností (41) a která se vzájemně odlišují spíše v detailech, a hlavní vyznění (vyplývající z výsledků randomizovaných studií) je pochopitelně shodné. Současný doporučený terapeutický postup je uveden na obrázku 1.

Pro svou vzácnost a charakter s možným postižením mnoha orgánů vyžadují AAV typicky spolupráci v rámci multidisciplinárních týmů přímo v expertních centrech pro vaskulitidu, nebo v koordinaci s nimi. Zdůrazňuje se dostatečný přístup pacientů k informacím o AAV, jejich

Obr. 1. Současné doporučení pro léčbu GPA a MPA (upraveno podle 16, 17, 41)

příznacích, prognóze i možné léčbě, včetně jejích nežádoucích účinků. Postup by měl vyplývat ze sdíleného rozhodování lékaře a pacienta, s nutností individualizace terapeutického postupu s přihlédnutím k charakteristikám, přání i dalším onemocněním pacienta. Již od počátku je vhodné pravidelně kontrolovat výskyt nežádoucích účinků a věnovat pozornost komorbiditám (17), např. infekčním komplikacím, riziku kardiovaskulárního onemocnění, psychickým obtížím či vzniku nebo zhoršení osteoporózy.

Pro systematické posuzování aktivity pacienta s vaskulitidou je možné využít standardizované skóre BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), které hodnotí výskyt nových nebo perzistujících známek aktivní vaskulitidy v různých orgánových systémech (42). Úplná remise bývá definována skórem 0. Naopak míru chronického, ireverzibilního poškození u pacientů s vaskulitidou je možné kvantifikovat indexem VDI (Vasculitis Damage Index), v němž se skórují příznaky až při trvání delším než 3 měsíce a nárůst skóre je spojen s vyšší celkovou mortalitou (43). Konečně existují také standardizované dotazníky hodnotící kvalitu života pohledem pacienta (AAV-PRO, patient-reported outcomes) (44).

V indukční léčbě GPA a MPA se doporučuje využít kortikosteroidy a buď cyklofosfamid (dnes většinou i. v. v dávce 15 mg/kg/pulz s příslušnou redukcí na věk a renální funkci), nebo rituximab (obvykle v dávce 1 g po 14 dnech 2x, popř. 375 mg/m² po týdnu 4x), který by měl být jednoznačně preferován u relabujících onemocnění. Rituximab může být dále upřednostněn u mladších, nebo naopak starších fragilních pacientů a také u PR3-ANCA pozitivního onemocnění s vyšší tendencí

k relapsům (16, 17). Zejména u pacientů s renální insuficiencí nebo jinými závažnými projevy AAV může být výhodná kombinace rituximabu a cyklofosfamidu (16). V indukční léčbě mírnějších forem vaskulitidy se dnes doporučuje podat rituximab, alternativou může být methotrexát, popř. také mykofenolát-mofetil. Pulzy metylprednisolonu v úvodu jsou častěji indikovány u pacientů s těžším průběhem onemocnění, např. s rychle progredující glomerulonefritidou (RPGN) nebo krvácením do plic (41), jinak se doporučuje úvodní dávka p. o. prednisonu 1 mg/kg/den, která by ale měla být dále rychle redukována, s dosažením dávky 5 mg/den po přibližně 4 měsících. Místo kortikosteroidů (nebo i spolu s jejich krátkým podáním (41)) je možné použít také avakopan. Přidání plazmaferézy se doporučuje zvážit u pacientů s RPGN a kreatininem nad 300 μmol/l, některá doporučení zmiňují i alveolární krvácení s hypoxémií (16). Celkem nepochybnou indikací k plazmaferéze je současná pozitivita antiGBM (16, 17).

V udržovací léčbě GPA a MPA dnes na prvním místě v doporučeních stojí rituximab (v dávce 500 mg až 1 g každé 4 až 6 měsíců), alternativou je azathioprin nebo methotrexát. Délka udržovací léčby by měla být 24–48 měsíců, ukončení je třeba diskutovat s pacientem a přihlédnout k jeho preferencím. Delší terapie může být vhodná při trvající pozitivitě ANCA protilátek a u PR3-ANCA pozitivních pacientů.

Závažná forma EGPA by měla být v indukční fázi léčena kortikosteroidy a cyklofosfamidem, popř. rituximabem. Méně závažné formy EGPA mohou být léčeny jen kortikosteroidy. V udržovací terapii EGPA je obecně možné využít azathioprin, methotrexát, rituximab nebo terapii

cílenou na IL-5, kterou se pak doporučuje využít také v léčbě relabujících a refrakterní EGPA.

Závěr

ANCA-asociované vaskulitidy jsou vzácná onemocnění, na něž je vhodné pomýšlet zejména u pacientů s celkovými nespecifickými příznaky, nejasnou elevací zánětlivých parametrů a známkami postižení více

orgánů. Typické jsou chronické rhinosinuitidy, nejasné plicní noduly či infiltráty, krvácení do plic a rychle progredující glomerulonefritida. Diagnóza může být potvrzena pozitivitou ANCA protilátek a/nebo provedením biopsie. V léčbě se uplatňuje kombinovaná imunosupresivní a biologická terapie (kortikosteroidy, cyklofosfamid, rituximab), nutná je individualizace léčebného postupu. Pro vzácnost onemocnění by pacienti měli být sledováni v expertních centrech s dostupností multidisciplinárního týmu.

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:** ZH – platba za konzultace/přednášky: CSL Vifor, Astra Zeneca, GSK. VT – CSL Vifor, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Otsuka, Stada, Travere, Vera. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
- Redondo-Rodríguez R, Mena-Vázquez N, Cabezas-Lucena AM, et al. Systematic Review and Metaanalysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med.* 2022;11(9):2573.
- Rathmann J, Segelmark M, Englund M, et al. Stable incidence but increase in prevalence of ANCA-associated vasculitis in southern Sweden: a 23-year study. *RMD Open.* 2023;9:e002949.
- Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, et al. ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *J Clin Med.* 2021;10(7):1446.
- Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1655-1665.
- Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):177-84.
- Sanchez-Alamo B, Moi L, Bajema I, et al. Long-term outcome of kidney function in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(9):1483-1493.
- Ooi LJ, Hollick RJ, Brix SR. Challenges and advances in the management of antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis in 2025. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2025;34(5):375-380.
- Gopaluni S, Flossmann O, Little MA, et al. Effect of Disease Activity at Three and Six Months After Diagnosis on Long-Term Outcomes in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(5):784-791.
- Hollick RJ, James WRG, Nicoll A, et al. Identifying key health system components associated with improved outcomes to inform the re-configuration of services for adults with rare autoimmune rheumatic diseases: a mixed-methods study. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(6):e361-e373.
- Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683-692.
- Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, et al. ANCA associated vasculitis. *BMJ.* 2020;369:m1070.
- Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, et al. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(5):1787-1803.
- McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int.* 2017;92(3):693-702.
- McCarthy E, Mustafa M, Watts M. ANCA-negative Granulomatosis with Polyangiitis: A Difficult Diagnosis. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2017;4(8):000625.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int.* 2024;105(3S):S71-S116.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):30-47.
- Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):315-320.
- Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):321-326.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):309-314.
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012;367(3):214-23.
- Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert JW, Limburg Renal Registry. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2314-27.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):488-94.
- van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1064-1069.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80.
- Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(7):937-944.
- Podestà MA, Meschia F, Ricchiuto A, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia in ANCA-associated vasculitis after a rituximab-based induction: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(8):2850-2854.
- McAdoo SP, Pepper RJ, Predecki M, et al. Long-Term Follow-Up of a Glucocorticoid Minimizing Regimen for the Treatment of Severe Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2025;10(6):1874-1885.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631.
- Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609.
- Geetha D, Cortazar FB, Bruchfeld A, et al. Treatment With Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis With Kidney Involvement. *Kidney Int Rep.* 2025;10(8):2751-2765.
- Walsh M, Collier D, Zeng L, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e064604.
- Lyons PA, Peters JE, Alberici F, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun.* 2019;10(1):5120.
- Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921-1932.
- Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2024;390(10):911-921.
- Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-1383.
- Biddle K, Jade J, Wilson-Morke H, et al. The 2025 British Society for Rheumatology management recommendations for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(8):4470-4494.
- Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(5):899-905.
- Suppiah R, Flossman O, Mukhtyar C, et al. Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the Vasculitis Damage Index with the Combined Damage Assessment Index. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):80-5.
- Robson JC, Dawson J, Doll H, et al. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1157-1164.