

velmi špatná (roční mortalita činila až 90 %), ale po zavedení kombinované imunosupresivní terapie do praxe se výrazně zlepšila (s dosažením remise až u 80–90 % pacientů), i když je mortalita stále zvýšena proti stejně staré běžné populaci a problémem zůstává také vysoké procento konečného stadia renálního selhání (end-stage renal disease – ESRD) s nutností náhrady funkce ledvin. U pacientů se závažným DAH je proti ostatním pacientům s AAV navíc stále vysoké i riziko celkové (časné i pozdní) mortality, v jedné nedávné retrospektivní studii u pacientů se závažným krvácením do plic bylo po 3 měsících naživu 83 % pacientů a po přibližně 4 letech 59 % (8).

Současná terapie PRS u AAV

Terapii AAV lze obecně rozdělit na **léčbu indukční**, jejímž cílem je navodit remisi onemocnění, a **léčbu udržovací**, jejímž cílem je předejít vzniku relapsů onemocnění.

Zlatým standardem v léčbě systémové vaskulitidy byl od 70. let 20. století terapeutický režim s dlouhodobě (minimálně 1 rok) podávaným perorálním cyklofosfamidem a postupně detrahouvanou dávkou kortikosteroidů (vstupně 1 mg prednisonu/kg/den). Za posledních 25–30 let pak byla pak zejména díky aktivitám Evropské vaskulické společnosti (EUVAS) provedena řada studií, které vedly k dnes obecně akceptovanému schématu léčby AAV zmíněnému i v doporučeních pro léčbu AAV (9, 12–14).

Ve stručnosti je v indukční léčbě AAV (PRS) indikováno podání vysoké dávky kortikosteroidů (vstupně prednison 1 mg/kg/den), terapie může být v úvodu zahájena podáním 3 pulzů metylprednisolonu à 250 mg až 1 g po 3 po sobě jdoucích dny. U pacientů s PRS je pak stále nejčastější a nejosvědčenější léčbou cyklofosfamid, který může být podán perorálně (2 mg/kg/den), nebo (dnes častěji) v intravenózních pulzech (15 mg/pulz) à 2–3 týdny, dávku cyklofosfamidu je nutno redukovat s ohledem na věk a renální funkci (Tab. 2), doporučuje se sledovat i hladinu leukocytů a dávku při jejich poklesu také upravit. Intravenózní podání cyklofosfamidu (CYC) je v navození remise stejně účinné jako podání perorální a je spojeno s jeho nižší kumulativní dávkou a nižším výskytem leukopenie (15), a přestože bezpečnost a účinnost intravenózního podání nebyla v původní studii testována u pacientů s renálním selháním, byl tento postup ověřen v menších studiích a může být u pacientů s těžší formou PRS výhodnější (16). Možný častější výskyt relapsů při intravenózním podání byl sice popsán, ale nebyl spjat s vyšším rizikem mortality či morbidity (17) a v akutní fázi léčby PRS není ani rozhodující.

Oproti dávnějšímu postupu je dnes po 3–6 měsících (po dosažení stabilní remise) terapie CYC zpravidla ukončena a pacienti jsou převedeni na udržovací terapii, nejčastěji azathioprinem (AZA) v dávce 2 mg/kg/den. Bylo prokázáno, že časně zahájení udržovací terapie nezvyšuje počet relapsů ani nezhoršuje celkové přežití (18). Alternativou azathioprinu v udržovací léčbě (nejčastěji u pacientů se současnou nutností léčby hyperurikemie allopurinolem, který interferuje s metabolismem azathioprinu) je methotrexát, který by ale neměl být používán u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí, nebo mykofenolát-mofetil, jenž byl ale v randomizované studii v porovnání s azathioprinem inferiorní (19).

Plazmaferézy v léčbě PRS u AAV

Léčebná výměnná plazmaferéza (PLEX), v nejčastěji používaném režimu 7 výkonů během 14 dnů, aspoň první 2–3 výkony denně, je dle KDIGO guidelines doporučena v léčbě pacientů s AAV s nutností dialýzy nebo rychle rostoucím sérovým kreatininem a navrhuje se u pacientů s krvácením do plic, tedy v praxi téměř u všech pacientů s PRS (12). Přestože je v této indikaci plazmaferéza hojně využívána, důkazy ze studií tak zcela jednoznačné nejsou a pro pacienty s DAH donedávna data z randomizovaných studií v zásadě neexistovala.

Na základě několika provedených studií s PLEX u AAV, jejichž výsledky byly shrnuty v metaanalýze (20), vedou plazmaferézy u AAV ke snížení rizika závislosti na dialýze v čase 12 měsíců (relativní riziko (RR): 0,64; 95% konfidenční interval (CI): 0,47–0,88), ale nevedou ke snížení celkové mortality (RR: 1,01; 95% CI: 0,71–1,43). V dlouhodobém sledování pacientů léčených plazmaferézou navíc původní příznivý vliv na obnovu renální funkce mizí (21).

Pro získání lepších důkazů v této oblasti byla provedena dosud největší studie u pacientů s AAV nazvaná PEXIVAS (22), která probíhala po celém světě ve více než 100 centrech. Cílem studie bylo porovnat u pacientů s renální insuficiencí s GFR pod 50 ml/min a/nebo s plicním krvácením účinnost přidání plazmaferéz ke standardní terapii s terapií bez plazmaferézy (studie zároveň mechanismem dvojité randomizace porovnávala vysokou – standardní – a nízkou dávku kortikosteroidů). Studii se podařilo dokončit, zařazeno do ní bylo přes 700 pacientů, ale výsledky zatím byly publikovány jen formou abstrakt/ústních sdělení (Walsh M et al, ERA-EDTA kongres, Kodaň, 2018 a Merkel P et al, ACR Annual Meeting, Chicago, 2018). Dle předběžného sdělení z kongresů nebyl mezi pacienty léčenými plazmaferézou a pacienty bez plazmaferézy zjištěn žádný významný rozdíl, a to ani u pacientů s krvácením do plic, ale pro větší závěry a revizi stávajících doporučení se domníváme, že je třeba vyčkat definitivních výsledků této studie.

Rituximab v léčbě PRS u AAV

Rituximab, chimérická monoklonální protilátka proti antigenu CD20, se na základě výsledků 2 randomizovaných studií RAVE (23) a RITUXVAS (24), které shodně prokázaly jeho srovnatelnou účinnost v indukční léčbě AAV v porovnání s cyklofosfamidem (jak perorálním – RAVE, tak pulzním intravenózním – RITUXVAS), stal dnes již běžně využívanou alternativou v indukční léčbě AAV a v řadě center je dnes indikován i jako terapie první volby. Nepochybně je pak možné využít zejména jeho potenciálně vyšší účinnost u (opakovaně) relabujících pacientů, kde by měl být RTX jistě lékem volby.

Kromě indukční léčby je dnes RTX indikován i v léčbě udržovací, kde byla ve francouzské randomizované studii MAINRITSAN (a to i dlouhodobém sledování) prokázána několikanásobně vyšší účinnost opakovaného podávání RTX v udržení remise oproti standardní terapii azathioprinem (25, 26).

U pacientů s PRS je ale situace přece jen trochu komplikovanější, neboť pacienti s opravdu těžkým postižením při AAV byli vyloučeni ze všech provedených studií. Ve studii RITUXVAS, ve které byli rituximabem léčeni i pacienti s těžším renálním postižením (medián GFR ve větvi s rituximabem byl 20 ml/min, 24 % vyžadovalo dialýzu), byla léčba