

rituximabem doplněna v úvodu o 2 pulzy cyklofosfamidu – z obavy, že nástup účinku RTX může být pomalejší. Ve studii RAVE byl RTX podáván bez CYC, ale pacienti se sérovým kreatininem nad 354 $\mu\text{mol/l}$ nebyli do studie vůbec zařazováni. Účinnost a bezpečnost léčby rituximabem (bez současného podání cyklofosfamidu) u pacientů s těžkou renální vaskulitidou a těžkým postižením obecně tak zatím zůstává diskutabilní, i když v klinické praxi a malých studiích lze pozorovat tendenci využívat RTX samostatně a nezdá se, že by tímto postupem byli pacienti ohroženi (27). Dle našeho názoru je možné v této indikaci RTX jako první volbu bez CYC využít zejména tam, kde jsou obavy z možných nežádoucích účinků cyklofosfamidu (velmi mladí, nebo naopak staří – fragilní – pacienti, pacienti s rizikem infekčních komplikací apod.).

Kortikosteroidy v léčbě AAV

Kortikosteroidy (KS) byly donedávna považovány za naprosto nedílnou součást léčby AAV a (přinejmenším) v Evropě byly obvykle podávány v nízkých dávkách dlouhodobě, přičemž rychlost detrakce v úvodu byla relativně pozvolná. Vysoká přetrvávající mortalita s podstatným výskytem infekčních komplikací u pacientů s AAV v prvním roce léčby a srovnatelný výskyt nežádoucích účinků ve větvi s RTX i s CYC ve studiích RAVE a RITUXVAS ale vedl k obrácení pozornosti na terapii KS, které se zdály být spoluvíníkem těchto pozorování a zároveň oblastí, kde lze léčbu snadno modifikovat.

Jedním ze způsobů, jak lze dávku KS snížit, a to i u pacientů s těžším postižením, je podat v úvodu RTX spolu s nižší dávkou CYC a KS pak rychle detrahotovat či úplně vysadit. Tento způsob byl úspěšně využit v několika menších studiích (28, 29). Ve výše zmíněné studii PEXIVAS byla kromě účinnosti PLEX studována i účinnost a bezpečnost léčby nižší dávkou KS (úvodní dávka KS byla stejná, ale detrakce byla v jedné větvi studie výrazně rychlejší, s dosažením přibližně 50 % kumulativní dávky prednisonu). Jak bylo řečeno, definitivní výsledky zatím nebyly publikovány, ale předběžná data naznačují, že rychlejší snížení dávky KS bylo stejně účinné, a přitom spojené s nižším výskytem nežádoucích účinků, a proto bude zřejmě do budoucna preferováno.

V dnešní době je u AAV testována i léčba s úplným vynecháním KS, např. ve studii s avacopanem (NCT02994927), inhibitorem C5a receptoru, který by mohl KS v léčebném algoritmu zcela nahradit, ale data jsou jen předběžná, a navíc opět ani zde nebyli zařazováni pacienti s PRS s těžším postižením.

Anti-GBM choroba

Anti-GBM choroba je podle revidované klasifikace vaskulitid řazena mezi imunokomplexové vaskulitidy malých cév, postihující glomerulární a/nebo plicní kapiláry, s lineární depozicí anti-GBM protilátek podél bazální membrány (11). Plicní postižení způsobuje krvácení do plic a renální postižení nekrotizující srpkovitou GN. Přestože se nejedná o klasické imunokomplexové onemocnění, při chorobě dochází k tvorbě imunokomplexů in situ, skládajících se z protilátek navázaných na bazální membránu glomerulárních nebo plicních kapilár. Anti-GBM protilátky jsou namířeny proti nekolagenní doméně 1 $\alpha 3$ řetězce kolagenu IV. Dnes je pro onemocnění, které se může projevit i izolovaně jen v ledvinách, nebo méně často izolovaně v plicích, preferován název anti-GBM choroba. Goodpastureův syndrom je dřívější označení pro pulmo-renální

syndrom (i jiné etiologie – např. při AAV), Goodpastureova choroba je pak název používaný pro pulmo-renální syndrom s pozitivitou anti-GBM (3, 4), ale název již není preferován (11).

U anti-GBM choroby je snad ještě více než u AAV nutno zdůraznit potřebu rychlého stanovení diagnózy a okamžitého zahájení terapie. Prognóza onemocnění výrazně závisí na vstupní úrovni renální funkce, pokud je onemocnění diagnostikováno při kreatininu pod přibližně 500 $\mu\text{mol/l}$, je šance na renální přežití dobrá, pokud je však již pacient dialyzován, prognóza se výrazně zhoršuje.

Podle KDIGO doporučení je u všech pacientů s anti-GBM indikována terapie kortikosteroidy, cyklofosfamidem a plazmaferézou, mimo pacienty bez extrarenálního postižení, závislé na dialýze, se 100 % srpků v renální biopsii (12), kde je již naděje na obnovu renální funkce mizivá. Rozhodnutí neléčit pacienta ale musí být pečlivě zváženo, neboť i pacienti vyžadující dialýzu někdy renální funkci obnoví a existuje riziko pozdního vzniku plicního krvácení (30).

Standardní terapie zahrnuje kortikosteroidy, cyklofosfamid a plazmaferézu (denně po dobu 14 dnů nebo do dosažení negativity anti-GBM protilátek). Terapie kortikosteroidy bývá obvykle zahájena podáním intravenózních pulzů metylprednisolonu po 3 dny. Cyklofosfamid byl dříve podáván zejména perorálně v dávce 2 mg/kg/den, novější studie ale popisují i možnost intravenózních pulzů cyklofosfamidu, které byly převzaty z léčebných schémat u AAV. Na rozdíl od AAV je u anti-GBM choroby riziko relapsu nízké a udržovací imunosupresivní terapie není indikována. Délka terapie cyklofosfamidem by měla být 2–3 měsíce, kortikosteroidy by měly být vysazeny do 6 měsíců. Pokud jsou však patrný trávající klinické známky aktivity onemocnění nebo trvá pozitivita anti-GBM protilátek, může být terapie prodloužena na 6–9 měsíců a ke snížení kumulativní dávky CYC je možné u pacientů vyžadujících delší dobu imunosuprese později použít i azathioprin (4).

Až kolem 40 % pacientů s anti-GBM má zároveň pozitivní ANCA protilátky (častěji MPO-ANCA). Pacienti s dvojitou pozitivitou ANCA a anti-GBM sdružují „nevýhody“ obou diagnóz: renální přežití pacientů s dvojitou pozitivitou ANCA a anti-GBM je podobné jako u izolované positivity anti-GBM, tedy horší než u AAV, na druhou stranu pacienti na rozdíl od izolované positivity anti-GBM podobně jako AAV relabují (31). Indukční terapie by měla být volena podle zásad léčby anti-GBM choroby a udržovací podle zásad léčby AAV.

U anti-GBM choroby existují zkušenosti s léčbou rituximabem, ale jsou jen ve formě kazuistik a nezdá se, že by RTX vedl k vyššímu renálnímu přežití. Zajímavým novým přístupem může být léčba pomocí imunoglobulin-G degradujícího enzymu původem ze *Streptococcus pyogenes* (IdeS), který by mohl nahradit terapii plazmaferézou a je u anti-GBM choroby testován ve studii fáze II (NCT03157037).

Jiné etiologie PRS

Jedná se o velmi heterogenní skupinu onemocnění (Tab. 1), u nichž je manifestace s klinickým obrazem pulmo-renálního syndromu vzácná. Terapie by opět měla být přizpůsobena základnímu onemocnění a závažnosti jeho průběhu. Pokud je stav závažnější, bývá i v těchto indikacích využívána kombinovaná imunosuprese kortikosteroidy a cyklofosfamidem, někdy i s přidáním plazmaferéz.