

Plazmaferéza v léčbě ANCA asociované vaskulitidy: ano, či ne?

Walsh M, Collister D, Zeng L, et al.; Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis BMJ Rapid Recommendations Group. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis.

BMJ 2022;376:e064604.

KLÍČOVÁ SLOVA: ANCA – ESKD – infekční komplikace – metaanalýza – plazmaferéza – terapie – vaskulitida

ANCA (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody, protilátka proti cytoplazmě neutrofilů) asociované vaskulitidy (AAV) jsou vzácná, ale závažná systémová autoimunitní onemocnění. Přestože imunosupresivní terapie používaná v současné době zlepšila prognózu AAV, pacienti zůstávají ve vysokém riziku úmrtí, selhání ledvin (terminální stadium selhání ledvin [ESKD]) i těžších infekčních komplikací zejména v prvním roce léčby, kdy jsou infekce také nejčastější příčinou úmrtí nemocných s AAV.

Plazmaferézy (PF) jsou v léčbě AAV využívány od 80. let 20. století. Rychlé odstranění součástí plazmy včetně autoprotilátek může snižovat postižení dané vaskulitidou, ale zároveň zvyšovat riziko komplikací, např. závažných infekcí (odstraněním protilátek, nutností cévního přístupu či využitím derivátů krve). Ve velké randomizované studii PEXIVAS¹ u 704 pacientů s AAV s glomerulární filtrací sniženu na hodnotu < 50 ml/min/1,73 m² a/nebo s krvácením do plic přidání PF ke standardní terapii nesnížilo výskyt sdruženého cílového ukazatele úmrtí nebo ESKD, a indikace k PF u AAV tak byla v posledních letech živě diskutována.

Nyní komentovaná metaanalýza navázala na předchozí metaanalýzu o PF u AAV z roku 2011.² Původní data byla doplněna o nový přehled a novější výsledky randomizovaných studií zkoumajících účinnost PF u AAV nebo pauciimunní, rychle progredující glomerulonefritidy, které měly dobu sledování aspoň 12 měsíců a byly publikovány do července 2020.

Data byla podrobně statisticky zpracována s výpočtem relativního rizika (RR) i absolutního rozdílu rizika pro celkovou mortalitu, ESKD, závažné infekce, relapsy, závažné nežádoucí účinky a kvalitu života. Vzhledem k tomu, že předpokládané vstupní riziko ESKD a závažných infekcí se lišilo podle vstupní koncentrace kreatininu v séru (S-krea), byli pacienti pro výpočet absolutního rozdílu

rizika v těchto případech rozděleni do čtyř odpovídajících skupin (nízké riziko, S-krea ≤ 200 μmol/l; nižší až střední riziko, S-krea > 200–300 μmol/l; střední až vyšší riziko, S-krea > 300–500 μmol/l; vysoké riziko, S-krea > 500 μmol/l nebo vyžadující dialýzu).

Využito bylo celkem devět randomizovaných studií zahrnujících 1 060 účastníků s mediánem sledování tři roky, pro některé studované parametry ale nebyla data ve všech studiích dostupná. V metaanalýze nebyl prokázán vliv PF na celkovou mortalitu v čase 12 měsíců (RR = 0,9; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,64–1,27) ani v dlouhodobějším sledování (RR = 0,93, 95% CI 0,73–1,19), a to ani v podskupinách se S-krea nad vs. pod 500 μmol/l či s krvácením do plic nebo bez krvácení do plic. Naopak PF pravděpodobně snižují výskyt ESKD v čase 12 měsíců (RR = 0,62, 95% CI 0,39–0,98), s hraničním výsledkem v dlouhodobém sledování (RR = 0,79, 95% CI 0,58–1,08). Výsledky se opět nelišily v podskupinách pacientů se S-krea nad vs. pod 500 μmol/l. Absolutní rozdíl (pokles) rizika ESKD při provedení PF v jednotlivých podskupinách podle hodnoty S-krea vzhledem k vyššímu vstupnímu riziku stoupal se stoupajícím S-krea (od 0,08 % ve skupině s nízkým rizikem po 16 % ve skupině s vysokým rizikem). PF ale zároveň zvyšují riziko závažných infekcí v čase 12 měsíců (RR 1,27, 95% CI 1,08–1,49) a zřejmě i v dlouhodobém sledování (RR 1,13, 95% CI 1,03–1,24). Absolutní rozdíl (vzestup) v riziku infekcí v podskupinách podle hodnoty S-krea opět stoupal (od 2,7 % ve skupině s nízkým rizikem po 13,5 % při vysokém riziku). Metaanalýza neprokázala významný vliv PF na jiné studované parametry (např. relapsy, kvalitu života či jiné závažné nežádoucí účinky).

Závěrem autoři shrnují, že PF u AAV nemá vliv na mortalitu, snižuje riziko ESKD v čase 12 měsíců, ale zvyšuje riziko závažných infekcí.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

ANCA asociované vaskulitidy (AAV) zahrnující zejména granulomatózu s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidu jsou vaskulitidy malých cév s variabilním klinickým obrazem, průběhem i závažností, se kterými se setkávají lékaři různých odborností.³ Přes všechna zlepšení a nové možnosti terapie AAV v posledních desetiletích jsou tato onemocnění stále spojena s vyšší mortalitou i morbiditou v porovnání se stejně starou zdravou populací a s vysokým rizikem vzniku ESKD.⁴ Je známo, že zásadní podíl na mortalitě zejména v prvním roce po diagnóze vaskulitidy mají infekční komplikace, v dalších letech jsou to pak nejčastěji kardiovaskulární onemocnění.^{4,5}

Plazmaferézy (PF) se u AAV využívaly dlouhá desetiletí na základě předpokládaného biologického efektu a výsledků menších studií. Randomizovaná studie MEPEX prokázala u pacientů s hodnotou S-krea > 500 $\mu\text{mol/l}$ léčených PF (v porovnání s pacienty léčenými i.v. methylprednisolonem bez PF) po třech měsících vyšší procento pacientů s funkcí ledvin nezávislou na dialýze a snížení rizika ESKD v čase 12 měsíců,⁶ v dlouhodobém sledování již ale příznivý vliv PF nebyl patrný.⁷ Zásadním momentem, proč vyvstalo mnoho otázek nad indikací k PF u AAV, ale bylo, když největší randomizovaná studie PEXIVAS neprokázala vliv přidání PF ke standardní terapii na snížení výskytu sdruženého cílového parametru úmrtí nebo ESKD.¹ Téma pak bylo v literatuře opakovaně diskutováno se zastánci⁸ i odpůrci⁹ provádění PF u AAV. Současná doporučení Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) z roku 2021¹⁰ zaujala celkem strážlivý postoj, kdy PF má být zvážena u pacientů s hodnotou S-krea > 500 $\mu\text{mol/l}$ nebo s rychlým vzestupem hodnoty S-krea a také u pacientů s krvácením do plic a hypoxemií, ale již není paušálně doporučována. Indikována dle KDIGO zůstává PF při současné pozitivitě ANCA a anti-GBM (glomerulární bazální membrána) protilátek.

Komentovaná metaanalýza přinesla do problematiky využití PF u AAV některé zcela nové poznatky a posloužila jako podklad pro doporučení, která jsou formulována a přehledně graficky zpracována ve stejném časopise *British Medical Journal*¹¹ a kromě PF se věnují stejně jako studie PEXIVAS i otázce dávkování kortikosteroidů.

Zásadním novým poznatkem komentované metaanalýzy bylo, že zatímco PF u AAV zřejmě skutečně snižují riziko ESKD, zvyšují zároveň riziko vzniku infekčních komplikací, což pravděpodobně vysvětluje jednak chybějící vliv PF na celkovou mortalitu a jednak to, proč nemusel být prokázán příznivý vliv PF na sdružený cílový parametr „ESKD nebo úmrtí“ ve studii PEXIVAS.

Jako v řadě jiných oblastí medicíny platí i u PF u AAV, že je třeba hledat kompromis mezi možným rizikem a přínosem pro pacienta. Přesná kalkulace absolutního poklesu či vzestupu rizika v jednotlivých podskupinách pak napomáhá rozhodovat se v individuálních případech, optimálně se zapojením poučených pacientů do rozhodování o jejich léčbě.

Samotná volba terapeutického postupu s PF, nebo bez PF by měla vzít v úvahu i dostupnost terapie, předchozí vývoj onemocnění a individuální rizika pacienta. Přestože se tedy zvolený postup může individuálně lišit, dle zmíněných doporučení v *British Medical Journal* je PF spíše doporučena pro pacienty se středním až vyšším a vysokým rizikem (tedy s hodnotou S-krea > 300 $\mu\text{mol/l}$), zatímco u pacientů s nízkým a nižším až středním rizikem doporučena není. Autoři spíše nedoporučují PF také pro pacienty s krvácením do plic bez současného poškození ledvin.

Na otázku „Plazmaferéza v léčbě AAV: ano, či ne?“, kterou jsme si položili v názvu komentáře, lze nejspíše odpovědět: ANO, ALE jen u vybraných podskupin pacientů, po důkladném zvážení poměru přínosu a rizika.

LITERATURA

- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622–631.
- Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;57:566–574.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al; European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488–494.
- Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1036–1043.
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180–2188.
- Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013;84:397–402.
- Kronbichler A, Shin JJ, Wang CS, et al. Plasma exchange in ANCA-associated vasculitis: the pro position. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:227–231.
- Specks U, Fussner LA, Cartin-Ceba R, et al. Plasma exchange for the management of ANCA-associated vasculitis: the con position. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:231–236.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1–S276.
- Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. *BMJ* 2022;376:e064597.