

Nová doporučení EULAR pro léčbu ANCA asociované vaskulitidy

Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al.

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023 Mar 16;ard-2022-223764. doi: 10.1136/ard-2022-223764.

KLÍČOVÁ SLOVA: avacopan – guidelines – mepolizumab – plazmaferézy – rituximab – vaskulitidy

ANCA asociované vaskulitidy (AAV) jsou podskupinou primárních systémových vaskulitid, která zahrnuje granulomatózu s polyangiitidou (GPA), mikroskopickou polyangiitidu (MPA) a eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA).¹ Poslední doporučení Evropské revmatologické společnosti (EULAR) pro léčbu AAV byla uveřejněna v roce 2016;² od té doby bylo publikováno mnoho nových výsledků významných klinických studií. Cílem nyní publikovaných doporučení tak bylo aktualizovat a doplnit předchozí verzi o nové poznatky. Doporučení se věnují stanovení diagnózy i léčbě AAV u dospělých pacientů.

Protože rozdělení na „závažné“ a „nezávažné“ vaskulitidy může být zavádějící a vést k nedostatečně intenzivní léčbě pacientů s „nezávažnou“ formou, doporučení EULAR používají termíny „orgán/život ohrožující manifestace“ (např. glomerulonefritida, krvácení do plic, retroorbitální granulom) a „orgán/život neohrožující manifestace“ (např. episkleritida, myozitida nebo nekavitující plicní noduly).

Definovány byly čtyři všeobecné principy péče o pacienty s AAV:

- Pacientům s AAV by měla být nabídnuta nejlepší péče, která musí být založena na sdíleném rozhodování mezi pacientem a lékařem, při uvážení účinnosti, bezpečnosti a nákladů.
- Pacienti by měli mít přístup k informacím zaměřeným na dopad AAV, jejich prognózu, klíčové varující příznaky a léčbu (včetně jejích komplikací).
- U pacientů s AAV by měl být prováděn pravidelný screening nežádoucích účinků léčby i komorbidit. Pro snížení jejich výskytu doporučujeme profylaxi a rady týkající se životního stylu.
- AAV jsou vzácné, heterogenní a potenciálně orgán/život ohrožující choroby a jako takové vyžadují multidiscipli-

nární péči v centrech s dostatečnou specifickou zkušeností s vaskulitidami nebo s rychlým přístupem k nim.

Dále pak bylo formulováno 17 vlastních doporučení:

- Pozitivní biopsie silně podporuje diagnózu vaskulitidy. Doporučujeme biopsie pro pomoc při stanovení nové diagnózy AAV a pro další hodnocení u pacientů s podezřením na relaps vaskulitidy.
- U pacientů s projevy budícími podezření na diagnózu AAV doporučujeme testování na stanovení jak PR3- (proteináza 3), tak MPO (myeloperoxidáza)-ANCA za použití vysoce kvalitní antigen-specifické eseje jako primární testovací metody.
- Pro indukci remise u pacientů s nově diagnostikovanou nebo relabující GPA nebo MPA s orgán nebo život ohrožující chorobou doporučujeme terapii kombinací kortikosteroidů a buď rituximabu, nebo cyklofosfamid. Rituximab je preferován u relabujícího onemocnění.
- Pro indukci remise u orgán či život neohrožující GPA nebo MPA je doporučena terapie kortikosteroidy a rituximabem. Methotrexát nebo mykofenolát-mofetil mohou být zváženy jako alternativy k rituximabu.
- Jako součást režimů pro indukci remise u GPA nebo MPA doporučujeme terapii perorálními kortikosteroidy v počáteční dávce 50–75 mg prednisonu/den, v závislosti na tělesné hmotnosti. Doporučujeme dále postupnou redukci dávky kortikosteroidů s dosažením dávky 5 mg prednisonu/den do čtyř až pěti měsíců.
- Avacopan v kombinaci s rituximabem nebo cyklofosfamidem může být zvážen v indukční terapii GPA nebo MPA jako součást strategie pro významné snížení expozice kortikosteroidům.
- Plazmaferéza může být zvážena jako součást indukční terapie u GPA nebo MPA pro ty se sérovou koncentrací kreatininu > 300 μmol/l na podkladě aktivní glome-

rulonefritidy. Rutinní užití plazmaferézy pro léčbu alveolárního krvácení u GPA a MPA není doporučeno.

- Pro pacienty s GPA nebo MPA refrakterní na indukční terapii doporučujeme pečlivě znovuzhodnocení stavu a komorbidit a zvážení možností pro další přidanou nebo jinou terapii. Tito pacienti by měli být léčeni v úzké spolupráci s expertními centry nebo by měli být přímo referováni do expertních center.
- Pro udržení remise GPA nebo MPA po indukci remise rituximabem nebo cyklofosfamidem doporučujeme terapii rituximabem. Azathioprin nebo metotrexát mohou být zváženy jako alternativy.
- Doporučujeme, aby udržovací terapie GPA nebo MPA pokračovala 24 až 48 měsíců od navození remise nového onemocnění. Delší trvání terapie by mělo být zváženo u relabujících pacientů nebo u těch se zvýšeným rizikem relapsu, ale v úvahu by měly být vzaty také preference pacienta a rizika pokračující imunosuprese.
- Pro navození remise nově diagnostikované nebo relabující EGPA s orgán nebo život ohrožující manifestací doporučujeme léčbu kombinací vysokodávkovaných kortikosteroidů a cyklofosfamidu. Kombinace vysokodávkovaných kortikosteroidů a rituximabu může být zvážena jako alternativa.
- Pro navození remise nově diagnostikované nebo relabující EGPA bez orgán nebo život ohrožující manifestací doporučujeme léčbu kortikosteroidy.
- Pro navození remise relabující nebo refrakterní EGPA bez orgán nebo život ohrožujících projevů doporučujeme použití mepolizumabu.

- Pro udržení remise EGPA po navození remise orgán nebo život ohrožující choroby by měla být zvážena léčba metotrexátem, azathioprinem, mepolizumabem nebo rituximabem. Pro udržení remise relabující EGPA s orgán nebo život neohrožujícími manifestacemi v době relapsu doporučujeme terapii mepolizumabem.
- Při vedení terapie u pacientů s AAV doporučujeme, aby rozhodování o změnách bylo činěno na podkladě strukturovaného klinického hodnocení stavu spíše než na základě pouhého stanovení ANCA a/nebo počtu CD19⁺ B lymfocytů.
- U pacientů s AAV na terapii rituximabem doporučujeme měření koncentrací imunoglobulinů v séru před každým dalším podáním rituximabu pro odhalení sekundárního imunodeficitu.
- Pro pacienty s AAV, kteří jsou léčeni rituximabem, cyklofosfamidem a/nebo vysokou dávkou kortikosteroidů, doporučujeme co-trimoxazol jako profylaxi proti pneumonii *Pneumocystis jirovecii* i jiným infekcím.

Závěrem autoři shrnují důležité body, kde nám dosud chybějí odpovědi, a navrhuji klíčové otázky a možná témata pro budoucí výzkum u AAV (např. nalezení spolehlivých biomarkerů pro relaps; určení optimální délky trvání léčby kortikosteroidy; studium dlouhodobé prognózy pacientů léčených v indukci avacopanem; nalezení prediktorů dobré odpovědi, remise nebo relapsu apod.).

Přes některé chybějící důkazy byla shoda autorů na jednotlivých doporučeních vysoká a autoři nabádají k implementaci doporučení do klinické praxe.

KOMENTÁŘ

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.;

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

Komentovaná doporučení EULAR jsou po nefrologických KDIGO z roku 2021³ a doporučeních Americké revmatologické společnosti (ACR) z roku 2021⁴ třetími, která se v krátké době po sobě zabývala léčbou ANCA asociovaných vaskulitid (AAV) a byla již také vzájemně porovnávána.⁵ V tomto komentáři se ale zaměříme zejména na text doporučení EULAR. Kromě nových, samostatně stojících, všeobecných principů péče, které mj. zdůrazňují úlohu pacienta při rozhodování o léčbě a důležitost volného přístupu pacientů k dostatečným informacím, odrážejí změny v doporučeních EULAR zejména recentní poznatky ze studií. Jako první se snaží jasněji definovat místo pro avacopan (inhibitor receptoru pro C5a složku komplementu), který byl úspěšně využit v léčbě AAV místo kortikosteroidů.⁶ Samostatně a nově jsou (oproti roku 2016)² také formulována doporučení pro EGPA, včetně možného využití mepolizumabu, monoklonální protilátky proti IL-5, opět s pozitivními daty ze studií u této vaskulitidy.⁷

Přes určité podobnosti, dané objektivními výsledky klinických studií, jsou doporučení EULAR (i na základě nejnovějších poznatků) asi nejvíce ze všech nakloněna rituximabu. Rituximab-

stavějí na první místo v indukční léčbě orgán/život neohrožující vaskulitidy i v léčbě udržovací (i když vždy jmenují také jiné možnosti) a (stejně jako KDIGO)³ uvádějí rituximab jako alternativu k cyklofosfamidu v indukční léčbě orgán/život ohrožující vaskulitidy. Otázkou je, jak tato doporučení ovlivní naši každodenní praxi – zatímco asi není ani možné, ani nezbytné všechny naše pacienty okamžitě převést na terapii rituximabem, je jisté vhodné naše stávající terapeutické postupy aktualizovat. Autoři tohoto komentáře se domnívají, že rituximab by měl být asi přece jen více než dnes nabízen jako první léčebná možnost zejména u vybraných podskupin pacientů (např. mladších, nebo naopak starších, fragilních pacientů či u pacientů s vysokým rizikem relapsu) a u těchto pacientů také využít i jako první volba v léčbě udržovací, i když náklady na léčbu nelze samozřejmě opomenout. Terapie relabující vaskulitidy se již dnes o rituximab často opírá a změna u této podskupiny tak nebude příliš výrazná.

Úprava v doporučeních EULAR se týká také plazmaferézy, která může být u pacientů s AAV stále indikována v kontextu rychle progredující glomerulonefritidy, hranice pro zvážení

zahájení byla dokonce posunuta již směrem k hodnotě kreatininu 300 $\mu\text{mol/l}$ (v souladu s doporučením, které doprovázelo metaanalýzu studií o plazmaferézách u AAV),⁸ ale plazmaferéza již není obecně doporučována u pacientů s krvácením do plic.

Kromě otázek léčby se všeobecné principy i některá vlastní doporučení věnují také aktivnímu vyhledávání komplikací a nežádoucích účinků terapie, stejně jako možnostem předcházení jejich vzniku. Je třeba myslet na to, že léčba AAC by měla být upravována na základě komplexního klinického posouzení stavu, a ne např. pouze podle změny koncentrace ANCA protilátek bez klinického či jiného laboratorního korelátu aktivity onemocnění – tento bod byl již v předchozí verzi doporučení,² ale možná není vždy striktně dodržován.

Jak autoři doporučení sami v diskusi zdůrazňují, vzhledem k složitosti a variabilitě onemocnění a jeho projevu platí, že jednotný přístup není možné použít úplně u všech a terapii je třeba přizpůsobovat charakteristikám pacienta, jeho komorbiditám, preferenci, vlastnostem léčiva, ale i dostupnosti léčby. U některých podskupin pacientů (např. závažné postižení ledvin, postižení orbit, MPO-ANCA asociovaný intersticiální plicní proces, postižení centrálního nervového systému apod.) může být nutná specifická farmakologická i nefarmakologická intervence či podpůrná terapie, kterým se ale doporučení (zejména pro nedostatek konkrétních dat) blíže nevěnují, stejně jako např. otázce těhotenství. Přesto lze doufat, že nová doporučení a jejich využití v klinické praxi dále vylepší dlouhodobou prognózu pacientů s AAV i jejich kvalitu života.

LITERATURA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
2. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–1594.
3. 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: S1–S276.
4. <https://www.vasculitisfoundation.org/2021-acr-vf-gpa-mpa-egpa-guidelines/>
5. Moura MC, Gauckler P, Anders HJ, et al; ERA Immunonephrology Working Group (IWG). Management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 Guidelines/Recommendations. *Nephrol Dial Transplant* 2023 May 10:gfado90. doi: 10.1093/ndt/gfado90. Online ahead of print.
6. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384:599–609.
7. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–1932.
8. 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:eo64597.