

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta



**ANCA-asociované vaskulitidy – prognostické
faktory a současné diagnostické a léčebné možnosti**

Habilitační práce

MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.

Praha 2023

Obsah

Poděkování	2
Seznam použitých zkratk	3
1. Úvod	5
2. Cíle práce	6
3. Vaskulitidy – úvod a definice	7
3.1 Názvosloví a přehled jednotlivých vaskulitid	8
4 ANCA-asociované vaskulitidy – základní charakteristika	12
4.1 Historický vývoj poznatků o ANCA-asociovaných vaskulitidách	14
4.2 Možnosti klasifikace ANCA-asociovaných vaskulitid	17
5 Etiopatogeneze ANCA-asociovaných vaskulitid	22
5.1 Etiologické faktory u ANCA-asociovaných vaskulitid	22
5.2 Mechanismy patogeneze ANCA-asociované vaskulitidy	24
6 Diagnostika ANCA-asociovaných vaskulitid	28
6.1 Typické příznaky a klinický obraz ANCA-asociovaných vaskulitid	28
6.2 Stanovení ANCA protilátek	30
6.3 Další pomocné vyšetřovací metody	32
6.4 Biopsie v diagnostice ANCA-asociovaných vaskulitid	33
6.5 Nové potenciální biomarkery u ANCA-asociovaných vaskulitid	35
6.6 Skórovací systémy užívané při sledování pacientů s ANCA-asociovanými vaskulitidami	36
7 Léčba ANCA-asociovaných vaskulitid	38
7.1 Prognóza ANCA-asociovaných vaskulitid a prognostické faktory	38
7.2 Základní principy léčby ANCA-asociovaných vaskulitid	40
7.3 Nejčastěji používaná léčiva u ANCA-asociovaných vaskulitid	41
7.4 Stručný vývoj poznatků o léčbě ANCA-asociovaných vaskulitid	43
7.5 Současná doporučení pro léčbu ANCA-asociovaných vaskulitid	51
8 Seznam použité literatury	53
9 Komentář k publikacím zařazeným do habilitační práce	60
9.1 Komentář k publikaci 1: Dlouhodobé výsledky u závažného alveolárního krvácení při ANCA-asociované vaskulitidě: retrospektivní kohortová studie	61
9.2 Komentář k publikaci 2: Opakovaná protokolární renální biopsie u ANCA-asociované renální vaskulitidy	63
9.3 Komentář k publikaci 3: Charakteristika a prognóza granulomatózy s polyangiitidou (Wegenerovy) a mikroskopické polyangiitidy vyžadující náhradu funkce ledvin: Výsledky z Registru ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association)	65
9.4 Komentář k publikaci 4: Dlouhodobé výstupy pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou léčených plazmaferézou: retrospektivní studie z jednoho centra	67
9.5 Další publikace autorky k tématu ANCA-asociované vaskulitidy, které nejsou součástí habilitační práce	70
10 Shrnutí a závěr	74
Přílohy	75

Poděkování

Ráda bych poděkovala zejména prof. MUDr. Vladimíru Tesařovi, DrSc., MBA, přednostovi Kliniky nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze, za cenné odborné rady i dlouhodobou podporu a poskytnutou možnost systematicky se věnovat problematice ANCA-asociovaných vaskulitid.

Děkuji také všem svým současným i bývalým kolegům z Kliniky nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze, oběma svým primářkám, spolupracovníkům z Ústavu imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze i z kolektivu imunologické laboratoře Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze a nefropatologickému týmu z Pracoviště klinické a transplantační patologie, IKEM, Praha.

Dále bych chtěla poděkovat všem spoluautorům svých publikací z českých i zahraničních pracovišť, bez jejichž přispění by práce nemohly vzniknout. Zvláštní díky patří as. MUDr. Vladimíře Bednářové, CSc., za její každodenní pomoc a lidský přístup a as. MUDr. Heleně Posové, CSc., která mě provedla postgraduálním studiem a zůstala oporou i v letech následujících.

V neposlední řadě bych pak ráda vyjádřila vděk celé své rodině.

Seznam použitých zkratk

AAV	ANCA-asociované vaskulitidy
ACR	American College of Rheumatology; americká revmatologická společnost
ANCA neutrofilů	AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies; protilátky proti cytoplasmě neutrofilů
AZA	azathioprin
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score; Birminghamské skóre aktivity vaskulitidy
C	složky komplementu
C5aR	receptor pro složku komplementu C5a
c-ANCA	ANCA s cytoplazmatickým typem fluorescence
CD	cluster of differentiation; povrchové znaky (lymfocytů)
CDA	Combined Damage Assessment Index; kombinovaný index hodnocení poškození
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference; konsenzus o názvosloví vaskulitid z konference v Chapel Hill
CI	confidence interval; konfidenční interval
CLIA	ChemiLuminescence Immuno Assay; chemiluminiscenční imunoanalýza
CNS	centrální nervový systém
CRP	C-reaktivní protein
CSS	Churg-Strauss syndrome; syndrom Churga a Strausové
CT	computed tomography; výpočetní tomografie
CYC	cyklofosamid
DCVAS	The Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis; diagnostická a klasifikační kritéria pro vaskulitidy
DEI	disease extent index; index rozsahu onemocnění
EGPA	eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay; enzymová imunoanalýza
EMA	European Medicines Agency; Evropská agentura pro léčivé přípravky
ERA(-EDTA)	European Renal Association(-European Dialysis and Transplant Association); evropská nefrologická společnost
ERN	European Reference Network; Evropská referenční síť
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology; evropská revmatologická společnost
EUVAS	European Vasculitis Society; Evropská vaskulitická společnost
FDA	(U.S.) Food and Drug Administration; (Americký) Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
GBM	glomerulární bazální membrána
GPA	granulomatóza s polyangiitidou
GTI	glucocorticoid toxicity index; index toxicity kortikosteroidů
GWAS	genome-wide association study; celogenomová asociační studie
HLA	human leukocyte antigen; lidský leukocytární antigen
HMGB1	high-mobility group box 1 (jaderný protein)
HR	hazard ratio; poměr rizik
HRCT	High-Resolution Computed Tomography; výpočetní tomografie s vysokým rozlišením
Ig (G, A, M)	imunoglobulin (třídy G, A, M)
IL	interleukin
KS	kortikosteroidy

LAMP2	s lysozomy asociovaný membránový protein 2
MMPs	matrix metalloproteinases; matrixové metaloproteinázy
MPO	myeloperoxidáza
MPA	mikroskopická polyangiitida
MR	magnetická rezonance
NETs	neutrophil extracellular traps; neutrofilní extracelulární pasti
ORL	otorhinolaryngologie
p-ANCA	ANCA s perinukleárním typem fluorescence
PR3	proteináza 3
PRO	patient reported outcome; pacienty reportovaný výsledek
RITA	Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases; vzácné imunodeficience, autoinflamatorní a autoimunitní onemocnění
ROS	reactive oxygen species; reaktivní formy kyslíku
RRT	renal replacement therapy; náhrada funkce ledvin
RTG	rentgen, rentgenový(é)
RTX	rituximab
s(CD163)	solubilní (CD163)
S(-kreatinin)	sérový (kreatinin)
SLE	systémový lupus erythematoses
T _{EM}	effector memory T lymphocytes; efektorové paměťové T lymfocyty
Th	T helper (lymphocytes); pomocné T (lymfocyty)
Treg	regulatory T lymphocytes; regulační T lymfocyty
VDI	vasculitis damage index; index poškození vaskulitidou
WG	Wegenerova granulomatóza

1. Úvod

ANCA (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů) - asociované vaskulitidy jsou vzácná, ale závažná až život ohrožující systémová autoimunitní onemocnění, z nichž nejznámější je granulomatóza s polyangiitidou (dříve nazývaná Wegenerova granulomatóza). Neléčená systémová vaskulitida bývala ještě v polovině 20. století spojena s vysokou mortalitou, jeden rok přežívalo jen asi 10-20 % pacientů. Po zavedení kombinované imunosupresivní terapie do běžné praxe se prognóza obrátila a jeden rok dnes přežívá přes 90 % pacientů, ale proti stejně staré zdravé populaci je úmrtnost stále zvýšena. Navíc má onemocnění i po dosažení zklidnění (remise) sklon k častým návratům aktivity (relapsům), léčba musí být dlouhodobá a sledování doživotní. Pacienti s tímto onemocněním mají sníženou kvalitu života a často trpí trvalými následky, které vznikají jednak na podkladě vlastního onemocnění, jednak jako komplikace podané terapie.

V posledních letech se v oblasti ANCA-asociovaných vaskulitid podařilo učinit mnoho pokroků v pochopení patogeneze onemocnění, zlepšit možnosti diagnostiky onemocnění i optimalizovat terapeutické postupy. Velkým průlomem bylo především zavedení biologické terapie, která radikálně změnila pohled na léčbu (dnes už nejen) relabující ANCA-asociované vaskulitidy a lze doufat, že tyto nedávné změny dále zlepší prognózu onemocnění.

ANCA-asociované vaskulitidy jsou jedním z hlavních oblastí zájmů mého pracoviště, které je také členem Evropské referenční sítě ERN-RITA, věnující se mj. právě problematice vaskulitid. Sama se tématem ANCA-asociovaných vaskulitid dlouhodobě zabývám, jsem členkou European Vasculitis Society (Evropské vaskulitické společnosti, EUVAS) a podílím se na sledování prognózy nemocných s touto nemocí nejen na našem pracovišti, ale i v rámci výzkumných mezinárodních projektů. Měla jsem možnost navštívit jedno z nejvýznamnějších center věnujících se ANCA-asociovaným vaskulitidám v Cambridge ve Velké Británii a dlouhodobě s ním spolupracovat.

Na základě těchto zkušeností nyní předkládám komentovaný soubor vybraných publikací, na nichž jsem se podílela a jež rozvinuly naše poznatky o závažných projevech onemocnění, diagnostických postupech i léčebných možnostech. Při sepsání této práce jsem čerpala ze svých dříve publikovaných přehledů i originálních sdělení, které jsem doplnila o aktuální poznatky. V práci bude nejprve uveden krátký obecný přehled vaskulitid, dále bude pozornost zaměřena na ANCA-asociované vaskulitidy, jejich základní charakteristiku, diagnostiku i současnou léčbu a následně bude uveden vlastní přehled komentovaných prací.

2. Cíle práce

Cílem této habilitační práce bylo:

- a) uvést základní přehled vaskulitid;
- b) zaměřit se na ANCA-asociované vaskulitidy, představit jejich základní charakteristiky a klasifikaci;
- c) shrnout dnešní poznatky o etiopatogenezi ANCA-asociovaných vaskulitid;
- d) popsat možnosti diagnostiky ANCA-asociovaných vaskulitid;
- e) zhodnotit prognózu onemocnění a známé prognostické faktory;
- f) vytvořit přehled současných terapeutických možností ANCA-asociovaných vaskulitid;
- g) v komentářích shrnout obsah a přínos vlastních publikací k tématu ANCA-asociované vaskulitidy.

Specifické cíle komentovaných prací, které jsou součástí této habilitační práce:

- a) s využitím dat ze dvou velkých evropských center (v Cambridge ve Velké Británii a v Praze v České republice) popsat základní charakteristiky pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou a závažnou alveolární hemoragií a zhodnotit prognózu těchto pacientů;
- b) zhodnotit význam a přínos opakované (protokolární) renální biopsie u souboru pacientů s ANCA-asociovanou renální vaskulitidou;
- c) na základě dat z evropského registru dialyzovaných a transplantovaných pacientů (ERA-EDTA Registry) popsat incidenci, charakteristiky a přežití u pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou vyžadujících náhradu funkce ledvin;
- d) z dat retrospektivní studie z jednoho centra posoudit charakteristiky a prognózu pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou léčených plazmaferézou.

3. Vaskulitidy – úvod a definice

Vaskulitidy zahrnují heterogenní skupinu onemocnění, která se liší svou etiopatogenezí, klinickým obrazem, diagnostickým postupem, závažností, prognózou i léčbou. Společným charakteristickým znakem vaskulitid je zánětlivé poškození cévní stěny, jež může vést až k úplné destrukci těchto cév a poruše perfuse jimi zásobených tkání (*Jennette JC et al., 1994; Jennette JC et al., 2013*). Jsou to obecně vzácná onemocnění vyskytující se více v dospělém věku, i když některá z nich jsou naopak častější u dětí.

Pokud je objasněna etiologie vaskulitid, mluví se o vaskulitidách sekundárních. U většiny vaskulitid není ale přesná příčina dosud známá (pak se jedná o tzv. primární, idiopatické vaskulitidy). Předpokládá se u nich vliv genetické predispozice v kombinaci se (spouštěcími) faktory zevního prostředí (např. infekcemi). Při vzniku a dalším rozvoji projevů vaskulitid se uplatňují různé imunopatogenní mechanismy, v různé míře se podílí jak složky humorální, tak buněčné imunity; dle typu vaskulitidy dochází k tvorbě imunokomplexů, autoprotilátek či granulomů. (*Češka R et al., 2020; Klener P et al., 2011; Langford CA et Fauci AS, 2022*)

Vaskulitidy mohou postihovat jen limitovanou oblast (např. jen ORL orgány) nebo jediný orgán v těle, ale většinou je poškození systémové a projevy multiorgánové. Závažnost onemocnění je také různá, od nezávažných případů po akutní, bezprostředně život či funkci orgánu ohrožující stavy. A přestože „nezávažné“ vaskulitidy neohroží nemocného přímo na životě, mohou výrazně snižovat kvalitu jeho života či se opakovaně vracet, čímž se stávají závažnými ve smyslu potřeby agresivnější terapie. Některé vaskulitidy mohou i spontánně regresovat (typicky po odstranění vyvolávajícího faktoru u vaskulitid sekundárních), ale ve většině případů je nezbytné rychlé zahájení příslušné (nejčastěji imunosupresivní) terapie. Platí, že včasné stanovení správné diagnózy a následné časné zahájení terapie (ještě před vznikem chronických, nevratných následků poškození vaskulitidou) je pro prognózu pacienta a jeho následný osud zcela zásadní. (*Hrušková Z et Tesař V, 2022a; Yates M et al., 2016; Hellmich B et al., 2023*)

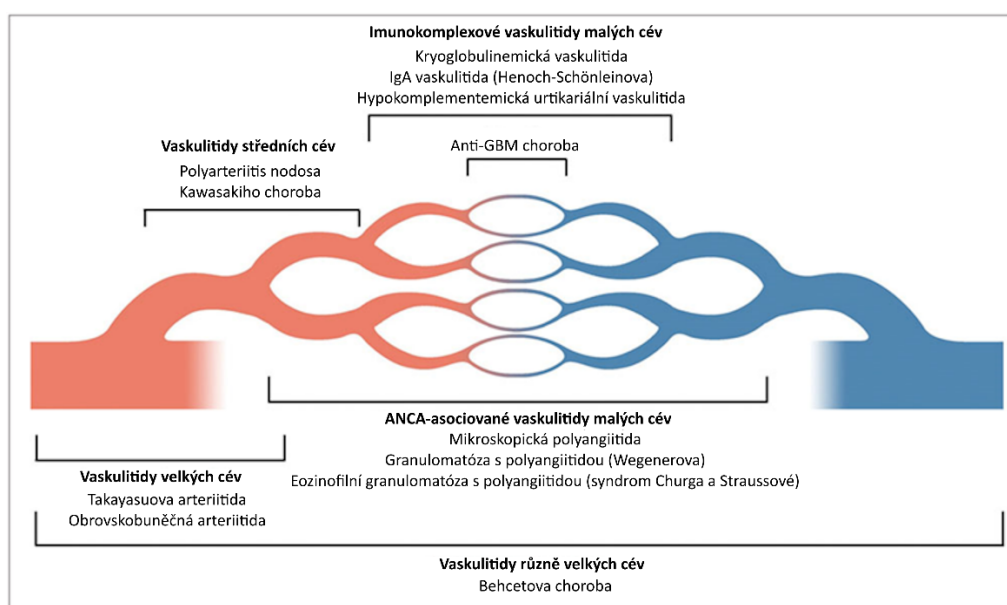
Příznaky vaskulitid jsou buď nespecifické, způsobené celkovou systémovou reakcí organismu na zánět (např. únava, pocit vyčerpání, subfebrilie až febrilie, zvýšené pocení, bolesti svalů – myalgie a kloubů – artralgie, váhový úbytek), nebo orgánově specifické, způsobené lokálním zánětem a/nebo poruchou cévního zásobení dané oblasti. Většina systémových vaskulitid je doprovázena zvýšením zánětlivých ukazatelů (CRP, sedimentace erytrocytů) při laboratorním vyšetření krve. (*Hrušková Z et Tesař V, 2017*)

Diagnostika vaskulitid bývá složitá spíše pro jejich vzácnost a nespecifický klinický obraz. I když se obecné povědomí o vaskulitidách v posledních letech nepochybně zlepšilo, diagnostické zpoždění v řádu týdnů i měsíců stále není výjimkou. Je vhodné na tato onemocnění pomýšlet zejména v případech neobjasněných systémových příznaků a projevů s postižením více orgánů a (na antibiotika nereagující) elevací zánětlivých parametrů. Diferenciálně diagnosticky zvažujeme zejména infekce, jiná systémová autoimunitní a nádorová onemocnění. (Hrušková Z et Tesař V, 2017; Hrušková Z et Tesař V, 2022a)

V terapii vaskulitid se dodnes nejvíce uplatňují kortikosteroidy, někdy stav vyžaduje kombinovanou imunopresivní léčbu (používá se zejména cyklofosamid, methotrexát, azathioprin) a stále častěji se v léčbě využívá i biologická terapie. Terapii je vždy nutno individuálně přizpůsobit nejen charakteru a závažnosti onemocnění, ale i celkovému stavu jedince s vaskulitidou, jeho komorbiditám, věku či preferenci. (Yates M et al., 2016; KDIGO 2021; Hellmich B et al., 2023)

3.1 Názvosloví a přehled jednotlivých vaskulitid

Pro celkové členění systému vaskulitid se nejvíce využívá dělení dle konsenzu o názvosloví vaskulitid z konference v Chapel Hill (CHCC – Chapel Hill Consensus Conference (Jennette JC et al., 2013)), které vaskulitidy třídí na základě velikosti a typu postižených cév (viz Obr. 3.1 a Tab. 3.1) na vaskulitidy velkých, středních a malých cév.



Obr. 3.1 Přehled vaskulitid dle konsenzu o názvosloví vaskulitid z konference v Chapel Hill z roku 2012 (podle Jennette JC et al., 2013; převzato a přeloženo z Hur JH et al., 2017 podle pravidel <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Vaskulitidy velkých cév postihují častěji než ostatní vaskulitidy velké cévy, tj. aortu a její hlavní větve a příslušné vény, postižení dalších větví těchto cév i menších cév ale není vyloučeno. Řadí se mezi ně Takayasuova arteriitida a obrovskobuněčná arteriitida (jinak nazývaná také temporální nebo Hortonova arteriitida). Obě tyto vaskulitidy postihují častěji ženy, v biopsii jsou doprovázeny obrazem granulomatózní arteriitidy a liší se zejména věkem v době diagnózy, který je ≤ 60 let u Takayasuovy choroby, resp. ≥ 50 let u obrovskobuněčné arteriitidy (Grayson PC et al., 2022b; Ponte C et al., 2022). Kromě nespecifických, celkových, tzv. chřipkovitých příznaků, se mohou vyskytnout např. bolesti hlavy, náhlá porucha visu, chybějící pulsace, klaudikační obtíže aj. (Jennette JC et al., 2013; Hrušková Z et Tesař V, 2017)

Velikost postižených cév	CHCC názvosloví z roku 2012
Velké	obrovskobuněčná arteriitida
	Takayasuova arteriitida
Střední	polyarteriitis nodosa
	Kawasakiho choroba
Malé	<i>ANCA asociované vaskulitidy:</i>
	granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova)
	eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (syndrom Churga a Straussové)
	mikroskopická polyangiitida
	<i>Imunokomplexové vaskulitidy:</i>
anti-GBM choroba	
kryoglobulinemická vaskulitida	
IgA vaskulitida (Henoch-Schönleinova)	
hypokomplementemická urtikariální vaskulitida (anti-C1q vaskulitida)	

Tab. 3.1 Názvosloví vaskulitid podle konsenzu o názvosloví vaskulitid z konference v Chapel Hill (CHCC) z roku 2012 (upraveno podle Jennette JC et al., 2013 a Hrušková Z et Tesař V, 2013)

Vaskulitidy středních cév postihují převážně střední arterie, definované jako viscerální arterie a jejich větve. Onemocnění je často komplikováno zánětlivými (mikro)aneuryzmaty a stenózami. U dospělých je zástupcem této skupiny polyarteriitis nodosa, nekrotizující

arteriitida středních a malých cév, která se vyskytuje zejména v 5.-6. dekádě a je častější u mužů. Možné projevy zahrnují známky postižení kůže, periferního nervového systému či gastrointestinálního traktu. Dříve se u polyarteriitis nodosa pomýšlelo hlavně na infekci virem hepatitidy B, ale dnes se u nás častěji setkáváme s tzv. idiopatickou formou bez známé etiologie. (*Jennette JC et al., 2013; Hrušková Z et Tesař V, 2017*)

Druhou vaskulitidou středních cév je Kawasakiho choroba, arteriitida postihující zejména svalové arterie střední velikosti, s možným závažným postižením koronárního řečiště. Typicky bývají postiženy děti předškolního a mladšího školního věku. V klinickém obrazu dominuje horečka, únava a známky mukokutánního postižení (*Jennette JC et al., 2013; Hrušková Z et Tesař V, 2017*). V nedávně době vzbudily pozornost případy Kawasakiho nemoci a Kawasaki-like syndromu v souvislosti s infekcí koronavirem SARS-CoV-2 (*Dufort EM et al., 2020*).

Vaskulitidy malých cév postihují převážně malé intraparenchymové arterie, arterioly, kapiláry a venuly. Je možno je dále rozdělit na ANCA-asociované vaskulitidy, kterým budou věnovány všechny následující kapitoly v této práci, a imunokomplexové vaskulitidy. Imunokomplexové vaskulitidy malých cév jsou spojeny se středně až velmi významnou přítomností imunodepozit v cévní stěně. Často se projevují glomerulonefritidou, ale postižení arterií bývá ve srovnání s ANCA-asociovanou vaskulitidou výrazně méně časté. Mezi imunokomplexové vaskulitidy patří dle revidované verze názvosloví vaskulitid čtyři onemocnění (*Jennette JC et al., 2013; Hrušková Z et Tesař V, 2017*):

- Anti-GBM choroba (dříve také Goodpastureova choroba) je závažná nemoc charakterizovaná přítomností protilátek proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM) s antigenem na molekule kolagenu IV, postihující výhradně ledviny a/nebo plíce a vyskytující se zejména u mladých mužů ve věku 20-30 let a pak u obou pohlaví ve věku kolem 60-70 let.
- Kryoglobulinemická vaskulitida je nemoc spíše středního až staršího věku, obvykle spojena s nespecifickými celkovými příznaky a dále postižením kůže, ledvin a periferního nervového systému. V patofyziologii se uplatňují kryoglobuliny, tedy imunoglobuliny, které precipitují při vystavení teplotám pod 37 st. C a po zahřátí se znovu rozpouští a mohou být mono- i polyklonální.
- IgA vaskulitida (dříve nazývána Henoch-Schönleinova purpura) je nejčastější vaskulitidou u dětí (více chlapců) do 10 let věku. V dospělosti je vzácnější, ale průběh onemocnění bývá závažnější a prognóza horší. Nemoc je charakterizována

výsevem purpury, kolikovitými bolestmi břicha, artralgiemi a mesangioproliferativní glomerulonefritidou. Ve stěně cév lze prokázat imunitní komplexy obsahující IgA.

- Hypokomplementemická urtikariální vaskulitida (anti-C1q vaskulitida) je charakterizována postižením kůže, malých cév a nízkou hladinou komplementu. Běžná je glomerulonefritida, artritida nebo oční zánět. Laboratorně bývají také prokazatelné protilátky proti C1q složce komplementu.

Mimo základní kategorie vaskulitid (tedy vaskulitidy velkých, středních a malých cév) bylo názvosloví z roku 2012 doplněno ještě o další skupiny, které jsou přehledně uvedeny v Tab. 3.2 (Jennette JC et al., 2013; Hrušková Z et Tesař V, 2013).

Skupina vaskulitid	Charakteristika	Příklad onemocnění
Vaskulitidy postihující různě velké cévy	Mohou postihovat cévy všech velikostí, bez jednoznačné převahy některého typu	Behçetova choroba
		Coganův syndrom
Vaskulitidy jediného orgánu	Vaskulitidy postihující jediný orgán, nemající žádné známky systémového zánětu	Kožní leukocytoklastická angiitida
		Primární CNS vaskulitida
		Izolovaná aortitida
Sekundární vaskulitidy	Vaskulitidy asociované se systémovým onemocněním	Revmatoidní vaskulitida
		Vaskulitida při SLE
		Vaskulitida při sarkoidóze
	Vaskulitidy asociované s pravděpodobnou etiologií	Léky indukovaná vaskulitida
		S hepatitidou B asociovaná vaskulitida
		S hepatitidou C asociovaná kryoglobulinemická vaskulitida
		S malignitou asociovaná vaskulitida

Tab. 3.2 Jiné a sekundární vaskulitidy dle konsenzu o názvosloví vaskulitid z konference v Chapel Hill (CHCC) z roku 2012 (upraveno podle Jennette JC et al., 2013)

4 ANCA-asociované vaskulitidy – základní charakteristika

ANCA-asociované vaskulitidy (AAV) jsou nekrotizující vaskulitidy převážně malých cév (arteriol, kapilár, venul) bez (nebo jen s malým množstvím) imunodepozit, asociované s přítomností protilátek ANCA (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies = protilátky proti cytoplazmě neutrofilů). Do skupiny ANCA-asociovaných vaskulitid (AAV) se řadí tři onemocnění, jejichž přesné definice podle konsenzu o názvosloví vaskulitid z Chapel Hill z roku 2012 jsou uvedeny v Tab. 4.1 (Jennette JC et al., 2013, Hrušková Z et Tesař V, 2017).

Jsou to:

- granulomatóza s polyangiitidou (GPA, dříve známá pod názvem Wegenerova granulomatóza);
- mikroskopická polyangiitida (MPA);
- eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA, dříve syndrom Churga a Straussové).

Název onemocnění	Definice podle CHCC 2012
<i>Mikroskopická polyangiitida (MPA)</i>	Nekrotizující vaskulitida s malým množstvím nebo bez imunitních depozit, postihující zejména malé cévy (tj. kapiláry, venuly, nebo arterioly). Může být přítomna nekrotizující arteriitida malých a středních cév. Nekrotizující glomerulonefritida je velmi častá. Často se vyskytuje plicní kapilaritida. Granulomatózní zánět chybí.
<i>Granulomatóza s polyangiitidou (GPA)</i>	Nekrotizující granulomatózní zánět, obvykle postihující horní a dolní dýchací trakt, a nekrotizující vaskulitida postihující především malé až střední cévy (např. kapiláry, venuly, arterioly, arterie nebo žíly). Nekrotizující glomerulonefritida je častá.
<i>Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)</i>	Nekrotizující granulomatózní zánět bohatý na eozinofily, často postihující dýchací trakt, a nekrotizující vaskulitida postihující především malé až střední cévy a asociovaná s astmatem a eozinofilií. ANCA jsou častější, pokud je přítomna glomerulonefritida.

Tab. 4.1 Definice AAV podle konsenzu o názvosloví vaskulitid z konference v Chapel Hill z 2012 (CHCC, upraveno podle Jennette JC et al., 2013 a Hrušková Z et Tesař V, 2017)

AAV jsou vzácné, roční incidence všech forem AAV dohromady v Evropě činí přibližně 10–20 případů na milion obyvatel. V některých studiích byly popsány sezónní výkyvy

v incidenci onemocnění (zejména u GPA), jiné práce to však jednoznačně nepotvrdily. Existují ale nepochybné rozdíly v geografické distribuci jednotlivých typů AAV s vyšším zastoupením GPA v severní Evropě a MPA v jižní Evropě (*de Lind van Wijngaarden et al., 2008*). Onemocnění je častější u bělošské populace a nejčastěji bývá diagnostikováno v 5. až 7. dekádě, ale vyskytnout se může v kterémkoli věku. Zastoupení mužů a žen je téměř vyrovnané, s nepatrnou převahou mužského pohlaví. (*Yates M et Watts R, 2017*)

ANCA-asociované vaskulitidy mohou zasáhnout téměř každý orgán v lidském těle, ale nejčastější bývá postižení horního dýchacího traktu, plic a ledvin. Vyskytnout se může bezprostředně život ohrožující pulmo-renální syndrom s krvácením do plic a rychle progredující glomerulonefritidou, závažná může být ztráta zraku či sluchu nebo granulomatózní meningitida. V úvodu bývají často přítomny nespecifické příznaky (únava, bolesti kloubů, bolesti svalů, nechutenství, hubnutí). Další typické projevy zahrnují např. chronickou krustózní rhinitidu, chronickou sinusitidu, recidivující (mes)otitidy, (epi)skleritidu, fixní infiltráty na plicích (nereagující na antibiotika), polyneuropatii či purpuru (*Berden A et al., 2012; Geetha D et Jefferson JA, 2020*).

Jak vyplývá již ze samotného názvu onemocnění, ANCA-asociované vaskulitidy jsou ve většině (90-95 %) případů spojena s přítomností tzv. ANCA protilátek (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, protilátek proti cytoplazmě neutrofilů). Jedná se o cirkulující protilátky v periferní krvi proti různým cílovým antigenům granul polymorfonukleárních leukocytů či lysozomů monocytů. Protilátky mohou být namířeny proti proteináze 3 (PR3-ANCA), pak v imunofluorescenci obvykle vykazují cytoplasmatický typ fluorescence (c-ANCA), nebo je cílovým antigenem myeloperoxidáza (MPO-ANCA) a typ imunofluorescence je pak perinukleární (p-ANCA). Zatímco PR3-/c-ANCA protilátky jsou častější u granulomatózy s polyangiitidou, MPO-/p-ANCA protilátky jsou naopak více nalézány u mikroskopické polyangiitidy a také u eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou, která ale bývá až v 50 % ANCA negativní. ANCA protilátky se zřejmě přímo účastní patogeneze AAV. V klinické praxi je stanovení ANCA běžně využíváno pro potvrzení diagnózy AAV a přes některá sporná data je sledování hladin ANCA hojně využíváno i při monitoraci klinického stavu pacienta, predikci relapsu a hodnocení aktivity onemocnění. (*Tesař V et al., 2015; Hrušková Z et Tesař V, 2017; Jennette JC et Falk RJ, 1997; Kallenberg CG et al., 2006; Hrušková Z, 2009*)

4.1 Historický vývoj poznatků o ANCA-asociovaných vaskulitidách

Cílem této podkapitoly je shrnout historický vývoj našich poznatků o onemocněních, která dnes shrnujeme pod název ANCA-asociované vaskulitidy. Za základní milníky v historii poznávání AAV lze považovat následující roky (*upraveno podle Ball GV et al., 2010*):

- 1936 První popis „Wegenerovy“ granulomatózy: Na počátku 20. století nebyly vaskulitidy známé ani odborné lékařské veřejnosti, popsána byla pouze „klasická“ polyarteriitis nodosa. Popis prvního pacienta s onemocněním později pojmenovaném „Wegenerova“ granulomatóza je přiznáván skotskému otorhinolaryngologovi Peteru McBrideovi (1897). Ještě o 3 roky dříve však zemřel s příznaky velmi pravděpodobné „Wegenerovy“ granulomatózy, které detailně popisuje ve svém deníku i osobní korespondenci, slavný fyzik Heinrich Hertz. V roce 1931 se pak na základě pitevnických nálezů o „hraniční formě polyarteriitis nodosa“ ve své doktorské práci zmínil Heinz Klinger, pracující pod vedením významného patologa Roberta Rössleho, ale oboru se dále nevěnoval. Tak bylo onemocnění nakonec pojmenováno až po dalším německém patologovi Friedrichu Wegenerovi, který své první poznatky o tomto onemocnění uveřejnil v letech 1936-1939 (*Mercado U, 1994*). Příčina ani léčba onemocnění nebyla v té době známa, předpokládalo se, že se jedná o alergickou reakci na infekci, nicméně bylo známo, že prognóza onemocnění je velmi špatná – 2 roky přežívalo jen 10 % pacientů.
- 1951 Syndrom „Churga a Strausové“ a mikroskopická polyarteriitida: Američtí patologové evropského původu Jacob Churg a Lotte Straussová navázali ve své práci na předchozí zmínky o pacientech s výskytem astmatu a periarteriitidy a popsali jako první triádu astma + periarteriitida + eozinofilie, doprovázenou výskytem granulomů, které onemocnění jednoznačně odlišily od klasické polyarteriitis nodosa a Churg a Straussová tak definovali klíčové znaky onemocnění následně po nich pojmenovaném. Přibližně ve stejné době je popsána také „mikroskopická forma polyarteriitis nodosa“, kterou Davson a Wainwright nazývají „mikroskopickou polyarteriitidou“.
- 1954 Účinnost léčby kortikosteroidy: Název Wegenerova granulomatóza (WG) včetně detailního popisu onemocnění ve svém sdělení použili Godman a Churg. Ve stejném roce byla publikována práce referující kromě pitevnických nálezů i o pacientovi s WG přežívajícím na terapii kortizonem nebo adrenokortikotropním hormonem 19 měsíců. Autoři zmiňují tři hlavní charakteristiky onemocnění, které v zásadě platí dodnes, tj. nekrotizující granulomatózní postižení horního a/nebo dolního dýchacího traktu, generalizovanou nekrotizující vaskulitidu postihující plíce a konečně glomerulonefritidu.

- 1973 Účinnost cyklofosfamidu: V tomto roce Fauci a Wolff (*Fauci AS et Wolff SM, 1973*), publikovali práci o 18 pacientech s WG sledovaných po dobu 12 let a do praxe zavedli použití jimi dříve popsané (1971) kombinované imunopresivní terapie cyklofosfamidem a kortikosteroidy, která zásadně zlepšila prognózu pacientů s WG a zůstala základním terapeutickým postupem léčby systémové vaskulitidy po mnoho desetiletí.
- 1985 Objev ANCA protilátek: V roce 1982 australští autoři popsali u pacientů s anamnézou artralgií, myalgií, zažívacích obtíží, mikroskopické hematurie a nálezem srpkovité nekrotizující glomerulonefritidy v renální biopsii neobvyklý sérový faktor, který při vyšetření metodou nepřímé imunofluorescence svítí v cytoplasmě neutrofilů. Spekulovali, že by se mohlo jednat o arbovirovou infekci (Ross River virus). V roce 1985 byly ANCA protilátky (tehdy nazvané „anti-cytoplasmic antibodies“) poprvé popsány u WG, čímž započala nová etapa studia vaskulitid (*van der Woude FJ et al., 1985*). Ve stejném roce Caroline Savage s kolegy definovala mikroskopickou polyarteriitidu (MPA) jako samostatné onemocnění s histologickým průkazem vaskulitidy malých cév a fokálně segmentální nekrotizující glomerulonefritidou. Do konce 80. let pak byly popsány dva základní typy ANCA protilátek dle obrazu v nepřímé imunofluorescenci – typ perinukleární a typ cytoplasmatický – a objeveny byly i cílové antigeny (myeloperoxidáza a proteináza 3). Zásadní pro další rozvoj péče o pacienty s vaskulitidou bylo i časně ustanovení Evropské skupiny (později společnosti) pro studium vaskulitid, EUVAS, na konci 80. let 20. století. V průběhu 90. let EUVAS začíná organizovat klinické studie mající společný hlavní cíl – zlepšit prognózu pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou snížením kumulativní dávky cyklofosfamidu na minimum, při zachování aspoň stejné účinnosti.
- 1993 Nomenklatura vaskulitid: Na konferenci v Chapel Hillu v Severní Karolíně v USA bylo vytvořeno nové názvosloví vaskulitid, rozdělující je na vaskulitidy malých, středních a velkých cév. Přestože ANCA protilátky byly známy a také okrajově zmíněny, společný název AAV pro WG, MPA a CSS oficiálně nebyl v této verzi názvosloví ukotven.
- 2011 Biologická léčba schválena pro využití u AAV: V 90. letech a na počátku 21. století bylo získáno mnoho důležitých informací o etiologii, patogenezi i léčbě AAV a probíhaly četné randomizované klinické studie upřesňující optimální léčebné postupy tohoto onemocnění. Skutečným zlomem bylo ale ověření účinnosti biologické terapie, konkrétně monoklonální protilátky proti antigenu CD20 - rituximabu, v randomizovaných klinických studiích (*Jones RB et al., 2010; Stone JH et al., 2010*) a jeho schválení pro léčbu MPA a WG americkým úřadem FDA (U.S. Food and Drug Administration) a následně i evropským lékovým úřadem EMA (European Medicines Agency). Ve stejné době, v roce 2011, se

konala nová konference v Chapel Hillu, která revidovala původní názvosloví vaskulitid, zavedla oficiálně název ANCA-asociované vaskulitidy a zároveň respektovala doporučení americké nefrologické, americké revmatologické a evropské revmatologické společnosti upustit od názvu Wegenerova granulomatóza (navržen byl místo něj nový termín – granulomatóza s polyangiitidou, GPA) a eponymických termínů vůbec, mj. pro pochyby o činnosti Friedricha Wegenera a jeho bezúhonnosti za druhé světové války (*Woywodt A et Matteson EL, 2006; Falk RJ et al., 2011*).

- 2012 Potvrzen genetický podklad onemocnění: V tomto roce publikované výsledky studie GWAS (genome-wide association study) u AAV potvrdily genetickou vazbu onemocnění, která se lišila u pacientů s PR3-ANCA vs. MPO-ANCA pozitivitou (*Lyons P et al., 2012*). Studie zároveň spustila diskusi o nutnosti lepší klasifikace onemocnění, neboť se ukázalo, že právě typ protilátek a nikoli klinicko-patologický fenotyp souvisí s genetickým pozadím, může být pro predikci osudu pacienta důležitější než zařazení do klinické jednotky GPA vs. MPA (ev. EGPA) a že současná klasifikační schémata dobře nepostihují prognózu velmi rozdílné subtypy onemocnění. Do budoucna lze předpokládat, že chápání skupiny ANCA-asociovaných vaskulitid jako celku bude pozměněno a jednotlivá onemocnění studována a zejména léčena samostatně.
- 2021 Inhibitor komplementu avacopan schválen pro léčbu AAV: Od doby potvrzení účinnosti i bezpečnosti rituximabu jako alternativy k cyklofosfamidu v léčbě AAV a jeho následnému širokému využití v klinické praxi byly hledány cesty ke snížení dávky běžně používaných vysokodávkovaných kortikosteroidů. Jednou z takových možností je využití inhibitoru receptoru pro C5a složku komplementu, avacopanu, jehož účinnost spolu se současně podávanou standardní terapií byla ověřena v klinických studiích při snížení a následně i téměř úplném vysazení kortikosteroidů (*Jayne DRW et al., 2017; Jayne DRW et al., 2021*). Lék byl v roce 2021 schválen americkým úřadem FDA a o něco později i evropským úřadem EMA.
- 2022 Nová klasifikační kritéria pro AAV: Výsledkem mnohaleté snahy mezinárodního projektu DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis, *Luqmani R et al. 2011*) byla v roce 2022 publikace nových klasifikačních kritérií pro všechny základní typy AAV (GPA, MPA i EGPA) (*Robson JC et al., 2022; Suppiah R et al., 2022; Grayson PC et al., 2022a*).

4.2 Možnosti klasifikace ANCA-asociovaných vaskulitid

ANCA-asociované vaskulitidy jsou nejběžněji děleny na tři klinicko-patologické jednotky: granulomatózu s polyangiitidou (GPA), mikroskopickou polyangiitidu (MPA) a eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (EGPA), ale zařazení do příslušné jednotky nemusí být vždy úplně jednoduché (*Hrušková Z et Tesař V, 2013*).

Pro GPA a EGPA (resp. v té době WG a CSS) byla již v roce 1990 americkou revmatologickou společností (ACR) publikována klasifikační kritéria. Pro GPA musela být splněna aspoň 2 ze 4 kritérií (zánět nosní nebo ústní sliznice; abnormální nález na skiagramu hrudníku; glomerulární hematurie; biopticky prokázaný granulomatózní zánět) (*Leavitt RY et al., 1990*). EGPA vyžadovala přítomnost 4 z 6 kritérií (astma; eozinofilie; mono- nebo polyneuropatie; prchavé plicní infiltráty; postižení vedlejších dutin nosních; extravaskulární eozinofilní infiltráty) (*Masi T et al., 1990*). Pro MPA kritéria neexistovala a dlouho tak bylo možné využít jen popisnou definici podle původního názvosloví z první konference v Chapel Hill (*Jennette JC et al., 1994*), která byla mírně upravena v roce 2012 (*Jennette JC et al., 2013*) a zmíněna v předchozí kapitole.

Onemocnění EGPA se od dvou zbývajících typů AAV přece jen liší a bývá i hodnoceno zvlášť, ale klinicky odlišit definicí poměrně jasně oddělené jednotky GPA a MPA je obtížnější; obraz se může v průběhu času změnit, a i jeden typ onemocnění se může mezi pacienty výrazně lišit průběhem, prognózou i vyžadovanou léčbou. Proto byly hledány jiné způsoby, jak pacienty s AAV rozdělit do skupin více zohledňujících jejich prognózu.

Počáteční závažnost onemocnění a vstupní rozsah postižení vaskulitidou mají zásadní význam pro další osud pacienta (*Hogan SL et al., 2005*). Evropská společnost pro studium vaskulitid EUVAS proto navrhla klasifikaci AAV podle závažnosti onemocnění v době diagnózy (*Jayne D et al., 2001*) a každé závažnosti také přizpůsobila jednu z klinických studií, které po svém založení navrhla a řídila. Vaskulitidy malých cév (a zejména AAV) byly podle této klasifikace děleny do 5 podskupin (lokalizovaná vaskulitida; časná systémová vaskulitida; generalizovaná vaskulitida; těžká renální vaskulitida; a refrakterní vaskulitida). Toto jednoduché dělení pak mělo přímé terapeutické konsekvence, protože např. pro terapii lokalizované vaskulitidy s postižením ORL oblasti nebylo nutno volit tak razantní léčebný postup jako pro generalizovanou vaskulitidu (*Hrušková Z et Tesař V, 2013*).

Na základě výsledků retrospektivní clusterové analýzy provedené u téměř sedmi set evropských pacientů s AAV zařazených do klinických studií organizovaných EUVAS byli

pacienti rozdělení do 5 podskupin, které se mezi sebou lišily rizikem úmrtí i rizikem relapsu (*Mahr A et al., 2013; Hrušková Z et Tesař V, 2013*):

- non-renální AAV (12 % pacientů; např. s ORL postižením, s nejlepší prognózou stran celkového přežití ze všech skupin, ale zároveň největší pravděpodobností relapsu);
- renální AAV s pozitivitou PR3-ANCA (40 %; proti první skupině s horším přežitím a méně relapsy, ale s lepším přežitím a vyšší pravděpodobností relapsu v porovnání s následující skupinou - renální vaskulitidou bez PR3-ANCA);
- renální AAV bez positivity PR3-ANCA (32 %; většinou MPO-ANCA pozitivní, s horším přežitím, ale méně relapsy v porovnání se skupinou PR3-ANCA pozitivní);
- kardiovaskulární AAV (9 %; poměrně málo často zastoupený typ s vysokou úmrtností i vysokou pravděpodobností relapsu);
- gastrointestinální AAV (7 %; nejvzácnější typ se špatným přežitím a málo relapsy).

Dělení do těchto 5 podskupin již částečně zohledňovalo rozdíly mezi typem ANCA protilátek. Z klinického pohledu bylo známo, že pacienti s MPO-ANCA typem protilátek mají častěji onemocnění charakteru mikroskopické polyangiitidy, s pozvolnějším chroničtějším průběhem, bez přítomnosti granulomů, s častějším postižením ledvin a méně častým postižením ORL orgánů, zatímco u pacientů s PR3-ANCA pozitivitou je typický klinický obraz granulomatózy s polyangiitidou a nástup onemocnění bývá akutnější. Přesto byly oba základní typy AAV (GPA i MPA, resp. PR3- i MPO-ANCA pozitivita) tradičně od založení EUVAS vždy hodnoceny a studovány společně.

Z epidemiologických studií bylo dále známo, že PR3-ANCA pozitivní vaskulitida se vyskytuje více na severu Evropy, zatímco na jihu převažuje MPO-ANCA pozitivní vaskulitida (*Watts RA et Scott DG, 2012*). Rozdíly existují i mezi Evropou a Asií, kde je typické mnohem častější zastoupení MPO-ANCA protilátek než v Evropě (*Watts RA et Scott DG, 2012*). Předpokládaný genetický vliv na tato epidemiologická pozorování byl potvrzen výsledky celogenomové analýzy GWAS (*Lyons P et al., 2012*), v níž byla PR3-ANCA pozitivita asociována s polymorfismy v genech HLA-DP, SERPINA1 (kódujícím alfa1-antitrypsin) a PRTN3 (kódujícím cílový antigen – proteinázu 3), zatímco MPO-ANCA pozitivita s polymorfismy v HLA-DQ. GWAS studie tak nejen potvrdila očekávaný genetický podklad AAV, ale odhalila i zmíněné genetické rozdíly mezi pacienty PR3-ANCA a MPO-ANCA pozitivními, přičemž asociace nalezených polymorfismů s pozitivitou protilátek byla mnohem silnější než při rozdělení pacientů podle klinických diagnóz (GPA

vs. MPA). Přesnější rozlišení typů AAV (např. pro odhad pravděpodobnosti relapsu) při rozdělení pacientů podle typu ANCA protilátek než při rozdělení podle klinického syndromu pak potvrdila i jiná pozorování (*Lionaki S et al., 2012; Tesar V et Hruskova Z, 2020*)

Klasifikace AAV podle typu ANCA protilátek je jednoznačná, typ ANCA protilátek se nemění a rozdělení na PR3-, resp. MPO-ANCA pozitivní pacienty je výhodné i pro klinickou praxi, ale může být až příliš zjednodušené. Novější návrh spatřuje fenotypické projevy u AAV jako kontinuum mezi dvěma extrémními klinickými projevy – čistě „granulomatózní“ formou na straně jedné a čistě „vaskulitickou“ formou AAV na straně druhé. Zatímco granulomatózní forma onemocnění je spojena s vyšším rizikem relapsu, vaskulitická pak s vyšší mortalitou (*Mahr A et al., 2019*). Podle této teorie při zohlednění typu protilátek lze pak rozlišit tři nové samostatné kategorie – ANCA-asociovanou vaskulitidu bez závažných projevů, PR3-ANCA-asociovanou vaskulitidu se závažnými projevy a MPO-ANCA-asociovanou vaskulitidu se závažnými projevy – viz Tab. 4.2. Vzhledem k trochu zavádějícímu pojmu „závažný“, který může být rozdílně interpretován, se poslední verze doporučení pro léčbu AAV opět vrací spíše k termínu orgán/životohrožující a orgán/život-neohrožující vaskulitida (*Hellmich B et al., 2023*).

AAV bez závažných projevů	PR3-AAV se závažnými projevy	MPO-AAV se závažnými projevy
Obvykle PR3-ANCA pozitivní; někdy ANCA negativní	PR3-ANCA pozitivní	MPO-ANCA pozitivní
Převážně granulomatózní projevy*	Smíšené, granulomatózní i vaskulitické projevy*	Převážně vaskulitické projevy*
Bez postižení ledvin nebo jiných vaskulitických projevů	Postižení ledvin nebo jiné vaskulitické projevy	Postižení ledvin nebo jiné vaskulitické projevy
Nízké riziko ohrožení života nebo funkce životně důležitých orgánů	Střední riziko ohrožení života nebo funkce životně důležitých orgánů	Vysoké riziko ohrožení života nebo funkce životně důležitých orgánů
Vysoké riziko relapsu	Střední riziko relapsu	Nízké riziko relapsu

Tab. 4.2 Klasifikace AAV do třech kategorií podle typu ANCA protilátek a klinických projevů (upraveno podle *Mahr et al., 2019*). *Granulomatózní projevy: postižení ORL oblasti, plicní noduly/ložiska, retro-orbitální tumor, pachymeningitida apod. Vaskulitické projevy: glomerulonefritida, alveolární krvácení, mononeuritis multiplex, skleritida apod.

V roce 2022 pak byla publikována dlouho očekávaná nová klasifikační kritéria pro jednotlivé ANCA-asociované vaskulitidy, která vzešla z výsledků mezinárodního projektu DCVAS (Luqmani R et al., 2011) a byla schválena jak americkou (American College of Rheumatology, ACR), tak evropskou (The European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) revmatologickou společností (<https://rheumatology.org/criteria>). Kritéria využívají přesně definovanou metodiku včetně moderních statistických analýz, prospektivně získaný velký soubor observačních dat nejen o pacientech s vaskulitidou, ale i o pacientech s onemocněním vaskulitidu napodobujícím a posouzení jistoty diagnózy u každého případu experty. Kritéria pak každému příznaku nebo nálezu přisuzují určitou bodovou váhu (která může být i záporná) a celkové skóre se pak sčítá (viz Tab. 4.3-4.5). Je na první pohled patrné, že i v těchto kritériích je pro klasifikaci pod diagnózu GPA či MPA pozitivita příslušných protilátek (PR3-ANCA pro GPA, resp. MPO-ANCA pro MPA) považována za položku nejdůležitější. (Hrušková Z et Tesař V, 2022b)

Kritéria	Počet bodů
Krvavý výtok z nosu, vředy v nose, krusty, nosní kongesce, blokáda, defekt nebo perforace nosního septa	+3
Postižení chrupavek - zánět ušní nebo nosní chrupavky, chrapot nebo stridor, endobronchiální postižení, sedlovitý nos	+2
Převodní nebo percepční porucha sluchu	+1
Pozitivita c (cytoplasmatický typ)-ANCA nebo PR3 (proteináza 3)-ANCA	+5
Plicní noduly, ložiska nebo kavítace na zobrazovacích metodách	+2
Granulomy, extravaskulární granulomatózní zánět nebo obrovské buňky v biopsii	+2
Zánět, konsolidace nebo výpotek vedlejších dutin nosních nebo mastoiditida na zobrazovacích metodách	+1
Pauci-imunní glomerulonefritida v biopsii	+1
Pozitivita p (perinukleární typ)-ANCA nebo MPO (myeloperoxidáza)-ANCA	-1
Počet eozinofilů $\geq 1 \times 10^9/l$	-4

Tab. 4.3 Klasifikační kritéria pro GPA podle ACR/EULAR z roku 2022 (upraveno podle Robson JC et al., 2022 a Hrušková Z et Tesař V, 2022b). Kritéria je možné využít pro bližší klasifikaci pacientů, u nichž již byla stanovena diagnóza vaskulitidy malých/středních cév a jiná možná diagnóza napodobující vaskulitidu byla vyloučena. Příslušné body za jednotlivé položky se sčítají, pro zařazení pod diagnózu GPA je potřebné dosáhnout součtu ≥ 5 .

Kritéria byla záhy po svém vydání validována v různých nezávislých souborech a hojně komentována. Právě vysoká bodová hodnota přisouzená pozitivitě protilátek může být limitem pro jejich uplatnění u všech pacientů, splnit kritéria je obtížné pro pacienty s „opačnou“ pozitivitou protilátek nebo pro pacienty ANCA-negativní, zejména s limitovaným rozsahem postižení. (Dejaco C et Guillevin L, 2022; Hrušková Z et Tesař V, 2022b).

Kritéria	Počet bodů
Krvavý výtok z nosu, vředy v nose, krusty, nosní kongesce, blokáda, defekt nebo perforace nosního septa	-3
Pozitivita p (perinukleární typ)-ANCA nebo MPO (myeloperoxidáza)-ANCA	+6
Fibróza nebo intersticiální plicní proces na zobrazovací metodě hrudníku	+3
Pauci-imunní glomerulonefritida v biopsii	+3
Pozitivita c (cytoplasmatický typ)-ANCA nebo PR3 (proteináza 3)-ANCA	-1
Počet eozinofilů v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$	-4

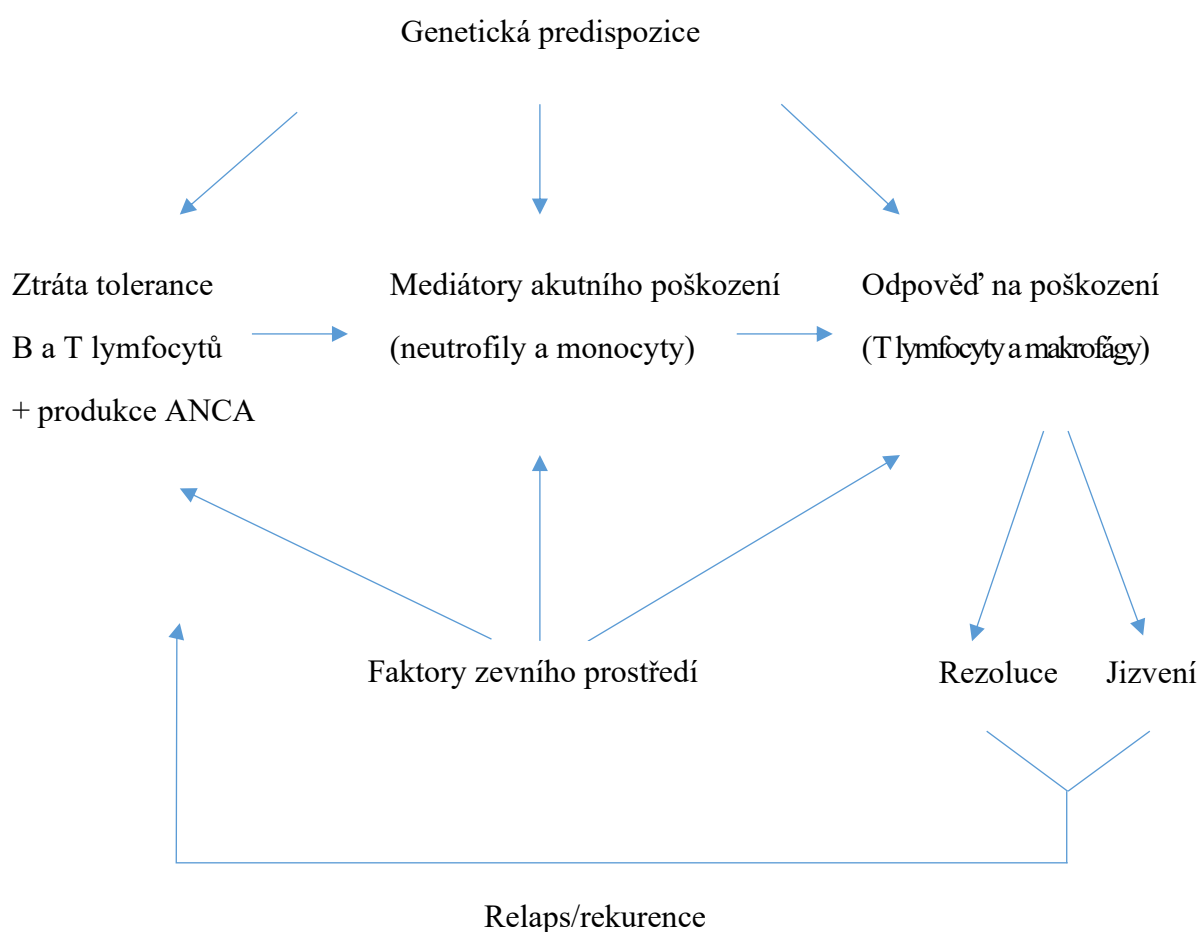
Tab. 4.4 Klasifikační kritéria pro MPA podle ACR/EULAR z roku 2022 (upraveno podle Suppiah R et al., 2022 a Hrušková Z et Tesař V, 2022b). Kritéria je možné využít pro bližší klasifikaci pacientů, u nichž již byla stanovena diagnóza vaskulitidy malých/středních cév a jiná možná diagnóza napodobující vaskulitidu byla vyloučena. Příslušné body za jednotlivé položky se sčítají, pro zařazení pod diagnózu MPA je potřebné dosáhnout součtu ≥ 5

Kritéria	Počet bodů
Obstrukční onemocnění dýchacích cest	+3
Nosní polypy	+3
Mononeuritis multiplex	+1
Počet eozinofilů v krvi $\geq 1 \times 10^9/l$	+5
Extravaskulární zánět s převahou eozinofilů v biopsii	+2
Pozitivita c (cytoplasmatický typ)-ANCA nebo PR3 (proteináza 3)-ANCA	-3
Hematurie	-1

Tab. 4.5 Klasifikační kritéria pro EGPA podle ACR/EULAR z roku 2022 (upraveno podle Grayson PC et al., 2022a a Hrušková Z et Tesař V, 2022b). Kritéria je možné využít pro bližší klasifikaci pacientů, u nichž již byla stanovena diagnóza vaskulitidy malých/středních cév a jiná možná diagnóza napodobující vaskulitidu byla vyloučena. Příslušné body za jednotlivé položky se sčítají, pro zařazení pod diagnózu EGPA je potřebné dosáhnout součtu ≥ 6 .

5 Etiopatogeneze ANCA-asociovaných vaskulitid

Etiopatogeneze (nejen ANCA-asociovaných) vaskulitid nebyla dosud do úplných detailů objasněna, ale tak jako u jiných autoimunitních onemocnění je zde zřejmě podíl genetické predispozice a spouštěcích faktorů zevního prostředí. Dále se účastní porucha autotolerance a regulace imunitního systému, mediátory akutního zánětlivého poškození a patologická odpověď na akutní poškození (viz Obr. 5.1) (Hrušková Z et Tesař V, 2017).



Obr. 5.1 Multifaktoriální etiopatogeneze AAV (upraveno podle Jennette JC et Falk RJ, 2013 a Hrušková Z et Tesař V, 2017)

5.1 Etiologické faktory u ANCA-asociovaných vaskulitid

Mezi nejčastěji zmiňované faktory zevního prostředí, které se podílí na patogenezi ANCA-asociovaných vaskulitid, patří (de Lind van Wijngaarden et al., 2008):

- infekce – u AAV zřejmě hrají zejména úlohu nepřímou (účastní se jako spouštěcí faktor – stimulují zánětlivou odpověď, aktivují komplement, atrahují neutrofile do místa infekce apod.). Mezi známé infekční faktory silně asociované s ANCA-asociovanými vaskulitidami patří *Staphylococcus aureus*, jehož nosičství v nose je u pacientů s GPA zřejmě asociováno s vyšší frekvencí relapsu (*Salmela A et al., 2017*);
- léky nebo drogy – mezi léky asociované se vznikem ANCA-asociovaných vaskulitid patří např. hydralazin či propylthiouracil a léky indukovaná AAV pak vykazuje spíše pozitivitu MPO-ANCA protilátek, která byla popsána i u části pacientů léčených propylthiouracilem bez klinických známek vaskulitidy (*de Lind van Wijngaarden et al., 2008*); z drog bývá jako možný spouštěcí faktor AAV zmiňován zejména kokain;
- jiné faktory zevního prostředí – popsán byl vztah mezi plicní vaskulitidou a expozicí inhalačním patogenním částicím (např. s obsahem křemíku), zřejmě mechanismem přímého poškození plicní tkáně a nasedající zánětlivou odpovědí, nebo přímou aktivací plicních makrofágů (*de Lind van Wijngaarden et al., 2008*).

I když genetická predispozice zřejmě nehraje v patofyziologii vaskulitid dominantní úlohu (pozorováno je jen mírně zvýšené riziko pro příbuzné v epidemiologických studiích, pouze ojedinělý familiární výskyt AAV, výskyt AAV většinou až v dospělém věku apod.), v recentních celogenomových analýzách a jiných velkých genetických studiích byl prokázán úzký vztah jednotlivých vaskulitid k určitým genům. Tyto poznatky jednak potvrzují teorii o genetické predispozici k danému onemocnění a jednak napomáhají lepšímu pochopení patogeneze onemocnění a možnému využití cílených terapeutických prostředků v budoucnosti. Obecně se často se jedná o geny komplexu HLA a případně daného autoantigenu. U AAV charakteru GPA a MPA výsledky celogenomové analýzy (GWAS, genome-wide association study) odhalily rozdílný genetický podklad u PR3-ANCA a MPO-ANCA asociované vaskulitidy (PR3-ANCA asociovaná vaskulitida byla asociována s HLA-DP a geny pro α 1-antitrypsin (SERPINA1) a proteinázu 3 (PRTN3), zatímco pozitivita MPO-ANCA byla asociována s HLA-DQ) (*Lyons P et al., 2012*).

Zatímco astma a eozinofilie jsou typické pro všechny pacienty s EGPA, bylo známo, že existují dva klinické fenotypy, jeden s pozitivitou MPO-ANCA protilátek, který jeví známky autoimunitní systémové vaskulitidy s častějším výskytem glomerulonefritidy a neuropatie, a jeden ANCA-negativní, s častějším výskytem postižení srdce a plicních infiltrátů. Nedávno bylo dle výsledků GWAS prokázáno (*Lyons P et al., 2019*), že tyto fenotypy mají i odlišné genetické pozadí, MPO-ANCA pozitivní EGPA byla stejně jako MPO-ANCA

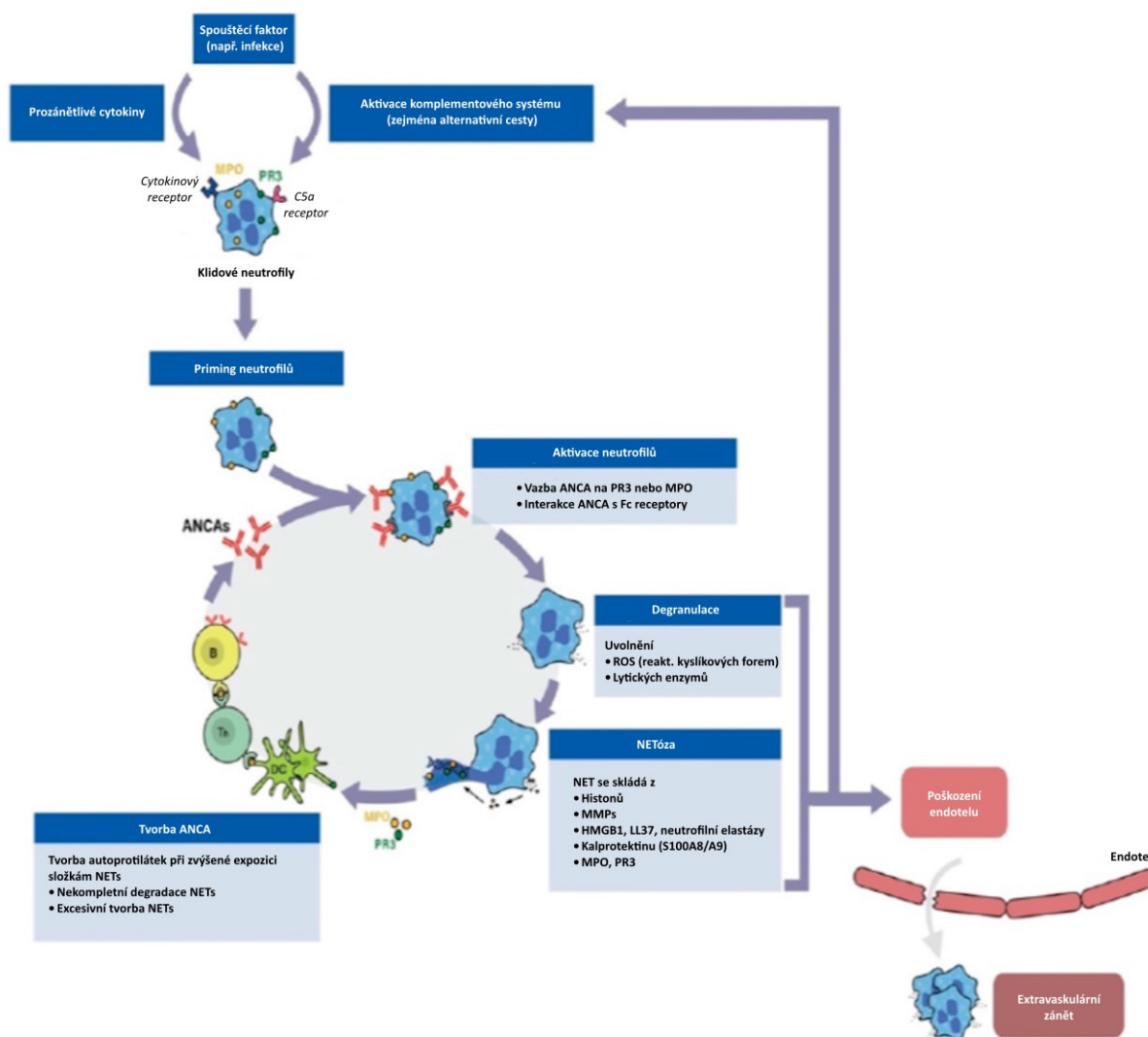
pozitivní AAV asociována s HLA-DQ, zatímco u ANCA-negativní EGPA byla nalezena hlavní asociace s GPA33 (kódujícím povrchový buněčný glykoprotein, který udržuje funkci bariéry ve střevním epitelu, přičemž varianta zachycená u EGPA koreluje s expresí GPA33 v bronchiální tkáni) a s interleukinem(IL)-5, produkovaným Th2 (T helper cells 2) lymfocyty, který aktivuje eozinofilní zánět, typicky se vyskytující u pacientů s EGPA.

5.2 Mechanismy patogeneze ANCA-asociované vaskulitidy

Jak bylo zmíněno výše, i patogeneze ANCA-asociované vaskulitidy (AAV) je zřejmě multifaktoriální a podílí se na ni mnoho složek imunitního systému (*Kronbichler A et al., 2020; Geetha D et Jefferson JA, 2020; Hrušková Z et Tesař V, 2017; Hrušková Z, 2009; Nakazawa D et al., 2019; Xiao H et al., 2016; Wilde B et al., 2011*). Současný (zjednodušený) pohled na patogenezi AAV je shrnut na Obr. 5.2 a přepokládá úlohu spouštěcího faktoru (např. infekce). Ten vede ke spuštění zánětlivé odpovědi, diferenciaci naivních T lymfocytů v pomocné T lymfocyty typu Th17 (T helper cells 17) s tvorbou IL-17 a následnou produkcí dalších prozánětlivých cytokinů. Dochází k expresi cílových antigenů PR3 a MPO na povrchu buněk imunitního systému a také aktivaci alternativní cesty komplementu, která vazbou C5a na C5a receptor přispívá k aktivaci neutrofilů. Rozpoznání cílových antigenů na povrchu buněk ANCA protilátkami přispívá k další aktivaci neutrofilů, jejich degranulaci s uvolněním reaktivních kyslíkových forem a lytických enzymů, které přispívají k poškození endotelu a dále aktivují komplement. Zároveň dochází k excesivní tvorbě tzv. neutrofilních extracelulárních pastí (neutrophil extracellular traps, NETs), kdy produkty NETs jednak přispívají k poškození endotelu (zejména histony a MMPs – matrix metalloproteinases) a jednak aktivují dendritické buňky a B lymfocyty a stimulují další produkci ANCA protilátek, které znovu dále aktivují neutrofilů. Degradace NETs je u pacientů s AAV (stejně jako několika jiných autoimunitních chorob) narušena. Aktivace dendritických buněk může navíc negativně ovlivňovat funkci T regulačních lymfocytů (Treg), a tak dále přispívat k patogenetickým mechanismům u vaskulitidy.

Prototypem při studiu patogeneze AAV je obvykle MPO-ANCA pozitivní MPA. Část patogenetických „vaskulitických“ mechanismů je pro všechny AAV společná, při tvorbě granulomů u GPA ale hrají klíčovou úlohu zejména T lymfocyty, jak bude popsáno dále. EGPA je spjata s eozinofilním zánětem a pokládá se za klasické Th2-asociované onemocnění, u onemocnění bývají nalézány vyšší hladiny Th2 cytokinů, např. IL-4, IL-5 nebo IL-13. Jak bylo zmíněno výše, MPO-ANCA pozitivní EGPA se zřejmě klinicky

i geneticky liší od ANCA-negativní EGPA a i patogenetické mechanismy budou tedy pravděpodobně rozdílné.



Obr. 5.2 Patogeneze ANCA-asociované vaskulitidy (převzato z Kronbichler A et al., 2020, přeloženo a mírně upraveno podle pravidel <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Úlohu jednotlivých složek imunitního systému u AAV lze pak shrnout v následujících bodech:

- ANCA protilátky (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů): Jedná se o cirkulující protilátky proti cílovým antigenům granul polymorfonukleárních leukocytů či lysozomů monocytů, pro AAV mají význam ANCA protilátky namířené proti proteináze 3 (PR3-ANCA) nebo myeloperoxidáze (MPO-ANCA). Primární mechanismus vzniku ANCA protilátek není úplně objasněn, předpokládá se, že

narušení mechanismů apoptózy nebo narušení procesu likvidace apoptotických částic může vést k prodloužené nabídce antigenů imunitnímu systému; roli by mohly hrát i infekce (např. přes molekulární mimikry, nebo reakcí na komplementární peptidy), v dalších fázích se na udržení tvorby ANCA podílí nekompletní degradace NETs (*Geetha D et Jefferson JA, 2020; Nakazawa D et al., 2019*). ANCA protilátky se zřejmě přímo účastní patogeneze AAV. Důkazy pro patogenní úlohu ANCA protilátek jsou jednak klinické (silná, i když ne stoprocentní, asociace s aktivitou onemocnění; popis případu neonatálního plicního krvácení u matky s ANCA protilátkami), jednak pochází z *in vitro* modelů (mnoho studií prokázalo aktivaci neutrofilů a monocytů ANCA protilátkami) i zvířecích modelů (zejména byla potvrzena úloha MPO-ANCA protilátek a jejich schopnost vyvolat srpkovitou glomerulonefritidu a plicní kapilaritidu, přesvědčivý model pro PR3-ANCA asociovanou vaskulitidu s charakteristickými znaky tohoto onemocnění stále chybí). (*Xiao H et al., 2016; Geetha D et Jefferson JA, 2020*)

- Jiné protilátky: Mezi ANCA protilátky v širším slova smyslu patří i protilátky proti lyzozomálnímu membránovému proteinu (anti-LAMP protilátky), které interagují s fimbriemi *E.coli* a jsou schopny vyvolat v experimentu nekrotizující vaskulitidu (*Kain R et al., 2012*). Diagnostický význam anti-LAMP protilátek je nejistý, vzhledem k tomu, že pravděpodobně mizí z cirkulace krátce po zahájení imunopresivní léčby, ale mohly by být citlivým ukazatelem odpovědi na léčbu. Protilátky proti plasminogenu mohou hrát roli v indukci trombóz, které jsou u pacientů s AAV častější (*Berden AE et al., 2010b*).
- Neutrofilů: Neutrofilů jsou jedny z klíčových buněk v patogenezi AAV, jsou hlavním mediátorem cévního poškození u AAV a jsou také nacházené v biopsiích pacientů s AAV. Jejich přímá patogenní úloha byla potvrzena i na zvířecích modelech. Aktivované neutrofilů podstupují specifickou formu buněčné smrti, NETózu, u AAV dochází ale k excesivní tvorbě NETs i jejich narušené degradaci a NETs tak významně přispívají k patogenezi AAV (*Kronichler A et al., 2020; Geetha D et Jefferson DA, 2020*).
- Komplement: Vzhledem k chybění depozit imunokomplexů byla původně úloha komplementu u AAV zpochybňována, ale v posledních letech bylo prokázáno, že právě aktivace (zejména alternativní cesty) komplementu může být v patogenezi velmi důležitá a např. terapeutické ovlivnění (inhibice) C5a receptoru bylo úspěšně použito již i v klinických studiích a zavedeno do léčebné praxe (*Geetha D et Jefferson DA, 2020; Tesař V et Hrušková Z, 2022*).
- B lymfocyty: Během aktivního zánětu u AAV dochází mj. k stimulaci B lymfocytů, a tím k další produkci ANCA protilátek. B lymfocyty hrají také úlohu v aktivaci T lymfocytů,

narušena je zřejmě i jejich regulace. U pacientů s AAV byly nalezeny vyšší hladiny B lymfocyty stimulujícího faktoru BAFF, který zprostředkovává maturaci a přežívání B lymfocytů. Hlavním klinickým důkazem o významu B lymfocytů v patogenezi AAV je úspěšná léčba pacientů rituximabem, monoklonální protilátkou namířenou proti antigenu CD20 B lymfocytů (*Kronbichler A et al., 2020*).

- T lymfocyty: Na rozdíl od dříve popsané a dobře známé úlohy neutrofilů podílejí se na klasických „vaskulitických“ příznacích u AAV, se na tvorbě „granulomatózních“ projevů zřejmě podílí zejména T lymfocyty. Kromě výše popsané úlohy infekce na aktivaci neutrofilů, vedou infekční stimuly také k stimulaci Th17 lymfocytů a produkci IL-17, klíčového cytokinu v tvorbě granulomů. Dále dochází k expanzi cirkulujících efektorových paměťových T lymfocytů (T_{EM}), které nejsou dostatečně potlačeny T regulačními lymfocyty (Treg). Nerovnováha mezi Treg a T_{EM} vede k dalšímu uvolnění prozánětlivých cytokinů a stimulaci neutrofilů, aktivace T lymfocytů napomáhá i produkci ANCA protilátek. Expandovaná populace cirkulujících T_{EM} migruje do cílových orgánů (např. plic) a podílí se na tvorbě granulomů, které se skládají z mnoha typů buněk (T i B lymfocyty, dendritické buňky, makrofágy), podílí se na další tvorbě ANCA protilátek a jsou „výkonným nástrojem“ destrukce tkání (*Wilde B et al., 2011*).

6 Diagnostika ANCA-asociovaných vaskulitid

Následující podkapitoly se věnují klinickému obrazu onemocnění a jednotlivým diagnostickým metodám, které jsou u ANCA-asociovaných vaskulitid využívány.

6.1 Typické příznaky a klinický obraz ANCA-asociovaných vaskulitid

Možné příznaky ANCA-asociované vaskulitidy (AAV) jsou velmi pestré. V případě typického, plně vyjádřeného, pulmo-renálního syndromu s krvácením do plic a selháním ledvin bývá vyslovení podezření na diagnózu AAV většinou rychlé, ale u mnoha pacientů předchází nespecifické prodromální příznaky, např. únava, subfebrilie, hubnutí nebo artralgie, které mohou trvat i týdny až měsíce před vlastním stanovením diagnózy, a diagnostické zpoždění je spíše pravidlem než výjimkou. Pacienti mohou mít navíc izolované postižení jednoho orgánu či orgánového systému a stanovení správné diagnózy pak také může unikat. Časně stanovení správné diagnózy a rychlé zahájení adekvátní terapie je přitom hlavní podmínkou dobré prognózy pacientů s vaskulitidou, zejména s rychle progredující glomerulonefritidou (*Moroni G et Ponticelli C, 2014*).

Již bylo zmíněno, že vaskulitidy mohou v principu postihovat kterýkoli orgán v lidském těle a klinický obraz je tedy velmi heterogenní. Mezi typické příznaky, které by ale vždy měly vést k podezření na ANCA-asociovanou vaskulitidu, nepochybně patří (*Segelmark M, 2017; Bossuyt X et al., 2017*):

- Nefritický syndrom (hematurie, proteinurie), zejména s rychlou progresí vzestupu sérového kreatininu
- Krvácení do plic, zejména pokud se jedná o pulmo-renální syndrom
- Mnohočetné plicní noduly nebo kavity
- Chronický zánět v oblasti horních cest dýchacích, někdy s destrukcí skeletu, krustózní rhinitida
- Chronická sinusitida nebo chronická otitida
- Purpura nebo jiná kožní vaskulitida se systémovými příznaky
- Mononeuritis multiplex
- Retro-orbitální masa
- Subglotická stenóza trachey
- Skleritida

Mezi diagnózami (GPA vs. MPA vs. EGPA) existují v typické prezentaci rozdíly, i když se část příznaků překrývá (viz také kap. 4). Granulomatózní projevy, které nacházíme zejména u GPA, zahrnují postižení ORL oblasti (krustózní rhinitida, epistaxe, ucpaný nos), plicní noduly/ložiska, retro-orbitální tumory, pachymeningitidu apod. Mezi vaskulitické projevy, které se nachází u části pacientů s GPA a dominují u MPA, pak počítáme zejména glomerulonefritidu, alveolární krvácení, mononeuritis multiplex, skleritidu apod. Pacienti s MPA bývají starší a často mají závažnější (pokročilejší a chroničtější) postižení ledvin, zařazujeme mezi ně i pacienty s (někdy dříve samostatně vyčleňovanou) renálně limitovanou vaskulitidou. (*Mahr A et al. 2019; Berden A et al., 2012*)

EGPA se projevuje jako multi-systémové onemocnění s astmatem, nosními polypy a periferní eozinofilií, ale liší se typickou prezentací u pacientů (MPO-)ANCA-pozitivních (častěji glomerulonefritida a neuropatie) a ANCA-negativních (častěji plicní infiltráty a postižení srdce). (*Yates M et Watts R, 2017; Lyons P et al., 2019*)

Před vlastním zařazením do jedné z diagnostických jednotek (GPA, MPA či EGPA) by pacient měl splnit 3 základní podmínky, abychom mohli o primární diagnóze AAV uvažovat (*Watts R et al., 2007*):

1. Mít klinické příznaky charakteristické pro AAV nebo alespoň kompatibilní s obrazem AAV (pokud má pacient příznaky charakteristické, pak stačí jako objektivní potvrzení níže zmíněné body 2 b) až 2d); pokud je obraz jen kompatibilní, pak je nutná biopsie – bod 2 a).
2. Mít alespoň jeden z následujících objektivních nálezů:
 - a) Bioptický průkaz vaskulitidy (včetně nekrotizující glomerulonefritidy) a/nebo bioptický průkaz tvorby granulomů
 - b) Pozitivní průkaz ANCA protilátek (typu PR3-ANCA nebo MPO-ANCA)
 - c) Jiné vyšetření vyslovující vysoké podezření na AAV (např. z RTG snímku, CT nebo MR vyšetření, elektromyografie prokazující mononeuritis multiplex apod.)
 - d) Eozinofilie (nad 10 % relativně nebo nad $1,5 \times 10^9/l$ absolutně)
3. Žádná jiná diagnóza není pravděpodobnější, konkrétně je třeba vyloučit:
 - Malignity
 - Infekce (včetně hepatitidy B a C, HIV, tuberkulózy, subakutní infekční endokarditidy)
 - Vliv léků/drog (včetně hydralazinu, propylthiouracilu, kokainu, allopurinolu)

- Sekundární vaskulitidy (např. při revmatoidní artritidě, systémovém lupusu erythematodes, Sjögrenově syndromu)
- Jiné vaskulitidy (např. Behcetovu chorobu, Takayasuovu arteriitidu, obrovskobuněčnou arteriitidu, kryoglobulinémie, anti-GBM chorobu aj.)
- Stav napodobující vaskulitidu (tzv. vasculitis „mimics“; např. kalcifylaxe, cholesterolové emboly, antifosfolipidový syndrom apod.)
- Sarkoidózu a jiné granulomatózní choroby

Až po stanovení diagnózy vaskulitidy malých cév je pak k dalšímu zařazení možné využít i již zmíněná nová klasifikační kritéria podle ACR/EULAR z roku 2022 (viz kap. 4, Tab. 4.3-4.5) sloužící k odlišení jednotlivých vaskulitid mezi sebou. Vlastní diagnostická kritéria, kterých by bylo možno využít přímo pro stanovení diagnózy, zatím nebyla pro AAV vytvořena, ale mohla by také vyplynout z projektu DCVAS (*Luqmani R et al., 2011*).

V klinické praxi je mimo popisné definice dle konsenzu o názvosloví z konference v Chapel Hill nebo klasifikačních kritérii ACR/EULAR možné pro zařazení do příslušné diagnostické jednotky využít také přehledný klasifikační algoritmus (tzv. EMA algoritmus, *Watts R et al., 2007*), který je zejména přínosný u pacientů, kde není dostupný bioptický průkaz vaskulitidy a zavádí pojem „náhradní“ markery pro GPA i renální vaskulitidu. Mezi „náhradními“ markery pro GPA tento algoritmus zmiňuje např. rentgenový průkaz fixních plicních infiltrátů, nodulů nebo kavitací přítomných déle než 1 měsíc; bronchiální stenózu; krvavý nosní sekret a krusty v nose déle než 1 měsíc nebo ulcerace v nose; chronickou sinusitidu, otitis media nebo mastoiditis trvající déle než 3 měsíce; retro-orbitální masu nebo zánět (pseudotumor); subglotickou stenózu; a sedlovitý nos/destruktivní sinonasální onemocnění. Za „náhradní“ markery renální vaskulitidy jsou považovány hematurie asociovaná s erytrocytárními váleci nebo více než 10 % dysmorfních erytrocytů; nebo přítomnost hematurie 2+ a proteinurie 2+ při vyšetření moče.

6.2 Stanovení ANCA protilátek

Zcela zásadní pro diagnostiku AAV je urychlené vyšetření protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, ANCA), v akutních případech (zejména při podezření na rychle progredující glomerulonefritidu) v rámci diferenciální diagnostiky většinou společně s protilátkami proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM).

ANCA protilátky mají ve správném klinickém kontextu pro AAV vysokou senzitivitu i specificitu (až 90-95 %). Dříve se doporučovalo stanovit je nejprve metodou nepřímé imunofluorescence a teprve poté doplnit specifický immunoassay, nejčastěji ELISA metodu (*Savige J et al., 1999*). Jako substrát při imunofluorescenčním vyšetření sloužily různým způsobem fixované lidské granulocyty a protilátky ANCA vytvářely dva základní typy fluorescence – zrnitou cytoplazmatickou (typ c-ANCA) nebo perinukleární (p-ANCA). Imunofluorescenční vyšetření p-ANCA na etanolem fixovaných leukocytech nelze jasně posoudit při pozitivitě antinukleárních protilátek, a proto bylo v tomto případě třeba využít formalinem fixovaný substrát nebo antigen-specifickou metodu. Dvěma hlavními cílovými antigeny ANCA protilátek, které stanovujeme, jsou myeloperoxidáza (MPO, pozitivní nález MPO-ANCA je v imunofluorescenci obvykle spojen s obrazem p-ANCA) a proteináza 3 – spojena s obrazem c-ANCA (*Hrušková Z, 2009; Hrušková Z et Marečková H, 2013*).

Mezinárodní konsenzus o doporučeném postupu pro vyšetření ANCA protilátek u AAV byl v roce 2017 z důvodu velkého rozvoje imunologických metod revidován (*Bossuyt X et al., 2017*) a stávající doporučení lze shrnout do následujících bodů:

1. Vyšetření ANCA protilátek by mělo být požadováno jen ve správném klinickém kontextu (u pacientů s odpovídajícími příznaky – viz kap. 6.1).
2. Jako primární screeningová metoda by měl být využit přímo antigen-specifický assay pro PR3-ANCA a MPO-ANCA (v praxi nejčastěji metoda ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay nebo CLIA, ChemiLuminescence Immuno Assay).
3. Pokud je stanovení PR3-ANCA i MPO-ANCA negativní a trvá suspekce na AAV, doporučuje se použití jiného immunoassay a/nebo nepřímé imunofluorescence.
4. Negativní výsledek stanovení PR3-ANCA a MPO-ANCA protilátek nevylučuje AAV.
5. Pozitivní výsledek stanovení PR3-ANCA a MPO-ANCA pouze přispívá k stanovení diagnózy AAV, ale není diagnostický sám o sobě.

Při vyšetření současnými laboratorními metodami je pozitivita ANCA protilátek zachycena až v 95 % případů s AAV (s výjimkou EGPA). U klinické diagnózy GPA je dominantní pozitivitou nález PR3-ANCA protilátek (75-85 %), méně častá je pozitivita MPO-ANCA, ANCA-negativní jsou pak pacienti s převážně lokalizovanou formou onemocnění. U MPA je situace opačná než u GPA, dominuje pozitivita MPO-ANCA (v 60-70 %), asi 25 % pacientů bývá PR3-ANCA pozitivních. Pokud jsou ANCA pozitivní u EGPA, je téměř vždy

zachycena pozitivita MPO-ANCA, až 50 % pacientů může být ale ANCA negativních (Kallenberg CG, 2016).

Kolem 5 % pacientů s AAV může mít zároveň pozitivní ANCA i anti-GBM protilátky, obvykle tito pacienti i klinicky a průběhem vykazují známky typické pro obě onemocnění a prognóza bývá nepříznivá; na rozdíl od samotné anti-GBM positivity mají sklon k relapsům, na rozdíl od klasické AAV mají menší naději na reparaci renální funkce (McAdoo SP et al., 2017).

Opakované stanovení ANCA protilátek antigen-specifickou metodou je vzhledem ke kvantitativnímu výsledku vhodné i pro dlouhodobou monitoraci pacienta a sledování jeho odpovědi na léčbu. Je známo, že (zejména vyšší, často se za hranici uvádí čtyřnásobný) vzestup hladiny ANCA protilátek či jeho přetrvávající pozitivita přes klinickou remisi AAV jsou spojeny se zvýšeným rizikem relapsu, i když data nejsou úplně jednoznačná (Tomasson G et al., 2011; FijoLek J et Wiatr E, 2020). Je to faktor, který může být zřejmě významnější u renální než nerenální vaskulitidy (Kemna MJ et al., 2015). Doba do relapsu je velmi individuální, ale za rizikové se obecně považuje období 6, až maximálně 12 měsíců po vzestupu ANCA protilátek (Al-Soudi A et al., 2022). Při vedení terapie však stále platí, že je třeba se řídit zejména klinickým obrazem, dynamika ANCA by měla být pouze pomocným vodítkem (Yates M et al., 2016; Hellmich B et al., 2023).

Pro úplnost je vhodné uvést, že klinický význam stanovení ostatních ANCA antigenů (např. bacterial permeability increasing protein, laktoferin, kathepsin, elastáza, lysozym) není pro oblast AAV příliš velký. Svého času vzbudily pozornost ANCA protilátky proti s lysozomy asociovanému membránovému proteinu 2 (anti-LAMP2) (Kain R et al., 2012), ale jejich stanovení zatím nenašlo rutinní klinické využití.

6.3 Další pomocné vyšetřovací metody

Kromě stanovení ANCA se při diagnostice a sledování ANCA-asociovaných vaskulitid uplatňují i další laboratorní vyšetření a zobrazovací metody. Vstupní standardní laboratorní vyšetření zahrnuje stanovení krevního obrazu, základní biochemické vyšetření krve i moče (kromě chemického vyšetření a vyšetření sedimentu také kvantifikaci proteinurie, dnes nejčastěji stanovením poměru albumin/kreatinin nebo protein/kreatinin), popř. sedimentaci erytrocytů. V rámci zvažované diferenciální diagnostiky i bezpečnosti podané imunopresivní terapie je vhodné vyšetřit elektroforézu bílkovin, sérologii na hepatitidy či

virus HIV, vyloučit tuberkulózu. Obvykle bývá doplněno i screeningové imunologické vyšetření zahrnující stanovení hladiny hlavních tříd imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM), vyšetření C3 a C4 složek komplementu, stanovení vybraných autoprotilátek (např. antinukleárních; protilátek proti extrahovatelným nukleárním antigenům; protilátek proti dvouvláknové DNA), popř. stanovení kryoglobulinů. Zejména při sledování odpovědi na biologickou terapii (rituximab) bývá užitečné sledovat také buněčnou imunitu a délku trvání periferní deplece B (CD19+) lymfocytů.

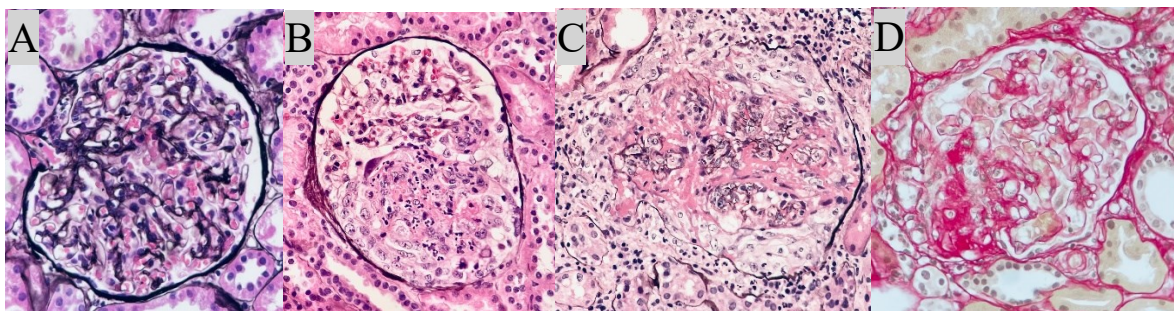
Ze zobrazovacích metod jsou v rámci screeningového vyšetření důležité prostý rentgenový snímek hrudníku a ultrazvukové vyšetření břicha, při podezření na plicní postižení může být metodou volby rovnou HRCT hrudníku. AAV jsou příkladem onemocnění, které vyžaduje multioborovou péči, součástí vstupního vyšetření by mělo být i vyloučení postižení ORL oblasti otorhinolaryngologem, případně doplnění RTG nebo CT vyšetření postižené oblasti, někdy může být výhodnější magnetická rezonance (postižení orbity). Vhodné je vyšetření oftalmologem a neurologem, který případně dále indikuje elektromyografii. Pomoci může spirometrie a vyšetření difuzní kapacity plic, ale v akutních případech (pulmo-renální syndrom) je význam vyšetření sporný. Při podezření na alveolární krvácení může být indikována také bronchoskopie s broncho-alveolární laváží. Kardiologické vyšetření nebo vyšetření gastrointestinálního traktu jsou již voleny individuálně, v případě podezření na postižení těchto orgánových systémů.

6.4 Biopsie v diagnostice ANCA-asociovaných vaskulitid

Biopsie může sloužit k definitivnímu potvrzení diagnózy AAV, může vyloučit jiné diagnózy, pomoci klasifikaci onemocnění a popř. i odhadu prognózy pacienta. Z těchto důvodů je provedení biopsie u AAV obecně doporučováno, čekání na ni či její výsledek by ale v žádném případě nemělo vést k prodlení v terapii (*Yates M et al., 2016; Hellmich B et al., 2023*).

Při indikaci k biopsii je třeba zvážit její dostupnost, předpokládanou výtěžnost a rizika. Obecně se nedoporučuje provádět biopsii z orgánu, který nejeví klinické známky aktivní vaskulitidy (*Segelmark M, 2017*). Přestože je biopsie ledvin invazivním výkonem, její riziko je v dnešní době relativně nízké (*Andrulli S et al., 2023*) a výtěžnost vysoká, a tak u pacientů s aktivním močovým nálezem a/nebo rychle progredující renální insuficiencí bývá biopsie ledviny metodou volby.

Typickým patologickým nálezem u ANCA-asociované vaskulitidy je segmentální fibrinoidní nekróza cévní stěny, často doprovázená infiltrací cévní stěny leukocyty, u akutních lézí neutrofilů, v subakutních a chronických lézích monocyty. Vaskulitida často začíná na kapilárách či venulách, arterie postihuje později. Imunofluorescenční nález bývá v biopsii z důvodu chybění imunodepozit malý nebo zcela negativní (tzv. „pauci-imunní“ vaskulitidy). V renální biopsii se můžeme setkat s fibrinoidní nekrózou trsů, tvorbou tzv. epitelových srpků v močovém prostoru, které se následně vyvíjí v srpky fibroepitelové až fibrózní (vazivové). Pauci-imunní nekrotizující srpkovitá glomerulonefritida je pro AAV zcela charakteristická. Vývoj ANCA-asociované glomerulonefritidy v biopsii ledviny je zachycen na Obr. 6.1.



Obr. 6.1 Vývoj ANCA-asociované glomerulonefritidy v biopsii ledvin. A: normální glomerulus; barvení stříbření (SM). B: Detail glomerulu, kde v dolní polovině glomerulu je jaderné debris s počínající fibrinoidní nekrózou s navazujícím tvořícím se plochým epitelovým srpkem; barvení SM. C: Detail glomerulu s plně vyvinutou objemnou fibrinoidní nekrózou postihující téměř celý glomerulus s navazujícím epitelovým srpkem a s rupturou Bowmannova pouzdra; barvení SM. D: Segmentální sklerotizace (na čísle 7, červeně); barvení SRel (Sirius red s elastikou). Obrázky laskavě poskytnuty MUDr. M. Kollárem, Ph.D. z Pracoviště klinické a transplantační patologie, IKEM, Praha

Pro klasifikaci nálezů v biopsiích ledvin byl roce 2010 zaveden skórovací systém využívající jednoduché pravidlo 50 % a dělicí nálezy do 4 tříd (Berden A et al., 2010a; Hrušková Z et Tesař V, 2022a):

- ≥ 50 % zaniklých glomerulů = třída sklerotická;
- ≥ 50 % glomerulů normálních = třída fokální;
- ≥ 50 % glomerulů s epitelovými srpky = třída srpkovitá;
- pokud není splněno žádné předchozí kritérium = třída smíšená.

Bylo opakovaně prokázáno, že třída fokální je spojena s nejlepší renální prognózou, naopak třída sklerotická s prognózou nejhorší. Třída srpkovitá a smíšená se pak nachází uprostřed mezi dvěma výše zmíněnými třídami – v některých souborech vychází lépe třída srpkovitá, v jiných naopak smíšená, nebo jsou obě tyto třídy shodné (van Daalen E et al., 2020).

Uvedené hodnocení je velmi jednoduché, ale bývá kritizováno pro chybějící hodnocení (podstatných) tubulo-intersticiálních změn. Jiným relativně nedávno navrženým skórovacím systémem je skóre renálního rizika, které využívá tyto položky:

- počet normálních glomerulů v biopsii (N0 > 25% 0 bodů, N1 10-25 % 4 body, N2 < 10 % 6 bodů);
- tubulární atrofii (T0 ≤ 25 % 0 bodů, T1 > 25 % 2 body);
- glomerulární filtraci v době biopsie (G0 > 15 ml/min 0 bodů, G1 ≤ 15 ml/min 3 body).

Při součtu 0 bodů je riziko progresu k nutnosti náhrady funkce ledvin (RRT, renal replacement therapy) hodnoceno jako nízké, při 2-7 bodech jako střední a při 8-11 bodech jako vysoké, s velmi dobrou asociací s dlouhodobou renální prognózou pacientů. (*Brix SR et al., 2018; Hrušková Z et Tesař V, 2022a*)

U granulomatózních forem AAV je možné v biopsii (obvykle z plic, event. horních dýchacích cest) nalézt epitelioidní granulomy, ale ne vždy se podaří je zachytit. Pro EGPA je typický na eozinofily bohatý zánětlivý infiltrát, který je také jedním z klasifikačních kritérií. Výtěžnost i diagnostický přínos biopsií z jiných orgánů bývá ale obecně nižší, hlavní roli biopsie pak může být spíše vyloučení jiné (infekční, nádorové) etiologie.

6.5 Nové potenciální biomarkery u ANCA-asociovaných vaskulitid

Přes nepochybný význam ANCA protilátek při diagnostice i sledování vývoje ANCA-asociované vaskulitidy v klinické praxi u AAV stále schází obecně validované biomarkery ověřené i v prospektivním sledování, které by jednoznačně korelovaly s aktivitou onemocnění, dokázaly předpovídat relaps, odpověď na terapii či prognózu pacienta, a tak napomáhaly individualizovat terapeutický postup, běžně zatížený řadou možných nežádoucích účinků. Stávající známé i možné nové markery u AAV byly v roce 2022 shrnuty v přehledovém článku německých autorů (*Scurt FG et al., 2022*). Z mnoha nadějných biomarkerů, které by mohly v budoucnu nalézt využití v diagnostice a/nebo monitoraci terapeutické odpovědi u AAV, se mezi nejzajímavější řadí:

- hypokomplementémie, např. nízké hladiny sérového C3, které by mohly být spojeny s horším renálním i celkovým přežitím (*Augusto JF et al., 2016*); vyšší cirkulující a močové hladiny složek komplementu C3a, C5a, solubilního C5b-9 či Bb by zase mohly být markerem aktivity onemocnění (*Gou SJ et al., 2013*);

- kalprotektin (S100A8/S100A9), jehož hladiny byly zvýšeny u aktivní AAV, a dokonce by (aspoň u PR3-ANCA) mohly predikovat budoucí relaps (*Pepper RJ et al., 2017*);
- různé buněčné subpopulace (např. regulačních B lymfocytů, regulačních T lymfocytů, paměťových T lymfocytů, Th17 lymfocytů), které ale obecně naráží na metodickou náročnost, složitou interpretaci jednorázového výsledku u individuálního pacienta a někdy i konfliktní publikované výsledky; podobné je to s významem vyšetření jednotlivých cytokinů (*Scurt FG et al., 2022*);
- močové hladiny s (soluble, rozpustné formy) CD163, které mohou být ukazatelem glomerulárního zánětu, fibrinoidní nekrózy a tvorby srpků a časným markerem relapsu (*O'Reilly VP et al., 2018*), popř. mohou být ještě vhodně doplněné stanovením sCD25 v moči (*Dekkema GJ et al., 2019*).

6.6 Skórovací systémy užívané při sledování pacientů s ANCA-asociovanými vaskulitidami

Celkové vyšetření pacienta s diagnózou AAV by mělo končit zhodnocením aktivity onemocnění a odpovídajícím terapeutickým plánem. Pro mezinárodně porovnatelné hodnocení aktivity onemocnění se vžilo a nejvíce využívá skóre BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) (*Suppiah R et al., 2011b*). Tento skórovací systém zahrnuje možné příznaky aktivní vaskulitidy v 9 orgánových systémech s přidělenou vahou dle významu příznaku a/nebo orgánového systému. Při úplné remisi onemocnění je skóre nulové, maximální teoretické skóre při aktivitě ve všech položkách je naopak 63. Zásadní podmínkou skóre BVAS je hodnotit pouze změny způsobené aktivní vaskulitidou a přítomné v posledních týdnech před vyšetřením. Správné využití skóre BVAS vyžaduje zaškolení.

Jinou možností hodnocení aktivity vaskulitidy je ještě např. Disease Extent Index (DEI) (*de Groot K et al., 2001*), volně přeloženo jako index rozsahu onemocnění, který má proti BVAS výhodu v jednoduchosti a snadnějším využití zejména v retrospektivních studiích, využívá se ale v praxi u AAV poměrně málo.

Při dlouhodobé péči o pacienty s AAV je ještě pravidelně hodnocen index chronického poškození (Vasculitis Damage Index, VDI) (*Exley AR et al., 1997*), kde jsou naopak sledovány trvalé (déle než 3 měsíce trvající) následky jak samotného onemocnění (např. snížená renální funkce, plicní fibróza), tak nežádoucí účinky podané terapie (např. osteoporóza, katarakta apod.), bez ohledu na příčinu, kterou byly způsobeny. Na rozdíl od

BVAS tak nemusí změny ve VDI s vaskulitidou bezprostředně souviset, ale zjišťuje se celková míra orgánového poškození, které pacient od doby diagnózy AAV utrpěl. Naším cílem by mělo být udržet tento index co nejnižší.

Podobným ukazatelem míry chronického poškození jako VDI je ještě komplexnější index CDA (Combined Damage Assessment Index) (*Suppiah R et al., 2011a*), který pro hodnocení trvalého poškození používá interval trvání ≥ 6 měsíců, jeho vyplnění je ale ve srovnání s VDI časově náročnější a CDA index je využíván poměrně úzce, zejména v klinických studiích.

Speciálně pro účel sledování toxicity terapie kortikosteroidy byl ještě vyvinut index toxicity kortikosteroidů (Glucocorticoid Toxicity Index, GTI), který našel své uplatnění i u vaskulitidy (*Miloslavsky EM et al., 2017*).

V posledních letech je pak i u AAV pozornost věnována i kvalitě života a hodnocení stavu onemocnění a odpovědi na terapii přímo pacienty (patient-reported outcome, PRO). Kromě široce používaných dotazníků Short Form 36 (SF-36) nebo EQ-5D, které jsou využívány také u AAV (*Crawshaw H et al., 2022*), byl u AAV pro tento účel vyvinut speciální dotazník „ANCA-associated vasculitis patient-reported outcome“, AAV-PRO (*Robson JC et al., 2018*).

7 Léčba ANCA-asociovaných vaskulitid

Léčba ANCA-asociovaných vaskulitid se v průběhu posledních dvou desetiletí významně proměnila, z postupů doporučených na základě empirických zkušeností přešla na principy medicíny založené na důkazech, stejně jako v jiných oblastech se i u AAV do praxe dostaly novější postupy, včetně biologické terapie. Z původně smrtelného onemocnění se stalo onemocnění chronické, s průběhem často zahrnujícím opakované epizody remise (zklidnění) a relapsů (znovuvzplanutí) nemoci, o to více ale bylo nutné pozornost obrátit nejen na celkovou mortalitu, ale i morbiditu pacientů s AAV a také kvalitu jejich života.

7.1 Prognóza ANCA-asociovaných vaskulitid a prognostické faktory

Prognóza neléčené generalizované ANCA-asociované vaskulitidy bývala ještě před 50 lety velmi špatná, roční přežití činilo jen 10-20 %. Po zavedení kombinované imunosupresivní terapie kortikosteroidy a cyklofosfamidem (*Fauci AS et Wolff SM, 1973*) se prognóza obrátila, ale mortalita AAV zůstala a dosud zůstává zvýšená proti stejně staré zdravé populaci (*Flossmann O et al., 2011; Sánchez Álamo B et al., 2023*), i když je u později diagnostikovaných pacientů popisován příznivý trend v celkovém přežívání (*Holle JU et al., 2011; Nelveg-Kristensen KE et al., 2021*).

V posledních letech udávané pětileté přežití u GPA činí přibližně 74–91 %, u MPA 45–76 % a u EGPA 60–97 % (*Yates M et Watts R, 2017*). Odhadovaný medián přežití od doby diagnózy u pacientů zařazených do randomizovaných klinických studií organizovaných EUVAS mezi roky 1995 a 2012 byl 17,8 let (95% konfidenční interval (95% CI) 15,7-20) a kumulativní přežití 88 %, 78 %, resp. 67 % po 1, 5, resp. 10 letech (*Sánchez Álamo B et al., 2023*). Přes všechny pokroky v léčbě je i u těchto novějších pacientů patrná vyšší mortalita proti obecné populaci, autoři (*Sánchez Álamo B et al., 2023*) tuto excesivní mortalitu konkrétně vyčíslili na 7,9 % v 1 roce, 14,2 % po 5 letech, 19,9 % po 10 letech a 36,3 % po 20 letech.

Vzhledem k závažnému charakteru neléčeného onemocnění je nutné vaskulitidu léčit agresivně. Každý z používaných a dále diskutovaných terapeutických postupů je ale zatížen možnými nežádoucími účinky, z nichž infekční komplikace jsou jedny z nejdůležitějších. I dle nejnovějších dat zůstávají infekce hlavní příčinou úmrtí pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou, s největším podílem v prvním roce po diagnóze vaskulitidy, i když významnou příčinou zůstávají i v dalších letech. Na dalších místech jsou pak zmiňovány zejména

kardiovaskulární onemocnění a malignity, které jsou dominantní příčinou úmrtí u mladších pacientů. Vaskulitida jako hlavní příčina úmrtí je v dnešní době uváděna méně často, ale zůstává často jmenovaným přispívajícím faktorem. (*Little MA et al., 2010; Flossmann O et al., 2011; Sánchez Álamo B et al., 2023*)

Opakovaně, prakticky všemi studii reportovanými, negativními prognostickými faktory pro celkové přežití u AAV jsou vyšší věk a snížená renální funkce v době diagnózy, zejména nutnost náhrady funkce ledvin (*Flossmann O et al., 2011; Sánchez Álamo B et al., 2023*), s poměrem rizika (hazard ratio) HR=9,9 (95% konfidenční interval CI 6,2-15,8) pro věk nad 65 let a HR=2,63 (95% CI 1,77-3,91) pro odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) \leq 30 ml/min (*Sánchez Álamo B et al., 2023*).

Negativní vliv na celkové přežívání může mít pozdní dosažení remise (*Gopaluni S et al., 2019*), mužské pohlaví či nízká hladina trombocytů (*Sánchez Álamo B et al., 2023*), nižší hemoglobin, leukocytóza, vyšší BVAS nebo MPO-ANCA pozitivita (*Flossmann O et al., 2011*). Mezi orgánovým postižením bývá za rizikové uváděno postižení gastrointestinálního a kardiovaskulárního systému (*Mahr A et al., 2013*) stejně jako postižení plic (*Reinhold-Keller et al., 2000*), naopak postižení ORL orgánů může mít protektivní vliv, zřejmě díky časnějšímu stanovení diagnózy u těchto pacientů (*Bligny D et al., 2004*).

Kromě celkového přežívání je u AAV problémem i přežívání renální, bez nutnosti náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT). Do 5 let od diagnózy vyžaduje trvale RRT asi 20-25 % s AAV. Nejspolehlivějšími prognostickými faktory pro nutnost RRT v budoucnu jsou obecně pokročilé nálezy v biopsii ledvin (sklerotické glomeruly, fibróza intersticia, tubulární atrofie – viz také pak. 6.4) a vyšší vstupní sérový kreatinin, někdy bývá horší renální přežívání popisováno u MPA/MPO-ANCA pozitivitu či při nedostatečné nebo příliš krátce vedené imunosupresivní terapii (*Moiseev S et al., 2017*), naopak příznivý vliv na dlouhodobou funkci ledvin by mohlo opět mít postižení ORL (*Rahmattulla C et al., 2015*).

U mnoha (až 50 %) pacientů se po počáteční odpovědi na léčbu setkáváme s opakovanými relapsy. Rizikové faktory pro relaps byly také opakovaně analyzovány, riziko relapsu obecně zvyšují (*KDIGO 2021; Hrušková Z et Tesař V, 2022a*):

- určité vstupní charakteristiky pacienta (PR3-ANCA pozitivita, diagnóza GPA, nižší S-kreatinin, ORL postižení, větší rozsah postižení vaskulitidou);
- dosavadní průběh onemocnění (trvajících ANCA pozitivita na konci indukční terapie, nárůst ANCA, předchozí relaps);

- použité terapeutické režimy (nižší kumulativní dávka cyklofosfamidu, dřívější vysazení kortikosteroidů, ukončení imunosuprese).

Se zlepšeným přežíváním navíc do popředí vyvstala i otázka kvality života pacientů, která je u AAV významně snížena (*Basu N et al., 2014*), a vysokého množství komorbidit, způsobených jak zhoršením preexistujících onemocnění, vaskulitidou samotnou, tak podanou terapií. Po 7 letech od diagnózy má okolo třetiny pacientů index chronického poškození (VDI) 5 nebo více, tedy již významné následky (*Robson J et al., 2015*).

7.2 Základní principy léčby ANCA-asociovaných vaskulitid

Terapie ANCA-asociované vaskulitidy musí být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy. Vzhledem k relativně nízké incidenci, různorodým projevům onemocnění i možnému život-ohrožujícímu průběhu je doporučováno, aby léčba byla vedena, nebo aspoň konzultována, v centrech s dostatečnou zkušeností s touto problematikou, která mohou nabídnout také široké spektrum vyšetřovacích metod, multidisciplinární tým a mají přístup k novým terapeutickým možnostem (*Yates M et al, 2016; Hrušková Z et Tesař V, 2017; Hellmich B et al, 2023*).

Přístup k pacientovi s vaskulitidou by měl být komplexní, holistický. Dle současných doporučení by pacientům s AAV měla být nabídnuta nejlepší možná péče založená na sdíleném rozhodování mezi pacientem a lékařským týmem, při zvažení předpokládané účinnosti, bezpečnosti i nákladů na terapii. Zdůrazňuje se také volný přístup pacientů k informacím o dopadu AAV, charakteru, průběhu a prognóze jejich onemocnění, o základních příznacích i terapii, včetně možných přidružených komplikací a jejich ovlivnění. Dalším základním přesahujícím principem léčby a péče o pacienty s AAV dle EULAR doporučení z roku 2023 je, aby byl u pacientů pravidelně prováděn screening možných nežádoucích účinků terapie i komorbidit. Doporučena je profylaxe i rady k případné změně životního stylu. Se zlepšeným přežíváním pacientů se systémovou vaskulitidou se předcházení výskytu dlouhodobých, mnohdy invalidizujících, komplikací stává rozhodující pro kvalitu života pacientů i jejich další prognózu. (*Hellmich B et al., 2023; Yates M et al, 2016; Hrušková Z et Tesař V, 2017*)

Léčbu ANCA-asociovaných vaskulitid je (stejně jako u jiných autoimunitních či revmatologických onemocnění) možno rozdělit na fázi indukční (úvodní) s cílem navození

remise onemocnění a fázi udržovací, s cílem dlouhodobého udržení remise a předcházení relapsům onemocnění. Doporučená délka terapie není jednoznačná, musí být volena individuálně, ale pohybuje se nejčastěji v rozmezí 2 až 4 let. V současné době je možno u většiny pacientů s vaskulitidou dosáhnout remise onemocnění, ale onemocnění nelze zcela vyléčit; obvykle je tedy nutné pacienty sledovat doživotně, neboť případný relaps se může vyskytnout i po mnoha letech.

Základním léčebným přístupem je dosud podání nespecifické (obvykle kombinované) imunosupresivní nebo biologické terapie, jejíž konkrétní volba a délka trvání závisí na typu a závažnosti vaskulitidy s přihlédnutím k individuálním charakteristikám postiženého jedince.

Téměř u všech jsou používány kortikosteroidy, z dalších léků pak nejčastěji cyklofosfamid, azathioprin, methotrexát či mykofenolát-mofetil a v posledních letech rituximab, monoklonální protilátka proti antigenu CD20, navozující úplnou periferní depleci B lymfocytů. V určitých případech může být farmakoterapie doplněna o plazmaferézy.

Při intenzivní imunosupresivní terapii může být vhodná profylaktická anti-infekční léčba (např. co-trimoxazol u pacientů léčených cyklofosfamidem či rituximabem, jehož podání snižuje riziko závažné infekce (*Odler B et al., 2023*)), doplňková terapie při léčbě kortikosteroidy obvykle zahrnuje také suplementaci kalcia a vitamínu D a inhibitory protonové pumpy.

7.3 Nejčastěji používaná léčiva u ANCA-asociovaných vaskulitid

Mezi nejčastěji používané léky využívané v terapii AAV patří kortikosteroidy, cyklofosfamid, azathioprin a rituximab. Tyto léky budou v následujících odstavcích blíže zmíněny (*upraveno podle Tarzi RM et Pusey CD, 2014; Viklický O et al., 2008; Zadražil J et al., 2015; Yates M et al., 2016; Tesař V et al., 2015; Hrušková Z et Tesař V, 2017; Hrušková Z et Tesař V, 2022a*):

- Kortikosteroidy (prednison či metylprednisolon): Kortikosteroidy jsou základním imunosupresivním lékem využívaným u AAV jak v monoterapii (zejména lokalizovaná forma), tak (častěji) v kombinované imunosupresivní terapii. Kortikosteroidy mají komplexní protizánětlivý a imunosupresivní účinek, mezi mechanismy jejich účinku patří regulace transkripce nukleárního faktoru- κ B, blok proliferace, homingu i efektorových funkcí lymfocytů, blok produkce cytokinů, prostaglandinů a adhezivních molekul. V úvodu

bývají často podávány intravenózní pulzy methylprednisolonu v dávkách 125 mg-1000 mg/pulz 3 dny po sobě. Úvodní dávka perorálně podávaných kortikosteroidů bývá 0,5-1 mg/kg/den s následnou postupnou detrakcí. Délka podávání vyšších dávek kortikosteroidů (nad 5-7,5 mg prednisonu/den) by měla být omezena na minimum. Mezi časté nežádoucí účinky kortikosteroidů se řadí např. přírůstek na váze, fragilní kůže nebo strie, poruchy spánku a nálady, infekce nebo steroidní diabetes; dlouhodobé podávání může vést mj. k osteoporóze či kataraktě.

- Cyklofosfamid: Léčba cyklofosfamidem je využívána v indukční léčbě generalizovaných a závažných forem AAV. Jedná se o alkylační cytostatikum, které narušuje replikaci rychle se dělících buněk a navozuje apoptózu. Vzhledem k nižší kumulativní dávce s nižším výskytem leukopenie je dnes preferováno podání intravenózních pulzů cyklofosfamidu v dávce 7,5-15 mg/kg/pulz á 2-3 týdny po 3 měsíce, alternativou je perorální podávání cyklofosfamidu v dávce 2 mg/kg/den. Dávka by měla být redukována s ohledem na věk a renální funkci (viz Tab. 7.1). K prevenci hemoragické cystitidy je možno zejména při vyšších dávkách cyklofosfamidu podávat mesnu. Kumulativní dávka cyklofosfamidu by v dnešní době u AAV měla být limitovaná max. 10-15 gramy a při relapsu onemocnění je vhodné volit alternativní terapeutické režimy. Pro možnou toxicitu vůči kostní dřeni je třeba sledovat krevní obraz, kromě infekcí může být terapie komplikována také zažívacími obtížemi, (u vyšších dávek) se může objevit i gonadotoxicita či sekundární malignity.

věk (roky)	kreatinin (μmol/l)	
	<300	300–500
<60	15 mg/kg/pulz	12,5 mg/kg/pulz
60–70	12,5 mg/kg/pulz	10 mg/kg/pulz
>70	10 mg/kg/pulz	7,5 mg/kg/pulz

Tab. 7.1 Redukce dávek pulzního cyklofosfamidu s ohledem na věk a renální funkci (upraveno podle De Groot K et al., 2009)

- Azathioprin: Azathioprin byl dlouhé roky lékem volby v udržovací terapii vaskulitid malých cév, může být využit jako steroid-šetřící agens u lokalizované vaskulitidy nebo při kortiko-dependenci. Je analogem purinů, působí mechanismem narušení syntézy a funkce DNA (zejména) lymfocytů. Před zahájením léčby azathioprinem je vhodné testovat

přítomnost polymorfismů v genu pro thiopurinmethyltransferázu. Současné podávání azathioprinu s allopurinolem (inhibitorem xanthinoxidázy, která se podílí na odbourávání azathioprinu) je rizikové, může vést k závažným nežádoucím účinkům, proto při něm musí být dávka azathioprinu redukována přibližně na čtvrtinu. Azathioprin se obvykle podává v dávce 2 mg/kg/den, redukce může být nutná u starších jedinců nebo u pacientů na dialýze. Možným nežádoucím účinkem je výskyt leukopenie, hepatopatie a při dlouhodobějším podávání výskyt nemelanomových kožních nádorů.

- Rituximab: Rituximab je dosud jediným registrovaným biologickým lékem pro léčbu AAV a může být využit jak v léčbě indukční, tak udržovací. Je to monoklonální protilátka proti antigenu CD20, navozující úplnou periferní depleci B lymfocytů. Rituximab se podává intravenózně, buď v dávce 1 g po 14 dnech 2x (častěji v klinické praxi) nebo v dávce 375 mg/m² po týdnu 4x (původní protokol z randomizovaných studií). V udržovací terapii není dávkování dosud zcela standardizováno, většinou se podává 500 mg až 1 g každých 4-6 měsíců 18-24 měsíců. Před podáním rituximabu se používá antialergická premedikace (i.v. kortikosteroidy + i.v. antihistaminika + p.o. paracetamol), vhodné je po podání sledovat hladiny celkového sérového IgG pro riziko hypogamaglobulinémie. Komplikací může být tvorba tzv. lidských anti-chimerických protilátek (human anti-chimeric antibodies, HACA), reaktivace hepatitidy B nebo pozdní neutropenie.

7.4 Stručný vývoj poznatků o léčbě ANCA-asociovaných vaskulitid

V následujících podkapitolách bude stručně zmíněn vývoj hlavních poznatků o terapii ANCA-asociované vaskulitidy od 70. let 20. století po současnost (*upraveno podle Hrušková Z et Tesař V, 2015; Hrušková Z et Tesař V, 2017; Hrušková Z et Tesař V, 2022*).

7.4.1 Cyklofosfamid

V 70. letech 20. století byl do léčby AAV zaveden cyklofosfamid, který byl spolu s kortikosteroidy podáván kontinuálně po mnoho měsíců. Terapie sice výrazně zlepšila prognózu nemocných, ale kumulativní dávky cyklofosfamidu byly vysoké a nežádoucí účinky časté. Na konci 80./počátku 90. let 20. století byla ustanovena Evropská skupina pro studium vaskulitid (EUVAS, později přejmenována na Evropskou vaskulitickou společnost), která u tohoto vzácného onemocnění začala organizovat první randomizované studie s cílem snížení expozice cyklofosfamidu při zachování aspoň stejné účinnosti.

Výsledky studií byly obecně pozitivní a terapie AAV se začala postupně měnit na základě principů medicíny založené na důkazech.

Hlavní poznatky získané z první a druhé vlny EUVAS studií lze shrnout do následujících bodů (*Hrušková Z et Tesař V, 2022a*):

- Perorální kontinuální cyklofosfamid může být nahrazen pulzním intravenózním, se snížením kumulativní dávky, menším rizikem leukopenie a stejnou účinností (*de Groot K et al., 2009*); i když v dlouhodobém sledování bylo pulzní intravenózní podání spojeno s vyšším výskytem relapsů (*Harper L et al., 2012*).
- Pro vaskulitidu bez (většího) renálního postižení či jiného ohrožení funkce orgánů může být alternativou v indukční léčbě místo cyklofosfamidu methotrexát, ale jeho podání je proti cyklofosfamidu spojeno s více relapsy (*de Groot K et al., 2005*).
- Po dosažení remise (3 až 6 měsíců) je možno cyklofosfamid časně nahradit jinou udržovací terapií při zachování stejné účinnosti, zejména azathioprinem (*Jayne D et al., 2003*), jehož efekt na prevenci relapsů byl vyšší než u mykofenolát-mofetilu (*Hiemstra T et al., 2010*).

7.4.2 Rituximab

Až do doby biologické terapie a zavedení rituximabu do léčby AAV prakticky neexistovala k cyklofosfamidu v indukční léčbě generalizované AAV stejně účinná alternativa a pacienti s relabujícím průběhem vaskulitidy nezdědka dosahovali desítek gramů kumulativní dávky cyklofosfamidu. V tomto ohledu byl tedy příchod rituximabu zcela revolučním krokem v terapii AAV.

Rituximab (RTX), je chimerická monoklonální protilátka proti antigenu CD20, navozující úplnou depleci cirkulujících B lymfocytů. Po původních, převážně pozitivních, zkušenostech s tímto lékem u AAV z observačních studií a kazuistik byl rituximab testován v randomizovaných studiích jak v indukční (studie RITUXVAS – *Jones RB et al., 2010; Jones RB et al., 2015*; studie RAVE – *Stone JH et al., 2010; Specks U et al., 2013*), tak udržovací léčbě AAV (studie MAINRITSAN – *Guillevin L et al., 2014; Terrier B et al., 2018*) a zařazen mezi standardní terapeutické možnosti u AAV (přehled studií s rituximabem u AAV je uveden v Tab. 7.2).

Název studie (autor, rok)	Charakteristika pacientů (počet)	Porovnávaná terapie	Hlavní výsledky
RAVE (Stone JH, 2010)	indukční terapie, nová nebo relabující AAV (n=197)	p.o. CYC/převod na AZA vs. RTX 375 mg/m ² 4x	RTX stejně účinný v navození kompletní remise jako CYC u nových pacientů (64% vs. 53%), lepší u relabujících (67% vs. 42%, p=0,01);
RITUXVAS (Jones RB, 2010)	indukční terapie, nová AAV s postižením ledvin (n=44)	i.v. CYC/převod na AZA vs. RTX 375 mg/m ² 4x (+ 2 x CYC)	RTX stejně účinný v navození remise jako CYC (76% vs. 82%), nebyl rozdíl ve výskytu závažných než. účinků
MAINRITSAN (Guillevin L, 2014)	udržovací terapie, nová nebo relabující AAV v remisi po indukci i.v. CYC (n=115)	RTX á 500 mg v den 0, 14 a v čase 6, 12 a 18 měsíců vs. AZA	RTX účinnější než AZA v prevenci velkých relapsů v čase 28 měsíců (relaps u 5% vs. 29%; HR=6,61)
MAINRITSAN 2 (Charles P, 2018)	udržovací terapie, nová nebo relabující AAV, v remisi po indukci CYC, RTX nebo MTX (n=162)	RTX 500 mg v úvodu a dále jen dle hladin ANCA a B lymfocytů vs. RTX á 500 mg ve fixních intervalech (den 0, 14 a v čase 6, 12 a 18 měsíců)	Podány 3 vs. 5 infúzí RTX, nebyl statisticky významný rozdíl v účinnosti mezi větvemi (17% vs. 10% relapsů, p=0,22)
MAINRITSAN 3 (Charles P, 2020)	udržovací terapie, pacienti ze studie MAINRITSAN 2, v remisi po 18 měs. udržovací terapie (n=97)	RTX 500 mg v čase 0, 6, 12 a 18 měs. vs. placebo	Prodloužení terapie RTX zvýšilo míru přežití bez relapsu (96% vs. 74%, HR = 7,5), efekt výrazný zejména u PR3-ANCA pozitivních
RITAZAREM (Smith RM, 2023)	udržovací terapie, relabující AAV, randomizace v remisi po indukční terapii RTX (n=188/170 randomizováno)	RTX 1000 mg á 4 měsíce 5x vs. AZA	RTX byl superiorní vůči AZA v prevenci relapsů (HR = 0,41); nebyl rozdíl ve výskytu infekcí nebo hypogamaglobulinémie

Tab. 7.2 **Randomizované studie s rituximabem u AAV** (upraveno podle Monti S et al., 2021 a Hrušková Z et Tesař V, 2022a). HR = hazard ratio, CYC=cyklofosfamid, AZA=azathioprin, MTX=methotrexát, RTX = rituximab

Ve studiích bylo prokázáno, že jeden cyklus rituximabu (infúze á 375 mg/m² po týdnu 4x) je stejně účinný jako terapie cyklofosfamidem následovaná azathioprinem u nově

diagnostikovaných pacientů s AAV, je účinnější v léčbě relabujících pacientů a také (v dávce 2x 500 mg rituximabu v úvodu a dále á 500 mg každých 6 měsíců po navození remise cyklofosfamidem) superiorní vůči azathioprinu v léčbě udržovací. Post-hoc analýza studie RAVE pak ukázala, že příznivý efekt RTX je patrný zejména u (relapsem obecně více ohrožených) PR3-ANCA pozitivních pacientů, zatímco u MPO-ANCA pozitivních pacientů nebyl zjištěn rozdíl (*Unizony S et al., 2016*).

Účinnost rituximabu jak v indukční, tak udržovací léčbě AAV byla tedy prokázána, optimální způsob vedení udržovací terapie rituximabem ale nebyl jasný. Teoreticky je možné rituximab opakovaně podávat: a) při klinicky patrném relapsu; b) při znovuobjevení se B lymfocytů v periferní krvi a/nebo vzestupu či návratu positivity ANCA protilátek; c) preemptivně, tj. v předem daných fixních intervalech. Výhodu preemptivního podávání rituximabu v dávce 1 g každých 6 měsíců po dobu 2 roky prokázali v retrospektivní studii britští autoři (*Smith RM et al., 2012*).

V randomizované studii MAINRITSAN 2 bylo provedeno přímé porovnání preemptivní léčby proti podání „podle potřeby“. Po 28 měsících byl u pacientů s fixním intervalem podání rituximabu (po dobu studie podáno 5 infúzí) relaps pozorován v 10 % a při podávání rituximabu „podle potřeby“ – dle hladiny/vzestupu B lymfocytů a/nebo ANCA protilátek (po dobu studie podány v mediánu 3 infúze) u 17 % pacientů, rozdíl v počtu relapsů nebyl statisticky významný ($p=0,22$). Prvotní závěr studie byl, že by mohlo být dávkování podle potřeby snížit potřebný počet infúzí rituximabu při zachování stejné účinnosti (*Charles P et al., 2018*). Sami autoři pak ale tento závěr zpochybnili, když při spojení dat ze všech MAINRITSAN studií včetně dlouhodobého sledování byl individuálně volený interval podání rituximabu spojen s vyšším rizikem relapsu než pravidelné preemptivní podávání (*Delestre F et al., 2022*).

Lepší efekt fixně podávaného rituximabu v porovnání s azathioprinem v udržovací léčbě AAV pak potvrdily i výsledky studie RITAZAREM (*Smith RM et al. 2023*), která zařazovala jen pacienty s relabující vaskulitidou a využívala vyšší dávky rituximabu než studie MAINRITSAN. Rituximab byl ve studii RITAZAREM vůči azathioprinu superiorní v prevenci relapsu (HR = 0,41, 95% CI 0,27-0,61, $p < 0,001$).

Nedořešenou otázkou zůstává, jak postupovat s pacienty, kteří již udržovací terapii rituximabem absolvovali. Důležité zkušenosti jsou v tomto ohledu získávány i z observačních studií. V jednom britském centru (*Alberici F et al., 2015*) bylo léčeno 69 pacientů s AAV v úvodu rituximabem a dále udržovací léčbou rituximabem v dávce

á 1 gram po 6 měsících do doby 2 let. Během sledování po skončení léčby byl relaps zjištěn u 28 pacientů, rizikové faktory významně asociované s relapsem zahrnovaly: a) PR3-ANCA typ protilátek, b) znovuobjevení se B lymfocytů do 12 měsíců po posledním RTX, c) změnu z ANCA negativity na pozitivitu. V jiné studii ze stejného centra (*McClure et al., 2021*), která se pokoušela predikovat riziko relapsu po RTX v různých modelech, bylo v době ukončení RTX pro následný relaps nejrizikovější ORL postižení, zatímco v modelu s parametry po 12 měsících od poslední dávky RTX se jako nejrizikovější jevila ANCA pozitivita. Je ale zřejmé, že i po dlouhodobé léčbě RTX se relapsy vyskytují u nemalé části pacientů.

Problematikou dlouhodobé terapie RTX se zabývala i další francouzská randomizovaná studie MAINRITSAN 3 (*Charles P et al., 2020*), která porovnávala delší pokračování v léčbě rituximabem (dalších 18 měsíců v dávce 500 mg á 6 měsíců, celkem podány 4 infúze) proti placebo. Po 28 měsících trvala remise u významně více (96 %) pacientů léčených rituximabem a než u pacientů ve větvi s placebem (74 %, $p = 0,008$). Delší léčba rituximabem nebyla spojena s vyššími nežádoucími účinky.

Celkově lze shrnout, že data z observačních i randomizovaných studií potvrzují příznivý efekt rituximabu v indukční i udržovací léčbě AAV. Stále více je proto tento lék u AAV využíván, a to dnes mnohdy i jako lék první volby. Kromě ceny je však při rozhodování se o volbě rituximabu v první linii nutno uvážit poměr prospěchu vs. rizika u každého pacienta, rituximab je ale nepochybně první volbou u pacientů s relapsem vaskulitidy.

7.4.3 Plazmaferézy

Pro závažné formy vaskulitidy (zejména s těžkou renální vaskulitidou, tj. s kreatininem nad 500 $\mu\text{mol/l}$, či jinak život ohrožující vaskulitidou včetně krvácení do plic) bylo dlouho doporučováno přidání série plazmaferéz (*Yates M et al., 2016*). Většinou se v praxi provádělo 5-7 výkonů během 10-14 dnů (nejprve denně, dále obden). Náhradním roztokem byl obvykle albumin, u pacientů s rizikem krvácení bylo možné po provedení plazmaferézy nebo i během výkonu využít také mraženou plazmu. Nejčastější nežádoucí účinky plazmaferéz souvisely obecně zejména s cévním přístupem (kterým bývá centrální žilní katetr), někdy se vyskytovaly alergické reakce.

Přestože byly plazmaferézy u závažné vaskulitidy doporučovány, důkazy pro jejich účinnost nebyly úplně jednoznačné. Ve studii MEPEX porovnávající přidání plazmaferézy vůči přidání intravenózního metylprednisolonu ke standardní terapii těžké renální formy AAV

byla sice ve srovnání s metylprednisolonem prokázána vyšší účinnost plazmaferéz pro obnovení renální funkce (69 % vs. 49 % po třech měsících; snížení rizika renálního selhání v jednom roce o 24 %) (Jayne D et al. 2007), po mediánu sledování čtyři roky již ale nebylo možné prokázat prospěch terapie plazmaferézou na výskyt renálního selhání ani mortalitu (Walsh M et al., 2013). Ještě méně kvalitních dat pak bylo k dispozici o benefitu plazmaferézy u krvácení do plic (Klemmer P et al., 2003).

Proto byla provedena studie PEXIVAS (Walsh M et al., 2020), největší studie, kterou se u AAV zatím podařilo realizovat. Ve studii bylo 704 pacientů se závažnou AAV (definovanou glomerulární filtrací pod 50 ml/min a/nebo difúzním plicním krvácením) dvojitě randomizováno k provedení vs. neprovedení plazmaferéz a zároveň k vysoké (standardní) vs. nízké (redukované) dávce kortikosteroidů (ty budou diskutovány v další podkapitole). Úmrtí nebo selhání ledvin se vyskytlo u 28 % pacientů léčených plazmaferézou a 31 % pacientů bez plazmaferézy (HR = 0,86; 95% CI = 0,65-1,13; p=0,27), rozdíl tedy nebyl významný. Významný rozdíl nebyl patrný ani při porovnání účinnosti plazmaferézy u předem definovaných podskupin pacientů (např. plicní krvácení, nutnost dialýzy při vstupu do studie apod.).

Indikace k plazmaferéze byla po publikaci výsledků studie opakovaně diskutována a četnost provádění výkonu jistě částečně poklesla (Kronbichler A et al., 2021; Specks U et al., 2021). V následné meta-analýze randomizovaných studií věnujících se problematice plazmaferéz u AAV nebyl prokázán vliv plazmaferézy na celkovou mortalitu, plazmaferézy ale zřejmě snižují riziko selhání ledvin v čase 12 měsíců (relativní riziko 0,62 (95% CI 0,39-0,98)), zároveň však zvyšují riziko závažné infekce v čase 12 měsíců (relativní riziko 1,27; 95% CI 1,08-1,49) (Walsh M et al., 2022).

7.4.4 Kortikosteroidy a možná redukce jejich dávky

Rituximab při porovnání s cyklofosfamidem nevedl ke snížení výskytu nežádoucích účinků (Jones RB et al., 2010; Stone JH et al., 2010), a pozornost se tak následně zaměřila na toxicitu kortikosteroidů. Je jistě pravdou, že kortikosteroidy ve vyšších dávkách jsou pacienty obecně vnímány negativně a zodpovídají za mnoho pacienty nejvíce obtěžujících nežádoucích účinků.

Nejsnazší cestou k redukci dávky kortikosteroidů je její samotné rychlejší snížení. Jak bylo výše zmíněno, standardní vs. redukovaná dávka kortikosteroidů (kumulativní dávka byla snížena o 50 %) byla hodnocena ve studii PEXIVAS (Walsh M et al., 2020). Ve studii nebyl

zjištěn rozdíl v účinnosti redukované dávky kortikosteroidů v porovnání se standardní dávkou, přitom byla redukováná dávka spojena s významně nižší frekvencí závažných infekcí. Tento nový protokol léčby kortikosteroidy začínající na stejné vysoké dávce, ale využívající rychlejší následné snížení, byl rychle akceptován a stal se základem léčby AAV v nových doporučeních (viz kap 7.5).

Jinou možností, jak dosáhnout redukce dávky kortikosteroidů, je posílit indukční léčbu (např. využít kombinaci rituximabu a nízkodávkovaného cyklofosfamidu) a kortikosteroidy buď výrazně omezit, nebo zcela vysadit (*McAdoo SP et al., 2019; Pepper RJ et al., 2019*).

Poslední možností je pak nahradit kortikosteroidy lékem jiným. To se zdálo donedávna takřka nepředstavitelné, ale v posledních letech byly v této indikaci úspěšně testovány inhibitory komplementu (viz dále, kap. 7.4.5).

7.4.5 Inhibice komplementu v léčbě AAV

Pro pauci-imunní charakter onemocnění a chybění imunodepozit nebyla úloha komplementu v patogenezi AAV dlouho považována za významnou. Do popředí zájmu se pak komplement dostal na základě *in vitro* a *in vivo* pozorování, která nejprve prokázala význam alternativní cesty aktivace komplementu u AAV a následně i možný efekt látky původně nazvané CCX168, p.o. inhibitoru receptoru pro C5a složku komplementu, na snížení výskytu srpků, proteinurie i hematurie na myším modelu MPO-ANCA asociované vaskulitidy (*Xiao H et al., 2014; Tesar V et Hruskova Z, 2022*).

Lék CCX168 později dostal jméno avacopan a byl testován u pacientů s AAV v několika randomizovaných klinických studiích. Ve studii CLEAR u 67 pacientů s novou nebo relabující AAV avacopan za současného podání stávající terapie nejprve částečně a později (téměř) zcela nahradil u pacientů s AAV prednison s dosažením minimálně srovnatelné účinnosti a uspokojivým bezpečnostním profilem (*Jayne DRW et al., 2017*). Americká studie CLASSIC (*Merkel P et al., 2020*) s avacopanem byla spíše bezpečnostní studií a nenalezla žádné rizikové signály. Ve studii fáze 3 nazvané ADVOCATE, provedené u 331 pacientů s novou nebo relabující AAV, byl avacopan spolu se standardní terapií cyklofosfamidem nebo rituximabem v čase 26 týdnů non-inferiorní (72 % vs. 70 %) a v čase 52 týdnů superiorní (66 % vs. 55 %) v míře remise v porovnání s prednisonem a standardní terapií (*Jayne DRW et al., 2021*), i když je pravdou, že ani ve větvi s avacopanem terapie nakonec úplně bez kortikosteroidů nebyla. Pozorován byl i příznivý efekt avacopanu na glomerulární filtraci a albuminurii a po 52 týdnech byl patrný i pozitivní vliv na parametry kvality života.

Avacopan byl pro využití v léčbě AAV na základě těchto dat schválen americkým lékovým úřadem FDA i evropským úřadem EMA.

7.4.6 Jiná léčiva, studie a výhled do budoucna

U AAV, zejména v kontextu refrakterního onemocnění, bylo nebo stále je testováno mnoho dalších léčiv – např. 15-deoxyspergualin (gusperimus), intravenózní imunoglobuliny, anti-thymocytární globulin, alemtuzumab, anti-TNF α (tumor-nekrotizující faktor) léčba, tj. infliximab a etanercept, či abatacept (*Hrušková Z et Tesař V, 2014*). Vzhledem k vysoké účinnosti rituximabu (90 % i u relabujících pacientů – *Smith RM et al., 2020*), bude ale při přímém porovnání pro jakýkoli nový lék obtížné prokázat jeho benefit, i když zdaleka ne všechny potřeby stran terapie byly u pacientů s AAV splněny.

Mykofenolát-mofetil lze na základě výsledků studií (*Jones RB et al., 2019*) využít u méně agresivně probíhající vaskulitidy (zejména MPO-ANCA asociované) v indukční terapii jako možnou alternativu k cyklofosfamidu nebo rituximabu. Využívá se stále i v udržovací fázi, ale jeho činnost je v této indikaci nižší než u azathioprinu (*Hiemstra TF et al., 2010*).

Belimumab (monoklonální protilátka proti B lymfocyty stimulujícímu faktoru) byla u AAV testována jako přídatná terapie k zvyklé udržovací terapii azathioprinem a kortikosteroidy, ale studie neprokázala efekt (*Jayne D et al., 2019*). Belimumab je však u AAV nadále testován u PR3-ANCA asociované vaskulitidy v režimu kombinace s rituximabem (studie COMBIVAS, *McClure ME et al., 2023*), kde by mohl potencovat efekt rituximabu na B lymfocyty.

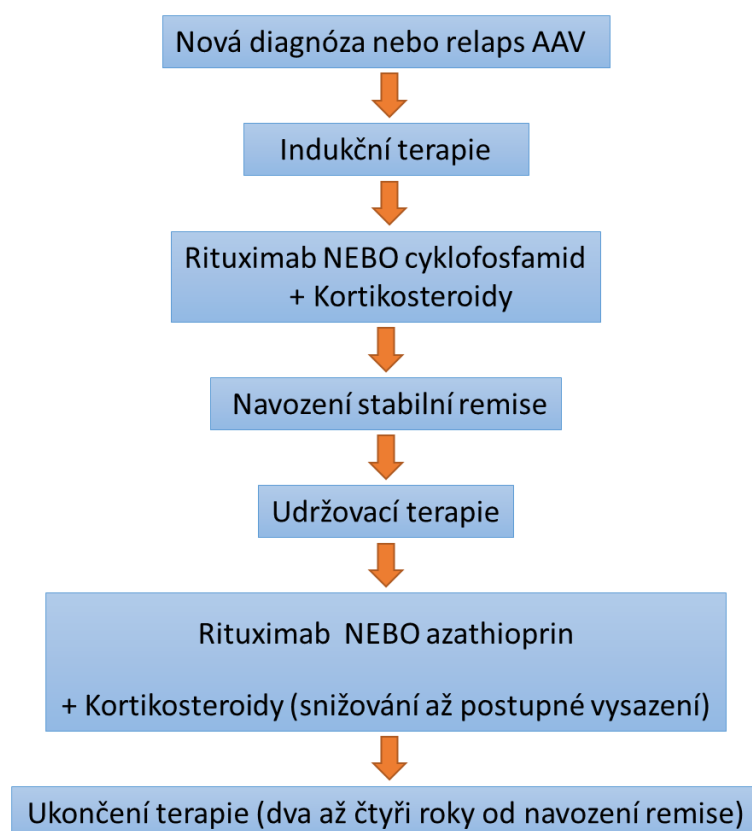
Specifickou podskupinou AAV je eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou. Jak bylo v práci zmíněno, toto onemocnění se ostatním AAV částečně vymyká, a i terapie EGPA je specifická. Dva různé klinické fenotypy, mající i odlišný genetický podklad (viz výše, *Lyons P et al, 2019*), mohou vyžadovat zřejmě také jiný klinický přístup. Pokud u pacientů dominují vaskulitické projevy, bývá postupováno jako v případě ostatních AAV a ověřena byla i účinnost rituximabu. U ANCA-negativních pacientů je volba terapie jiná a velmi slibným lékem je u těchto pacientů mepolizumab, monoklonální protilátka proti interleukinu 5 (*Lyons P et al., 2019, Wechsler ME et al., 2017*), viz také současné doporučení v kap. 7.5 zahrnující i doporučení pro EGPA, kde je ale postup volen dle charakteru onemocnění a nikoli podle ANCA positivity.

Pozornost ve výzkumu se dnes spíše soustředí na konkrétní vybrané užší podskupiny pacientů se stále neuspokojivými výsledky léčby. Léčba musí zohlednit závažnost

onemocnění a typ jeho projevů, věk i komorbidity pacienta. Hledány jsou biomarkery, které by v době diagnózy dokázaly odhadnout prognózu pacienta a napomoci tak optimální volbě terapeutického postupu. Vzhledem ke známým rozdílům mezi PR3-ANCA a MPO-ANCA asociovanými vaskulitidami by bylo lepší studovat tyto pacienty odděleně i v klinických studiích, což však naráží na problém nízké incidence a prevalence onemocnění (*Watts RA et Scott DG, 2012*). Nelze ale vyloučit, že doporučená terapie se v budoucnu bude podle typu protilátek přece jen lišit.

7.5 Současná doporučení pro léčbu ANCA-asociovaných vaskulitid

V posledním desetiletí bylo pro léčbu ANCA-asociované vaskulitidy vydáno několik mezinárodních doporučení a doporučených postupů odborných společností, která se pochopitelně do značné míry překrývají. Graficky je současný algoritmus pro základní léčbu AAV podle poslední verze mezinárodních nefrologických doporučení KDIGO (*KDIGO 2021*) zachycen na následujícím obrázku (Obr. 7.1).



Obr. 7.1 Algoritmus pro léčbu AAV (upraveno podle KDIGO 2021)

Ve stručnosti je dnes ve většině případů u GPA nebo MPA s generalizovaným systémovým postižením stále volena kombinovaná imunosupresivní léčba vysokodávkovanými kortikosteroidy a buď rituximabem nebo cyklofosfamidem s následným převodem na udržovací terapii azathioprinem nebo rituximabem. Dávka kortikosteroidů by měla být poměrně rychle snižována. V klinické praxi stále platí, že je vždy potřeba přistupovat ke každému pacientovi individuálně – žádné doporučení tedy neplatí absolutně.

EULAR doporučení (*Hellmich B et al., 2023*) navazují na předchozí verzi (*Yates M et al., 2016*) a, kde bylo potřeba, aktualizují svá tvrzení na základě výše popsaných závěrů randomizovaných studií, metaanalýz a dalších zjištění. Jak již bylo zmíněno, místo termínu „nezávažná“ a „závažná“ vaskulitida preferují termín „orgán- či život-neohrožující“, resp. „ohrožující“ vaskulitida. Obsahují 4 přesahující principy, které byly zmíněny v kap. 7.2, a 17 vlastních doporučení.

V porovnání s KDIGO i svojí starší verzí EULAR doporučení posunula u pacientů s rychle progredující glomerulonefritidou hranici ke zvážení přidání plazmaferézy z původních 500 $\mu\text{mol/l}$ S-kreatininu již k hodnotě 300 $\mu\text{mol/l}$ (v souladu s doporučením, které doprovázelo meta-analýzu studií o plazmaferézách u AAV (*Zeng L et al., 2022*)), ale plazmaferéza již není obecně doporučována u pacientů s krvácením do plic. Posun ve prospěch rituximabu nastal u život neohrožující vaskulitidy, kde je uváděn jako první volba indukční terapie a také má nyní dle EULAR doporučení rituximab první místo u všech pacientů v terapii udržovací, bez ohledu na způsob indukce. Nové je i doporučení pro využití avacopanu, jehož přesné místo v terapii AAV bude ještě upřesňováno. Zatím může být zvážen v indukční terapii GPA nebo MPA zejména tam, kde je třeba se vyhnout vysoké dávce kortikosteroidů. Příznivý efekt na zlepšení funkce ledvin u pacientů se vstupně nižší glomerulární filtrací pozorovaný ve studiích (*Cortazar FB et al., 2023*) bude nutné ověřit v klinické praxi.

Pro navození remise nově diagnostikované nebo relabující EGPA s orgán- nebo život-ohrožujícími manifestacemi je v EULAR guidelines doporučena kombinace vysokodávkovaných kortikosteroidů a cyklofosfamidu, event. i rituximabu, s následným využitím methotrexátu, azathioprinu, mepolizumabu nebo rituximabu. U mírnější formy EGPA stačí v indukci samotné kortikosteroidy. Relabující nebo refrakterní EGPA bez orgán- nebo život-ohrožujícími choroby by měla být v indukci i v udržovací fázi léčena mepolizumabem.

8 Seznam použité literatury

- Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who receive repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54:1153-60.
- Al-Soudi A, Vegting Y, Klarenbeek PL, et al. Do Relapses Follow ANCA Rises? A Systematic Review and Meta-Analysis on the Value of Serial ANCA Level Evaluation. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9:844112.
- Andrulli S, Rossini M, Gigliotti G, et al.; ITA-KID-BIO-Group. The risks associated with percutaneous native kidney biopsies: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2023; 38:655-663.
- Augusto JF, Langs V, Demiselle J, et al. Low Serum Complement C3 Levels at Diagnosis of Renal ANCA-Associated Vasculitis Is Associated with Poor Prognosis. *PLoS One*. 2016; 11:e0158871.
- Ball GV. The history of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010; 36:439-46.
- Basu N, McClean A, Harper L, et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:207-11.
- Berden A, Göçeroglu A, Jayne D, et al. Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. *BMJ*. 2012; 344: e26.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, Neumann I, Noël LH, Pusey CD, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:1628-36.
- Berden AE, Nolan SL, Morris HL, et al. Anti-plasminogen antibodies compromise fibrinolysis and associate with renal histology in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:2169-79.
- Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum*. 2004; 51:83-91.
- Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13:683-692.
- Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018; 94:1177-1188.
- Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, et al; ADVOCATE Study Group. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep*. 2023; 8:860-870.
- Crawshaw H, Wells M, Austin K, et al. Patient reported outcomes in systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2022; 34:33-38.
- Češka R a kol. *Interna*. 3. vydání. Triton, Praha, 2020.
- de Groot K, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E. Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol*. 2001; 55:31-8.
- 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: 670–680.
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:2461-9.
- de Lind van Wijngaarden RA, van Rijn L, Hagen EC, et al. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:237-52.
- DeJaco C, Guillevin L. New Classification Criteria for Small-Vessel Vasculitis: Is Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Inclusion Their Major Advance? *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74:383-385.

- Dekkema GJ, Abdulahad WH, Bijma T, et al. Urinary and serum soluble CD25 complements urinary soluble CD163 to detect active renal anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34:234-242.
- Delestre F, Charles P, Guillevin L, et al. Rituximab as Maintenance Therapy for ANCA-associated Vasculitides: Pooled Analysis and Long-term Outcome of MAINRITSAN Trials [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74 (suppl 9).
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al; New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; 383:347-358.
- Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:371-80.
- Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al; American College of Rheumatology; American Society of Nephrology; European League Against Rheumatism. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:863-4.
- Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1973; 52:535-61.
- FijoŁek J, Wiatr E. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) - their role in pathogenesis, diagnosis, and treatment monitoring of ANCA-associated vasculitis. *Cent Eur J Immunol*. 2020; 45:218-227.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70:488-94.
- Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75:124-137.
- 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; 71:784-791.
- Gou SJ, Yuan J, Wang C, et al. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8:1884-91.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81:309-314.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81:1654-1660.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1771- 1780.
- Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al.; EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:955-60.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023: ard-2022-223764.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304:2381-8.
- Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med*. 2005; 143:621-31.
- Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:257-66.
- Hrušková Z, Bednářová V, Tesař V. ANCA-asociované vaskulitidy. In Závada J, Mann H, et al. *Revmatologie v klinických scénářích*. 2. vydání. Maxdorf, Praha, 2022.

- Hrušková Z, Marečková H. Imunologické vyšetření v nefrologii. Postgraduální medicína, 2013; 15: 594-599.
- Hrušková Z, Tesař V. Biologická léčba ANCA-asociované vaskulitidy. Acta medicinae. Biologická léčba. 2014; 3: 21-22.
- Hrušková Z, Tesař V. Doporučení pro léčbu ANCA asociované vaskulitidy. In Ryšavá R, Viklický O, et al. Vybrané doporučené postupy v nefrologii. 1. vydání. Maxdorf, Praha, 2022.
- Hrušková Z, Tesař V. Monoklonální protilátky v léčbě ANCA-asociované vaskulitidy. In Rychlík I et al. Budoucnost farmakoterapie v nefrologii. 1. vydání. Mladá fronta, Praha, 2015.
- Hrušková Z, Tesař V. Nová klasifikační kritéria pro ANCA asociované vaskulitidy. Postgraduální nefrologie 2022; 20: 23-26.
- Hrušková Z, Tesař V. Novinky v klasifikaci (ANCA-asociovaných) vaskulitid. Kazuistiky v angiologii 2013; 1: 3-7.
- Hrušková Z, Tesař V. Vaskulitidy (různé kapitoly). In Karetová D, Chochola M, et al. Vaskulární medicína. 1. vydání. Maxdorf, Praha, 2017.
- Hrušková Z. ANCA-Associated Vasculitides: Complex Diagnostic Approach. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Praha, 2009.
- Hur JH, Chun EJ, Kwag HJ, et al. CT Features of Vasculitides Based on the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference Revised Classification. Korean J Radiol. 2017; 18:786-798.
- Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020; 173:179-187.
- Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). Ann Rheum Dis. 2018; 77:1143-1149.
- Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, et al.; BREVAS Study Collaborators. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study. Arthritis Rheumatol. 2019; 71:952-963.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al.; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med. 2003; 349:36-44.
- Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 48–55.
- 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.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. J Am Soc Nephrol. 2017; 28:2756-2767.
- Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al.; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2021; 384:599-609.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus committee. Arthritis Rheum. 1994; 37:187-192.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65:1-11.
- Jennette JC, Falk RJ. L1. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: observations, theories and speculations. Presse Med. 2013; 42:493-8
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. N Engl J Med. 1997; 337: 1512–1523.
- Jones RB, Furuta S, Cohen Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. Ann Rheum Dis. 2015; 74:1178-82.
- Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis. 2019; 78:399-405.

- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363:211-20.
- Kain R, Tadema H, McKinney EF, et al. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:556-66.
- Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 661–670.
- Kallenberg CG. Usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in diagnosing and managing systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28:8-14.
- Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26:537-42.
- 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.
- Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1149–1153.
- Klener P a kol. *Vnitřní lékařství. 4. přepracované a doplněné vydání.* Galén, Praha, 2011.
- Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21:7319.
- Kronbichler A, Shin JI, Wang CS, et al. Plasma exchange in ANCA-associated vasculitis: the pro position. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36:227-231.
- Langford CA, Fauci AS. The Vasculitis Syndromes. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e.* McGraw Hill. 2022.
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1101–1107.
- Lionaki S, Blyth ER, Hogan, S. L. et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64; 3452–3462.
- 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; 69:1036-43.
- Luqmani RA, Suppiah R, Grayson, PC et al. Nomenclature and classification of vasculitis – update on the ACR/EULAR diagnosis and classification of vasculitis study (DCVAS). *Clin Exp Immunol* 164, Suppl. 1: 11–13, 2011.
- 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; 10:5120.
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 214–223.
- Mahr A, Katsahian S, Varet H, et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1003–1010.
- Mahr A, Specks U, Jayne D. Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58:1707-1709.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1094-100.
- McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34:63-73.
- 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; 92:693-702
- McClure ME, Gopaluni S, Wason J, et al. A randomised study of rituximab and belimumab sequential therapy in PR3 ANCA-associated vasculitis (COMBIVAS): design of the study

- protocol. *Trials*. 2023;24:180.
- McClure ME, Zhu Y, Smith RM, et al. Long-term maintenance rituximab for ANCA-associated vasculitis: relapse and infection prediction models. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60:1491-1501.
 - Mercado U. Wegener's granulomatosis: the man behind the eponym. *Cleve Clin J Med*. 1994; 61:428-30.
 - Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol* 2020; 2:662–71.
 - Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:543-546.
 - Moiseev S, Novikov P, Jayne D, et al. End-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32:248-253.
 - Monti S, Brandolino F, Milanese A, et al. Novel Therapies for ANCA-associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23:38.
 - Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmun Rev*. 2014; 13:723-9.
 - Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15:91-101.
 - Nelveg-Kristensen KE, Szpirt W, Carlson N, et al. Increasing incidence and improved survival in ANCA-associated vasculitis—a Danish nationwide study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 37:63-71.
 - Odler B, Riedl R, Gauckler P, et al.; RAVE–ITN Research Group. Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2023: ard-2022-223401.
 - O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C, et al. Urinary Soluble CD163 in Active Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27:2906-16.
 - Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, et al.; RAVE-Immune Tolerance Network Research Group. Association of Serum Calprotectin (S100A8/A9) Level With Disease Relapse in Proteinase 3-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69:185-193
 - Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58:260-268.
 - Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81:1647-1653.
 - Rahmattulla C, de Lind van Wijngaarden RA, Berden AE et al.; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Renal function and ear, nose, throat involvement in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prospective data from the European Vasculitis Society clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54:899-907.
 - Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000; 43:1021-32.
 - Robson J, Doll H, Suppiah R, 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: 177-84.
 - Robson JC, Dawson J, Doll H, et al. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77:1157-1164.
 - Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al.; DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81:315-320.
 - Salmela A, Rasmussen N, Tervaert JWC, et al. Chronic nasal *Staphylococcus aureus* carriage identifies a subset of newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis patients with high relapse rate. *Rheumatology* 2017; 56:965-72.

- Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, et al.; EUVAS. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023; gfac320.
- Savige J, Gillis D, Benson E, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol*. 1999; 111:507-13.
- Scurt FG, Bose K, Hammoud B, et al. Old known and possible new biomarkers of ANCA-associated vasculitis. *J Autoimmun*. 2022; 133:102953.
- Segelmark M. Investigation and diagnosis of small vessel vasculitis. *Přednáška*. EUVAS vasculitis course 2017, Cambridge, Velká Británie.
- Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:3760-9.
- Smith RM, Jones RB, Specks U et al.; RITAZAREM co-investigators. 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; ard-2022-223559.
- Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79:1243-1249.
- 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.
- Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013; 369: 417 – 427.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363:221-32.
- 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; 70:80-5.
- 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;899-905.
- Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al.; DCVAS INVESTIGATORS. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81:321-326.
- Tarzi RM, Pusey C. Current and future prospects in the management of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10:279-93.
- Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77:1150-1156.
- Tesar V, Hruskova Z. Complement Inhibition in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol*. 2022; 13:888816.
- Tesar V, Hruskova Z. Treatment of Granulomatosis with Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: Should Type of ANCA Guide the Treatment? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15:1519-1521.
- Tesař V, Viklický O, et al. *Klinická nefrologie*. 2. vyd. Grada, Praha, 2015.
- Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51:100-9.
- Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:1166-9.
- van Daalen EE, Wester Trejo MAC, Göçeroğlu A, et al. Developments in the Histopathological Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020; 15:1103-1111.
- van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1: 425–429.
- Vasculitis Classification. Dostupné z: <https://rheumatology.org/criteria> (Přístup v září 2022).

- Viklický O, Janoušek L, Baláž P a kol. Transplantace ledviny v klinické praxi. 1. vyd. Grada Publishing, Praha, 2008.
- 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.
- 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.
- 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.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:222-7.
- Watts RA, Scott DG. ANCA vasculitis: to lump or split? Why we should study MPA and GPA separately. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2115–2117.
- Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017; 376:1921-1932.
- Wilde B, van Paassen P, Witzke O, Tervaert JW. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2011; 9:599-612.
- Woywodt A, Matteson EL. Wegener's granulomatosis--probing the untold past of the man behind the eponym. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45:1303-6.
- Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a Receptor (CD88) Blockade Protects Against MPO-ANCA G_n. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25:225–31.
- Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel)*. 2016; 1:205-15
- Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17:60-64.
- 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.
- Zdražil J, Horák P, Karásek D. Moderní farmakoterapie autoimunitních chorob. 1. vyd. Maxdorf, Praha, 2015.
- Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. *BMJ*; 376: e064597.

9 Komentář k publikacím zařazeným do habilitační práce

Do této habilitační práce byly zařazeny čtyři vlastní publikace věnující se tématu ANCA-asociovaných vaskulitid. Pro přehlednost jsou v této části práce citace literatury pro komentáře uváděny vždy přímo za komentářem.

Na nefrologických pracovištích se pochopitelně setkáváme s pacienty zejména s postižením ledvin, které může být doprovázeno postižením plic. Jak postižení plic, tak postižení ledvin, zejména to se sníženou glomerulární filtrací či dokonce vyžadující náhradu funkce ledvin, patří mezi prognosticky nepříznivé faktory s často závažným průběhem onemocnění. Není překvapením, že právě tito pacienti pak vyžadují i nejagresivnější léčbu. A právě tomuto typu pacientů se věnovaly následující komentované práce:

1. **Hruskova Z**, Casian AL, Konopasek P, Svobodova B, Frausova D, Lanska V, Tesar V, Jayne DR. Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):211-4. **IF= 2,607** (*viz Příloha 1*)
2. **Hruskova Z**, Honsova E, Berden AE, Rychlik I, Lanska V, Zabka J, Bajema IM, Tesar V. Repeat protocol renal biopsy in ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1728-32. **IF = 3,577** (*viz Příloha 2*)
3. **Hruskova Z**, Stel VS, Jayne D, Aasarød K, De Meester J, Ekstrand A, Eller K, Heaf JG, Hoitsma A, Martos Jimenéz C, Ravani P, Wanner C, Tesar V, Jager KJ. Characteristics and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener) and Microscopic Polyangiitis Requiring Renal Replacement Therapy: Results From the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Am J Kidney Dis*. 2015 ;66(4):613-20. **IF = 6,269** (*viz Příloha 3*)
4. Frausová D, **Hrušková Z**, Lánská V, Lachmanová J, Tesar V. Long-term outcome of patients with ANCA-associated vasculitis treated with plasma exchange: a retrospective, single-centre study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:168. **IF = 4,121** (*viz Příloha 4*)

9.1 Komentář k publikaci 1: Dlouhodobé výsledky u závažného alveolárního krvácení při ANCA-asociované vaskulitidě: retrospektivní kohortová studie

(Difúzní) alveolární hemoragie je významným plicním projevem ANCA-asociované vaskulitidy, který se může manifestovat jako bezprostředně život ohrožující stav vyžadující umělou plicní ventilaci, ale i jako velmi mírné postižení, kdy je nález zjištěn náhodně na zobrazovacích metodách a pacient je prakticky asymptomatický. Závažné alveolární krvácení (obzvláště vyžadující ventilační podporu) je nejčastější příčinou časného úmrtí na aktivní vaskulitidu¹ a i dlouhodobá prognóza těchto pacientů bývá limitovaná, i když v době vzniku komentované práce dostupná data plynula spíše ze starších nebo malých observačních studií².

Cílem komentované retrospektivní studie³ proto bylo popsat základní charakteristiky pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou a závažným plicním krvácením ve dvou velkých evropských centrech (v Cambridge ve Velké Británii a v Praze v České republice) a zhodnotit prognózu těchto pacientů. Pouze 1 z 53 pacientů s plicním krvácením v této studii neměl zároveň renální postižení, což může ukazovat na společnou „vaskulitickou“ patogenезi srpkovité nekrotizující glomerulonefritidy i plicní kapilaritidy, ale může být jistě ovlivněno také primárně nefrologickým charakterem obou pracovišť, i když se obě věnují problematice ANCA-asociované vaskulitidy komplexně.

Jak bylo opakovaně zmíněno v úvodním přehledu a bývá zdůrazňováno ve všech doporučeních, časné stanovení diagnózy a časné zahájení adekvátní terapie je u ANCA-asociované vaskulitidy klíčovým prognostickým faktorem. Přestože se povědomí o onemocnění obecně zlepšilo a stanovení ANCA protilátek je dnes rutinně dostupné, opožděná diagnóza je stále velkým problémem. V komentované studii bylo zjištěno, že většina pacientů popisovala před nástupem závažné fáze krvácení prodromální příznaky (někdy trvající i několik týdnů) a někteří pacienti měli dokonce i déle trvající hemoptýzu. Lze jen spekulovat, zda pacienti odkládají vyšetření a nevyhledávají pomoc z důvodu obavy ze závažné diagnózy či zda ani přítomnost alarmujícího příznaku nevede k dostatečně rychlému stanovení diagnózy.

Cílem observační studie nebylo hodnotit použitou terapii, ale v menší skupině pacientů, kteří nebyli léčeni plazmaferézou, nebyl (stejně jako o několik let později ve studii PEXIVAS⁴) zjištěn rozdíl v přežití proti pacientům, kteří (tehdy v této indikaci široce využívanou) plazmaferézou léčeni byli, i když je samozřejmě možné, že rozhodnutí pacienty

plazmaferézou neléčit bylo učiněno zejména v mírnějších případech, nebo tam, kde se stav rychle zlepšil bez ní.

Časná mortalita ve studii byla relativně nízká, resp. nižší než v předchozích studiích², s menším zastoupením úmrtí z infekčních příčin⁵. V rámci studované kohorty bylo navíc pozorováno další zlepšení v přežití akutní fáze při stanovení diagnózy v pozdějších letech (po roce 2003), umožňující zřejmě využití nových diagnostických i léčebných metod. Pokud se pacienti zotaví z akutní fáze, plicní funkce následkem prodělaného krvácení u většiny není významně ovlivněna. Dlouhodobé přežití pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou, kteří prodělají závažné krvácení do plic, zůstává proti ostatním pacientům s touto chorobou ale nadále snižené⁶, negativními prognostickými faktory nalezenými ve studii byl zejména vyšší věk a vstupní nutnost dialyzační léčby, i když v dlouhodobém přežívání bylo proti starším datům znatelné zlepšení².

Práce v době svého vzniku přispěla k lepší představě o charakteristice a prognóze pacientů s tímto závažným projevem vaskulitidy a patřila k jednomu z největších popsanych souborů. Potvrdila i v této podskupině trendy popisované u vaskulitid obecně (např. lepší přežívání u pacientů diagnostikovaných v nedávnější době⁷ či vyšší věk a horší funkci ledvin jako nepříznivé prognostické faktory⁸).

Seznam použité literatury:

1. Casian A, Jayne D. Management of alveolar hemorrhage in lung vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:335–45.
2. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:42–7.
3. Hruskova Z, Casian AL, Konopasek P, et al. Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42:211-4.
4. 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.
5. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1149–53.
6. Rihova Z, Jancova E, Merta M, et al. Long-term outcome of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28:144–52.

7. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum.* 2011;63:257-66.
8. 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.

9.2 Komentář k publikaci 2: Opakovaná protokolární renální biopsie u ANCA-asociované renální vaskulitidy

Postižení ledvin je u ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů)-asociované vaskulitidy významným projevem a provedení (renální) biopsie je obecně doporučováno pro potvrzení diagnózy i zhodnocení prognózy onemocnění¹. Pro hodnocení biopsií u ANCA-asociovaných vaskulitid bylo navrženo jednoduché klasifikační schéma, které potvrdilo, že přítomnost pokročilých sklerotických změn v době diagnózy je spojena s nepříznivou renální prognózou². Pacienti s ANCA-asociovanou vaskulitidou a postižením ledvin jsou většinou léčeni kombinovanou imunosupresivní terapií (v době provedení studie cyklofosfamidem a kortikosteroidy) a průběžně je jejich stav hodnocen klinickým a laboratorním vyšetřením (včetně sérového kreatininu, erytrocyturie a proteinurie), ale o vývoji nálezů přímo v ledvinné tkáni je známo málo³.

V komentované práci³ byl hodnocen soubor 17 pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou, u kterých byla provedena opakovaná protokolární renální biopsie přibližně 1 rok (medián 13 měsíců) po stanovení diagnózy. V opakované renální biopsii byl nalezen významný pokles – i když ne úplné vymizení – aktivních změn (epitelové srpky, fibrinoidní nekróza) doprovázený významným nárůstem změn chronických (zánik glomerulů, fibróza intersticia). Důležitým ukazatelem, který koreloval s renální funkcí na konci sledování, byl vstupní počet normálních glomerulů – tento parametr je i součástí dnes používaného skóre renálního rizika s prognostickým významem⁴. V souladu s výsledky práce Hauera et al.⁵, kteří ale hodnotili rebiopsie provedené z důvodu klinického zhoršení, jsme v druhé biopsii našli téměř stejný počet normálních glomerulů jako v biopsii první. Toto pozorování naznačuje, že léčbou lze celkově proces glomerulonefritidy u vaskulitidy zastavit, ale nikoli významně reparovat již existující poškození, což zdůrazňuje význam časného stanovení diagnózy v době, kdy je postižených glomerulů minimum. Studie také ukázala přítomnost subklinické doutnající, tzv. „grumbling“, aktivity u některých pacientů, která nemusí být léčbou vždy zcela

potlačena. Pro pochopení patofyziologických mechanismů u ANCA-asociované vaskulitidy bylo zajímavé i pozorování, že i v době, kdy byli pacienti ještě léčeni pouze cyklofosfamidem (dlouho před érou rituximabu), došlo v rebiopsii k téměř úplnému vymizení přítomnosti B lymfocytů, zatímco T lymfocyty zůstaly v rebiopsii hojně zastoupeny.

Tato studie obsahovala malý, ale zcela unikátní soubor pacientů s opakovanou biopsií provedenou v době předpokládané klinické remise. Ukázalo se však, že klinické pozorování opírající se o běžné laboratorní parametry nemusí korelovat s bioptickým nálezem a ani při remisi nedojde vždy k úplnému vymizení všech aktivních změn v biopsii. Naše studie tak mimo jiné poukázala na limity, které při sledování pacientů a v diagnostice vaskulitidy máme. Jiná studie věnující se později otázce rebiopsií⁶ vyčíslila, že každé čtvrté hodnocení klinického stavu je v porovnání s výsledkem biopsie chybné. Ještě složitější než při předpokládané remisi může být hodnocení u pacientů, kde si remisi nejsme jisti, např. u pacientů s trvajícím erytrocyturií a/nebo proteinurií, které mohou zvyšovat riziko následného renálního relapsu a v případě proteinurie i úmrtí a výskytu selhání ledvin⁷. Pokud nechceme pacienty nechat opakovaně podstupovat invazivní výkon, potřebujeme pro naši klinickou praxi jednoznačně více biomarkerů, které by s aktivitou onemocnění těsněji korelovaly.

Seznam použité literatury:

1. 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.
2. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1628-36.
3. Hruskova Z, Honsova E, Berden AE, Rychlik I, Lanska V, Zabka J, Bajema IM, Tesar V. Repeat protocol renal biopsy in ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1728-32.
4. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2018; 94:1177-1188.
5. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1732–1742
6. Chapman GB, Farrah TE, Chapman FA, et al. Utility of interval kidney biopsy in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61:1966-1974.

7. Benichou N, Charles P, Terrier B, et al. Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2023;103:1144-1155.

9.3 Komentář k publikaci 3: Charakteristika a prognóza granulomatózy s polyangiitidou (Wegenerovy) a mikroskopické polyangiitidy vyžadující náhradu funkce ledvin: Výsledky z Registru ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association)

Selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin se přes pokroky v léčbě ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů)-asociované vaskulitidy stále vyskytuje u 20-30 % pacientů během 5 let¹. Nutnost náhrady funkce ledvin je u ANCA-asociované vaskulitidy obecně známým negativním prognostickým faktorem², ale oproti ostatním pacientům vyžadujícím dialýzu nebo transplantace nemusí být přežití sníženo, nicméně dostupných dat je relativně málo a ne všechna jsou ve shodě³.

Cílem komentované práce⁴ proto bylo využít robustní databázi celoevropského registru pacientů vyžadujících náhradu funkce ledvin (tehdy „ERA-EDTA registr“, později jen „ERA registr“) a zaměřit se v ní na pacienty s ANCA-asociovanou vaskulitidou (granulomatózou s polyangiitidou, dříve Wegenerovou, a mikroskopickou polyangiitidou). Do studie bylo zařazeno 2511 pacientů s vaskulitidou, kteří zahájili dialýzu nebo byli transplantováni v letech 1993-2012, s využitím dat z celkem 12 národních nebo regionálních registrů poskytujících individuální patientská data. Zatímco v severní Evropě byla častější diagnózou mezi pacienty se selháním ledvin granulomatóza s polyangiitidou, v jižní Evropě to byla mikroskopická polyangiitida, toto rozdělení tedy kopírovalo epidemiologické trendy známé z běžné populace pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou⁵, i když o typu ANCA protilátek nebylo z evropského registru možné získat údaje.

Celkové přežití pacientů se ve studii nelišilo od kontrolní skupiny pacientů bez diabetu a přežití pacientů i štěpu po transplantaci bylo u ANCA-asociované vaskulitidy dokonce lepší než u kontrolní skupiny. I když může být výběr pacientů pro transplantaci zkreslen (vybráni jsou ti „zdravější“), data ukazují, že i pacienti s ANCA-asociovanou vaskulitidou jsou vhodnými kandidáty k provedení transplantace. Obecně se v době studie doporučovalo, aby transplantace ledviny byla provedena až po roce od stanovení diagnózy, neboť časnější provedení výkonu bylo asociováno s vyšší mortalitou transplantovaných pacientů⁶.

V komentované práci byl ale čas do transplantace u většiny pacientů spíše výrazně delší, z dostupných dat však nebylo jasné, zda to byl záměr (např. čekání na déletrvající remisi), nebo to bylo způsobeno spíše obavami z charakteru pacientů se systémovým onemocněním a často pokračující imunosupresí. Z povahy dat v registru nebylo ve studii možné získat ani podrobnější informace o charakteristikách ANCA-asociované vaskulitidy a imunosupresivní léčbě pacientů, byl ale pozorován častější výskyt úmrtí na infekci než u kontrolní skupiny. Dle KDIGO doporučení z doby vzniku studie⁷ by měla být imunosupresivní terapie u pacientů s vaskulitidou na dialýze, kteří nemají známky extrarenální vaskulitidy, ukončena po přibližně 3 měsících, kdy už je naděje na reparaci renálních parametrů nízká, postupovat bychom měli ale vždy individuálně.

Komentovaná studie zahrnovala na poměry ANCA-asociované vaskulitidy velký počet pacientů a pomohla zlepšit naši představu o epidemiologii selhání ledvin s nutností náhrady funkce ledvin u této diagnózy v Evropě. Příznivá byla zjištění o celkovém přežití, které nebylo horší než obecné přežívání pacientů v registru, a to včetně skupiny, u které byla provedena transplantace. Podobná data z nadnárodních registrů (nejen dialyzovaných) pacientů, jako byla využita ve studii, umožňují porovnání rozsáhlých skupin pacientů, které by nebylo možné jiným způsobem sesbírat. Nevýhodou takových registrů pak je obvykle nedostatek podrobnějších dat o nemoci jako takové, což platilo i v tomto případě.

Seznam použité literatury:

1. de Groot K, Pusey C. End-stage renal disease and vasculitis. In: Hoffman GS, Weyand CM, Langford CA, Goronzy JJ, eds. *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*. 2nd ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012:534-543.
2. 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.
3. Hruskova Z, Geetha D, Tesar V. Renal transplantation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 Suppl 1:i159-63.
4. Hruskova Z, Stel VS, Jayne D, Aasarød K, De Meester J, Ekstrand A, Eller K, Heaf JG, Hoitsma A, Martos Jimenez C, Ravani P, Wanner C, Tesar V, Jager KJ. Characteristics and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener) and Microscopic Polyangiitis Requiring Renal Replacement Therapy: Results From the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66:613-20.

5. Weiner M, Bjørneklett R, Hrušková Z, et al. Proteinase-3 and myeloperoxidase serotype in relation to demographic factors and geographic distribution in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34:301-308.
6. Little MA, Hassan B, Jacques S, et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe? *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24:3219-25.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 139–274.

9.4 Komentář k publikaci 4: Dlouhodobé výstupy pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou léčených plazmaferézou: retrospektivní studie z jednoho centra

ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů)-asociované vaskulitidy jsou v 90-95 % případech spojeny s pozitivitou ANCA protilátek, namířených buď proti proteináze 3 nebo proti myeloperoxidáze. ANCA protilátky se zřejmě přímo účastní patofyziologických mechanismů u ANCA-asociované vaskulitidy a jsou důležitým pomocníkem pro diagnostiku i sledování aktivity ANCA-asociované vaskulitidy, i když je jejich hladiny nutné hodnotit ve správném klinickém kontextu. Vlastnosti ANCA protilátek (vysoká molekulová hmotnost, dlouhý poločas) je činí dobrým terapeutickým cílem pro léčebnou výměnu plazmaferézu a jejich rychlé odstranění může přispět k rychlejší kontrole aktivity onemocnění¹.

Provedení plazmaferézy bylo u ANCA-asociované vaskulitidy obecně doporučováno u pacientů s renálním selháním (zejména v kontextu rychle progredující glomerulonefritidy) a/nebo plicním krvácením², dlouhodobé výsledky provedených randomizovaných studií dostupné v době vzniku komentované práce ale neprokázaly dlouhodobý prospěch po léčbě plazmaferézou³. Výběr pacientů do randomizovaných studií je navíc vždy zatížen možnou chybou výběru „méně komplikovaných“ pacientů, proto je důležité získávat reálná data z běžného života. Komentovaná studie si kladla za cíl retrospektivně zhodnotit charakteristiky a výstupy pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou léčených v jednom specializovaném centru plazmaferézou mezi lety 2000 a 2010. Vzhledem k tomu, že plazmaferéza byla v centru rutinně indikována, porovnání se souborem pacientů bez plazmaferézy nebylo v této studii možné, ani nebylo jejím cílem.

Plazmaferéza byla provedena u 94 pacientů s AAV a hlavní indikací bylo u většiny pacientů závažné renální postižení bez nebo s plicním krvácením, samotné plicní krvácení bylo

indikací u menšiny pacientů. Demografické charakteristiky pacientů se celkově nelišily od jiných pacientů s AAV, charakterem souboru pacientů bylo dáno vysoké zastoupení pacientů na dialýze. Na konci sledování (medián 41 měsíců) přežívalo 60 % pacientů a 50 % pacientů bylo nezávislých na dialýze. Odhadované jednoleté a pětileté celkové i renální přežití přibližně odpovídalo hodnotám publikovaných v podobných souborech pacientů se závažnou formou AAV³, ale bylo horší než u pacientů s méně závažnými formami vaskulitidy, nebo než u všeobecné populace pacientů s AAV⁴. Prognóza těchto pacientů tedy zůstává závažná. Negativním prognostickým faktorem pro celkové i renální přežití byl zejména věk, u renálního postižení byl s lepší prognózou spojen vyšší index rozsahu postižení vaskulitidou (Disease Extent Index) – extrarenální projevy tak zřejmě mohou napomoci časnější diagnostice onemocnění v době méně rozvinutých chronických změn v ledvinách, a tím k lepšímu renálnímu přežití. Vztah mezi postižením ORL oblasti a příznivějšími bioptickými nálezy i lepší renální funkcí byl u pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou již dříve popsán⁵. Důležitým zjištěním bylo, že celková bezpečnost léčby byla uspokojivá a bezprostředně v souvislosti s provedením plazmaferézy nebylo zaznamenáno žádné úmrtí.

Tato studie vznikala v době před publikací výsledků randomizované studie PEXIVAS⁶, kde nebyl u 704 zařazených pacientů pozorován rozdíl ve výskytu úmrtí nebo renálního selhání mezi pacienty léčenými plazmaferézou a pacienty bez plazmaferézy. Výsledky studie PEXIVAS spustily diskuzi o významu a indikaci plazmaferézy u AAV jako takové. Problémem studie PEXIVAS jistě mohl být už samotný výběr pacientů vstupujících do studie („nemocnější“ pacienti nebyli zařazeni), přesto studie rychle ukázala, že indikací k plazmaferéze u AAV spíše ubyde, ale že u vybraných (užších) podskupin pacientů nebude plazmaferéza zatím zcela opuštěna. Následná meta-analýza⁷, která zahrнула data z celkem 9 studií věnovaných plazmaferéze u AAV, neprokázala vliv plazmaferézy na celkovou mortalitu, ale prokázala snížení výskytu selhání ledvin po 12 měsících, i když za cenu zvýšeného rizika infekcí po 12 měsících. Dle doporučení⁸ formulovaných na základě výsledků meta-analýzy, která byla převzata i aktuálními doporučeními EULAR⁹, je dnes doporučeno plazmaferézu zvážit u pacientů s kreatininem nad 300 $\mu\text{mol/l}$ na podkladě aktivní glomerulonefritidy, ale plazmaferéza již není doporučována u pacientů se samotným krvácením do plic. Jako vždy platí, že je ale potřeba postupovat individuálně a u každého zvážit pro a proti zvoleného postupu.

Přestože se tedy poznatky a doporučení od doby provedení naší retrospektivní práce trochu posunuly, práce neztrácí na svém významu v zachycení charakteristik a prognózy pacientů

podstupujících plazmaferézu v jednom centru zaměřenému mj. na terapii vaskulitid a do budoucna by mohlo být velmi zajímavé porovnání počtu, typu i přežití dnes léčených pacientů proti této již historické kohortě.

Seznam použité literatury:

1. Frausová D, Hrušková Z, Lánská V, Lachmanová J, Tesař V. Long-term outcome of patients with ANCA-associated vasculitis treated with plasma exchange: a retrospective, single-centre study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:168.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 139–274.
3. 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.
4. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:488-94.
5. Rahmattulla C, de Lind van Wijngaarden RA, Berden AE, et al. Renal function and ear, nose, throat involvement in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: prospective data from the European Vasculitis Society clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54:899-907.
6. 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.
7. 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.
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;* 376:e064597.
9. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023:ard-2022-223764.

9.5 Další publikace autorky k tématu ANCA-asociované vaskulitidy, které nejsou součástí habilitační práce

1. Satrapova V, Sparding N, Genovese F, Karsdal MA, Bartonova L, Frausova D, Honsova E, Kollar M, Suchanek M, Koprivova H, Rysava R, Bednarova V, Tesar V, **Hruskova Z**. Biomarkers of fibrosis, kidney tissue injury and inflammation may predict severity and outcome of renal ANCA - associated vasculitis. *Front Immunol.* 2023; 14:1122972. **IF = 8,787 (2021); Q1**
2. Moiseev S, Bulanov N, Crnogorac M, Direskeneli H, Galesic K, Gazel U, Geetha D, Guillevin L, **Hrušková Z**, Little MA, O'Neill L, Makarov E, McAdoo SP, Mohammad AJ, Moran S, Novikov P, Pusey CD, Rahmattulla C, Satrapová V, Silva J, Suvorov A, Tesar V, Terrier B, Willeit P, Zhao MH, Kronbichler A, Jayne DRW. Traditional and Disease Specific Risk Factors for Cardiovascular Events in ANCA-Associated Vasculitis: A Multinational Retrospective Study. *J Rheumatol.* 2023; jrheum.220851. **IF = 5,346 (2021); Q1**
3. Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, Faurshou M, Flossmann O, Hauser T, **Hruskova Z**, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, Åkesson A, Westman K; EUVAS. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Jan 6:gfac320. **IF = 7,186 (2021); Q1**
4. Podestà MA, Mescia F, Ricchiuto A, Smith R, Tedesco M, Cassia MA, Holle J, Sinico RA, Bruchfeld A, Gunnarsson I, Ohlsson S, Baslund B, **Hruskova Z**, Tesar V, Sabiu G, Gallieni M, Cid MC, Vaglio A, Harper L, Cozzolino M, Scolari F, Jayne D, Alberici F. Predictors of hypogammaglobulinemia in ANCA-associated vasculitis after a rituximab-based induction: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Dec 23:keac716. **IF = 7,046 (2021); Q1**
5. Tesar V, **Hruskova Z**. Complement Inhibition in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol.* 2022; 13:888816. **IF = 8,787 (2021); Q1**
6. Frydlova J, Zednikova I, Satrapova V, Pazourkova E, Santorova S, **Hruskova Z**, Tesar V, Vokurka M, Prikryl P, Korabecna M. Analysis of microRNAs in Small Urinary Extracellular Vesicles and Their Potential Roles in Pathogenesis of Renal ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(8):4344. **IF = 6,208 (2021); Q1**
7. Tesar V, **Hruskova Z**. Extrarenal complications of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA) and their impact on the outcome of the patients. *J Nephrol.* 2022; 35(4):1065-1068. **IF = 4,406 (2021); Q2**
8. Salas A, Kant S, Floyd L, Kratky V, Brix SR, Prendecki M, Schönermarck U, Scott J, Saha M, Gauckler P, Li T, Sharma PD, Ayoub I, Morris AD, Dhaygude AP, **Hruskova Z**, Tesar V, McAdoo SP, Little MA, Derebail VK, Poulton CJ, Seo P, Kronbichler A, Geetha D. ANCA Vasculitis Induction Management During the COVID-19 Pandemic. *Kidney Int Rep.* 2021; 6(11):2903-2907. **IF = 6,234; Q1**
9. Rezac J, Honsova E, Masek M, Rysava R, Neprasova M, Jancova E, **Hruskova Z**, Tesar V. Granulomatosis with polyangiitis mimicking cancer: a diagnostic dilemma. *J Nephrol.* 2022; 35(2):675-678. **IF = 4,406 (2021); Q2**
10. Sparding N, Genovese F, Rasmussen DGK, Karsdal MA, Neprasova M, Maixnerova D, Satrapova V, Frausova D, Hornum M, Bartonova L, Honsova E, Kollar M, Koprivova H, **Hruskova Z**, Tesar V. Endotrophin, a collagen type VI-derived matrikine, reflects the degree of renal fibrosis in patients with IgA nephropathy and in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial*

- Transplant.* 2022; 37(6): 1099-1108. **IF = 7,186 (2021); Q1**
11. Prikryl P, Satrapova V, Frydlova J, **Hruskova Z**, Zima T, Tesar V, Vokurka M. Mass spectrometry-based proteomic exploration of the small urinary extracellular vesicles in ANCA-associated vasculitis in comparison with total urine. *J Proteomics.* 2021; 233:104067. **IF = 3,855; Q2**
 12. van Daalen EE, Wester Trejo MAC, Göçeroğlu A, Ferrario F, Joh K, Noël LH, Ogawa Y, Wilhelmus S, Ball MJ, Honsova E, **Hruskova Z**, Kain R, Kimura T, Kollar M, Kronbichler A, Lindhard K, Puéchal X, Salvatore S, Szpirt W, Takizawa H, Tesar V, Berden AE, Dekkers OM, Hagen EC, Oosting J, Rahmattulla C, Wolterbeek R, Bos WJ, Bruijn JA, Bajema IM. Developments in the Histopathological Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15(8):1103-1111. **IF = 8,237; Q1**
 13. Tesar V, **Hruskova Z**. Treatment of Granulomatosis with Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: Should Type of ANCA Guide the Treatment? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15(10):1519-1521. **IF = 8,237; Q1**
 14. **Hruskova Z**, Tesar V, Geetha D. Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Current Perspectives. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45(2):157-165. **IF = 2,687; Q3**
 15. Weiner M, Goh SM, Mohammad AJ, **Hrušková Z**, Tanna A, Sharp P, Kang A, Bruchfeld A, Selga D, Chocová Z, Westman K, Eriksson P, Harper L, Pusey CD, Tesar V, Salama AD, Segelmark M. Effect of Treatment on Damage and Hospitalization in Elderly Patients with Microscopic Polyangiitis and Granulomatosis with Polyangiitis. *J Rheumatol.* 2020; 47(4):580-588. **IF = 4,666; Q2**
 16. Zakiiyanov O, Chocová Z, Hrušková Z, Hladinová Z, Kalousová M, Maličková K, Vachek J, Wurmová P, Kříha V, Zima T, Tesar V. Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors: an Evaluation of Novel Biomarkers in ANCA-Associated Vasculitis. *Folia Biol (Praha).* 2019; 65(5-6):227-236. **IF = 0,691; Q4**
 17. Weiner M, Bjørneklett R, **Hrušková Z**, Mackinnon B, Poulton CJ, Sindelar L, Mohammad AJ, Eriksson P, Gesualdo L, Geetha D, Crnogorac M, Jayne D, Hogan SL, Geddes C, Tesar V, Aasarød K, Segelmark M. Proteinase-3 and myeloperoxidase serotype in relation to demographic factors and geographic distribution in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34(2):301-308. **IF = 4,531; Q1**
 18. Menez S, **Hruskova Z**, Scott J, Cormican S, Chen M, Salama AD, Alasfar S, Little MA, Safrankova H, Honsova E, Tesar V, Geetha D. Predictors of Renal Outcomes in Sclerotic Class Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 2018; 48(6):465-471. **IF = 2,961; Q1**
 19. Hruskova Z, Tesar V. Management of Elderly Patients with Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Blood Purif.* 2018; 45(1-3):213-217. **IF = 2,363; Q2**
 20. Prikryl P, **Hrušková Z**, Konopásek P, Hladinová Z, Tesar V, Vokurka M. Serum hepcidin is increased in ANCA-associated vasculitis and correlates with activity markers. *Physiol Res.* 2018; 67(6):945-954. **IF=1,701; Q4**
 21. Tesar V, **Hruskova Z**. Avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018; 27(5):491-496. **IF = 4,031; Q1**
 22. Alberici F, Smith RM, Fonseca M, Willcocks LC, Jones RB, Holle JU, Wiczorek S, Neumann T, Martorana D, Gregorini G, Sinico RA, Bruchfeld A, Gunnarsson I, Ohlsson S, Baslund B, Tesar V, **Hruskova Z**, Cid MC, Vaglio A, Lyons PA, Smith KGC, Jayne DRW. Association of a TNFSF13B (BAFF) regulatory region single

- nucleotide polymorphism with response to rituximab in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(5):1684-1687.e10. **IF = 13,258; Q1**
23. Geetha D, **Hruskova Z**, Segelmark M, Hogan J, Morgan MD, Cavero T, Eriksson P, Seo P, Manno RL, Dale J, Harper L, Tesar V, Jayne DR. Rituximab for treatment of severe renal disease in ANCA associated vasculitis. *J Nephrol*. 2016; 29(2):195-201. **IF = 2,153; Q2**
 24. Shah S, **Hruskova Z**, Segelmark M, Morgan MD, Hogan J, Lee SK, Dale J, Harper L, Tesar V, Jayne DR, Geetha D. Treatment of severe renal disease in ANCA positive and negative small vessel vasculitis with rituximab. *Am J Nephrol*. 2015; 41(4-5):296-301. **IF = 2,605; Q2**
 25. **Hruskova Z**, Geetha D, Tesar V. Renal transplantation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 Suppl 1:i159-63. **IF = 4,085; Q1**
 26. Hladinova Z, **Hruskova Z**, Svobodova B, Malickova K, Lanska V, Konopásek P, Jancova E, Rysava R, Edelstein CL, Tesar V. Increased levels of soluble ST2 in patients with active newly diagnosed ANCA-associated vasculitis. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015:603750. **IF = 3,418; Q2**
 27. Tesar V, **Hruskova Z**. Conventional induction and maintenance treatment of Antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis - still of value for our patients? *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(11):1683-702. **IF = 3,543; Q1**
 28. Weiner M, Goh SM, Mohammad AJ, **Hruskova Z**, Tanna A, Bruchfeld A, Selga D, Chocova Z, Westman K, Eriksson P, Pusey CD, Tesar V, Salama AD, Segelmark M. Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(7):1128-35. **IF = 4,657; Q1**
 29. Chocova Z, **Hruskova Z**, Mareckova H, Svobodova B, Duskova D, Bednarova V, Jancova E, Rysava R, Tesar V. Rituximab use in patients with ANCA-associated vasculitis: clinical efficacy and impact on immunological parameters. *Clin Rheumatol*. 2015; 34(1):107-15. **IF = 2,042; Q3**
 30. Tesar V, **Hruskova Z**. Limitations of standard immunosuppressive treatment in ANCA-associated vasculitis and lupus nephritis. *Nephron Clin Pract*. 2014; 128(3-4):205-15. **IF = 1,402; Q3**
 31. Tesar V, **Hruskova Z**. ANCA-associated renal vasculitis - an update. *Contrib Nephrol*. 2013; 181:216-28. **IF = 1,534; Q3**
 32. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, Baslund B, Brenchley P, Bruchfeld A, Chaudhry AN, Cohen Tervaert JW, Deloukas P, Feighery C, Gross WL, Guillevin L, Gunnarsson I, Harper L, **Hrušková Z**, Little MA, Martorana D, Neumann T, Ohlsson S, Padmanabhan S, Pusey CD, Salama AD, Sanders JS, Savage CO, Segelmark M, Stegeman CA, Tesar V, Vaglio A, Wiczorek S, Wilde B, Zwerina J, Rees AJ, Clayton DG, Smith KG. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012; 367(3):214-23. **IF = 51,659; Q1**
 33. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, Alberici F, Baslund B, Batra R, Brown D, Holle J, **Hruskova Z**, Jayne DR, Judge A, Little MA, Palmisano A, Stegeman C, Tesar V, Vaglio A, Westman K, Luqmani R. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(5):899-905. **IF = 4,058; Q2**
 34. Suppiah R, Flossman O, Mukhtyar C, Alberici F, Baslund B, Brown D, Hasan N, Holle J, **Hruskova Z**, Jayne D, Judge A, Little MA, Merkel PA, Palmisano A, Seo P, Stegeman C, Tesar V, Vaglio A, Westman K, Luqmani R. 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. **IF = 8,727; Q1**
35. Závada J, Kideryová L, Pytlík R, **Hrusková Z**, Tesar V. Reduced number of endothelial progenitor cells is predictive of early relapse in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(10):1197-201. **IF = 4,236; Q2**
 36. **Hruskova Z**, Rihova Z, Mareckova H, Jancova E, Rysava R, Zavada J, Merta M, Löster T, Tesar V. Intracellular cytokine production in ANCA-associated vasculitis: low levels of interleukin-10 in remission are associated with a higher relapse rate in the long-term follow-up. *Arch Med Res*. 2009; 40(4):276-84. **IF = 1,884; Q3**
 37. **Hrusková Z**, Marecková H, Ríhová Z, Rysavá R, Jancová E, Merta M, Tesar V. T cells in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: current knowledge. *Folia Biol (Praha)*. 2008; 54(3):81-7. **IF = 1,14; Q3**
 38. Frausova D, Brejnikova M, **Hruskova Z**, Rihova Z, Tesar V. Outcome of thirty patients with ANCA-associated renal vasculitis admitted to the intensive care unit. *Ren Fail*. 2008; 30(9):890-5. **IF = 0,657; Q4**
 39. Závada J, Kideryová L, Pytlík R, **Vanková Z**, Tesar V. Circulating endothelial progenitor cells in patients with ANCA-associated vasculitis. *Kidney Blood Press Res*. 2008; 31(4):247-54. **IF = 1,268; Q4**
 40. Rihova Z, Honsova E, Zavada J, **Vankova Z**, Jancova E, Reiterova J, Tesar V. Two familial cases of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(3):356-7. **IF = 4,052; Q1**
 41. Rihova Z, Maixnerova D, Jancova E, Pelclova D, Bartunkova J, Fenclova Z, **Vankova Z**, Reiterova J, Merta M, Rysava R, Tesar V. Silica and asbestos exposure in ANCA-associated vasculitis with pulmonary involvement. *Ren Fail*. 2005; 27(5):605-8. **IF = 0,54; Q4**

10 Shrnutí a závěr

V první, přehledové, části práce byly shrnuty současné poznatky o ANCA-asociovaných vaskulitidách, včetně recentních klasifikačních kritérií a nových doporučení pro diagnostiku i léčbu tohoto onemocnění. Přes všechny pokroky zůstávají ANCA-asociované vaskulitidy závažnými stavy, vyžadujícími rychlý a správný diagnostický i terapeutický postup. V diagnostice se nejvíce využívá stanovení ANCA protilátek a biopsie (ledviny). V indukční léčbě je dnes volena kombinovaná terapie zahrnující buď rituximab a kortikosteroidy nebo cyklofosfamid a kortikosteroidy. Onemocnění je léčitelné, ale ne vyléčitelné a vyžaduje doživotní sledování.

Společným jmenovatelem všech komentovaných prací byly život/orgán-ohrožující formy ANCA-asociované vaskulitidy. Hodnoceny byly základní charakteristiky, prognóza a v případě dostupných dat i prognostické faktory u specifických subpopulací pacientů s (velmi) závažným průběhem onemocnění, jako jsou pacienti s krvácením do plic, pacienti léčení plazmaferézou nebo pacienti vyžadující některou z metod nahrazující funkci ledvin. Z diagnostických možností se komentovaná vlastní práce věnovala významu a přínosu rebiopsie ledvin a z terapeutických možností jsme se kromě možnostmi náhrady funkce ledvin zabývali osudem pacientů s ANCA asociovanou vaskulitidou léčených plazmaferézou.

Publikovaná data celkově přispěla k poznatkům o těchto podskupinách pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou. Lze doufat, že budoucí výzkum v oblasti ANCA-asociované vaskulitidy jednou povede k předcházení (závažným) projevům vaskulitidy a/nebo úplnému vyléčení.

Přílohy

Seznam příloh:

1. **Hruskova Z**, Casian AL, Konopasek P, Svobodova B, Frausova D, Lanska V, Tesar V, Jayne DR. Long-term outcome of severe alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(3):211-4.
2. **Hruskova Z**, Honsova E, Berden AE, Rychlik I, Lanska V, Zabka J, Bajema IM, Tesar V. Repeat protocol renal biopsy in ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1728-32.
3. **Hruskova Z**, Stel VS, Jayne D, Aasarød K, De Meester J, Ekstrand A, Eller K, Heaf JG, Hoitsma A, Martos Jimenéz C, Ravani P, Wanner C, Tesar V, Jager KJ. Characteristics and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener) and Microscopic Polyangiitis Requiring Renal Replacement Therapy: Results From the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Am J Kidney Dis*. 2015 ;66(4):613-20.
4. Frausová D, **Hrušková Z**, Lánská V, Lachmanová J, Tesar V. Long-term outcome of patients with ANCA-associated vasculitis treated with plasma exchange: a retrospective, single-centre study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:168.