

Léčba obrovskobuněčné arteriitidy: přehled se zaměřením na upadacitinib

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D. | Revmatologický ústav
a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha

Souhrn

Šenolt L. Léčba obrovskobuněčné arteriitidy: přehled se zaměřením na upadacitinib. *Farmakoterapie* 2025;21(5):XXX–XXX.

Obrovskobuněčná arteriitida (GCA) je nejčastější vaskulitidou dospělého věku, typicky postihující osoby nad 50 let. Základem léčby zůstávají systémové kortikosteroidy, nicméně časté relapsy, dlouhodobá závislost na kortikoterapii a riziko závažných nežádoucích účinků vedou k potřebě účinných kortikosteroidy šetřících strategií. Mezi cílené možnosti léčby patří tocilizumab, protilátka proti receptoru interleukinu-6, a nově také inhibitory Janusových kináz (JAK). Signalizace využívající JAK se podílí na patogenezi GCA a umožňuje terapeutické ovlivnění více cytokinových drah současně. Upadacitinib, selektivní inhibitor JAK1, byl hodnocen v randomizované placebem kontrolované studii III. fáze SELECT-GCA, v níž prokázal vyšší účinnost než placebo ve všech primárních i klíčových sekundárních sledovaných parametrech včetně dosažení trvalé remise, prodloužení času do relapsu a snížení kumulativní dávky kortikosteroidů. Bezpečnostní profil odpovídal předchozím zkušenostem s inhibitory JAK a nebyly zaznamenány žádné nové závažné nežádoucí účinky. Studie představuje důležitý milník v léčbě GCA a podporuje využití upadacitinibu jako další cílené terapie u pacientů s relabujícím nebo refrakterním průběhem onemocnění.

Klíčová slova

obrovskobuněčná arteriitida, kortikosteroidy, tocilizumab, Janusovy kinázy, upadacitinib, remise

Summary

Šenolt L. Treatment of giant cell arteritis: an overview with a focus on upadacitinib. *Farmakoterapie* 2025;21(5):XXX–XXX.

Giant cell arteritis (GCA) is the most common vasculitis in adults, typically affecting individuals over 50 years of age. Although systemic corticosteroids remain the cornerstone of treatment, frequent relapses, prolonged steroid dependence, and the risk of severe side effects necessitate effective corticosteroid sparing strategies.

Among targeted therapies, tocilizumab, an anti-interleukin 6 receptor antibody, and, more recently, Janus kinase (JAK) inhibitors have emerged as valuable options. JAK mediated signaling contributes to the pathogenesis of GCA and enables the modulation of multiple pro inflammatory cytokine pathways simultaneously. Upadacitinib, a selective JAK1 inhibitor, was evaluated in the randomized, placebo controlled phase III SELECT GCA trial, where it demonstrated superior efficacy over placebo across all primary and key secondary endpoints, including sustained remission, prolonged time to relapse, and reduced cumulative corticosteroid dose. Its safety profile was consistent with established JAK inhibitor data, with no new serious adverse events observed. This trial marks a significant milestone in GCA management and supports incorporating upadacitinib as a further targeted therapeutic option for patients with relapsing or refractory disease.

Key words

giant cell arteritis, corticosteroids, tocilizumab, Janus kinases, upadacitinib, remission

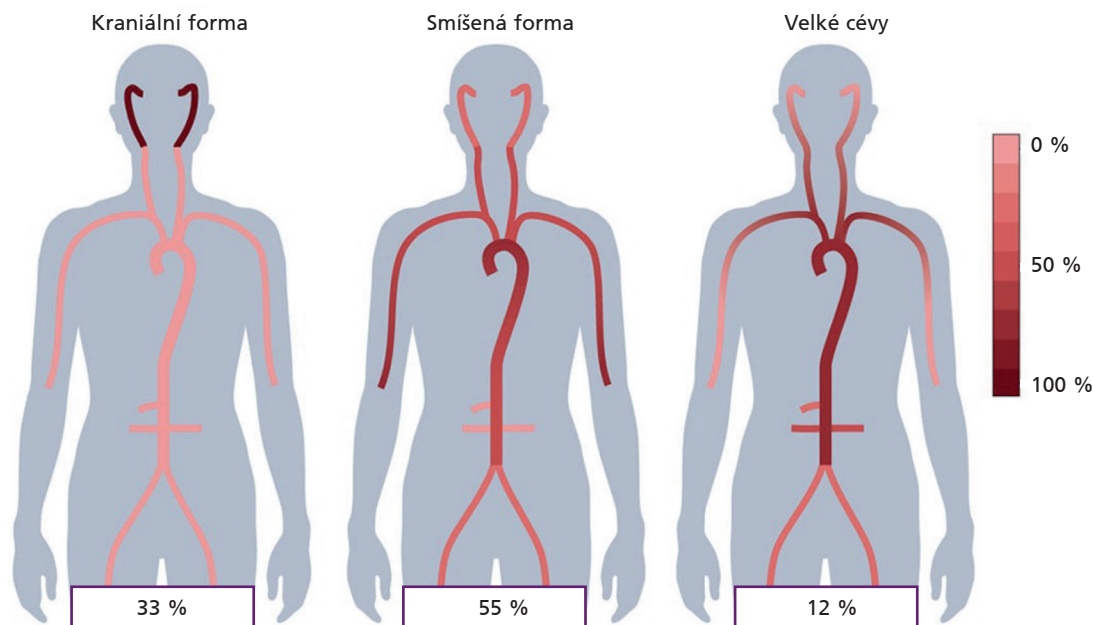
Úvod

Obrovskobuněčná arteriitida (GCA – giant cell arteritis) je nejčastější formou systémové vaskulitidy u osob starších 50 let.¹ Podle nedávné metaanalýzy epidemiologických studií činí její incidence přibližně 100 nových případů na milion obyvatel nad 50 let ročně, přičemž zhruba dvakrát vyšší výskyt je zaznamenán ve skandinávských zemích.² GCA postihuje častěji ženy (až 70–75 %) a typicky se objevuje mezi 70. a 80. rokem života.

Rozlišujeme dvě hlavní formy onemocnění: kraniální (tzv. temporální arteriitida neboli Hortonova choroba) a extrakraniální, méně častou formu, s postižením aorty a jejích hlavních větví (nejčastěji a. subclavia, axilární tepny a další větve oblouku aorty). Přibližně v polovině případů se obě formy kombinují (obrázek 1).^{2,3}

Typickými klinickými projevy jsou nově vzniklá silná bolest hlavy, citlivost kůže na dotek, klaudikace čelisti či jazy-

obrázek 1 Hlavní formy obrovskobuněčné arteriitidy (Podle 2,3)



ka a někdy i křeče při žvýkání. Při fyzikálním vyšetření může být přítomna palpační bolestivost a uzlovité zduření temporální arterie. K ischemickým komplikacím patří poruchy zraku, rozmazané či dvojité vidění, přechodná amauróza až trvalá ztráta zraku, nejčastěji v důsledku přední ischemické optické neuropatie (AION), způsobené vaskulitidou zadních ciliárních větví oftalmické arterie. Tyto komplikace mohou být i prvním projevem nemoci. Mezi další závažné komplikace patří cévní mozková příhoda, aneurysma nebo disekce aorty.⁴

Časté jsou nespecifické projevy jako únava, váhový úbytek a subfebrilie. Přítomny bývají vysoké reaktanty akutní fáze. U přibližně 50 % pacientů s GCA se vyskytují také příznaky revmatické polymyalgie (PMR), typicky bolest a ztuhlost v oblasti ramenních a pánevních pletenců. Naopak u asi 15 % pacientů s PMR se rozvine i GCA.⁵ Obě onemocnění sdílejí podobné epidemiologické a patofyziologické rysy a bývají vnímána jako jedno spektrum, označované zkratkou GPSD (GCA–PMR spectrum disease).⁶

Zánět cévní stěny je zprostředkován převážně T-lymfocyty a makrofágy, které vytvářejí granulomy. Dendritické buňky a další složky vrozené imunity podporují produkci cytokinů, které vedou k diferenciaci T-lymfocytů na zánětlivé subtypy Th1 a Th17.⁷ K udržování chronického zánětu přispívá i porucha regulačních T-lymfocytů a aktivace neutrofilů s tvorbou extracelulárních pastí (NET).⁸ Z cytokinů hraje klíčovou roli IL-6, který je zodpovědný za systémové i vaskulární projevy a stal se hlavním cílem biologické léčby GCA.

V posledních letech jsou zkoumány i inhibitory dalších cytokinů⁹ využívajících pro svou intracelulární signalizaci společnou dráhu JAK a transkripčních faktorů STAT (JAK/STAT). Její blokáda prostřednictvím inhibitorů JAK tak umožňuje široké potlačení zánětlivé odpovědi. Mezi tyto

malé molekuly patří například upadacitinib, jehož využití v léčbě GCA bude předmětem následující části sdělení.

Současná doporučení léčby obrovskobuněčné arteriitidy

Základem léčby GCA zůstávají systémové kortikosteroidy.¹⁰ Nasazení vysokých dávek (typicky 40–60 mg prednisonu denně) vede u většiny pacientů k rychlému ústupu klinických příznaků a poklesu zánětlivých parametrů. Při zahájení terapie je doporučeno podat inhibitory protonové pumpy a zahájit prevenci osteoporózy, včetně její případné léčby.

Včasně zahájení léčby kortikosteroidy významně snižuje riziko nevratných komplikací, především náhlé ztráty zraku.¹¹ Při podezření na oční postižení nebo již vzniklé ztrátě zraku je třeba bezodkladně podat intravenózní pulzní léčbu methylprednisolonem (0,5–1 g denně po dobu tří dnů), na kterou navazuje perorální prednison v dávce 60 mg denně s postupnou redukcí podle klinického stavu a vývoje reaktantů zánětu. V kontextu českých a evropských doporučení pro léčbu GCA by po třech měsících měla dávka klesnout na 15–20 mg denně, po jednom roce pod 5 mg.^{12,13} Celková délka léčby bývá obvykle kolem dvou let.

Relapsy během snižování nebo po ukončení terapie jsou časté a vyskytují se až u poloviny pacientů, nejčastěji během prvních dvou let.¹⁴ Mnoho nemocných tak zůstává dlouhodobě na nízké udržovací dávce prednisonu, což je spojeno s rizikem nežádoucích účinků, jako jsou steroidní diabetes, kardiovaskulární onemocnění, osteoporóza, fraktury, katarakta, glaukom, svalová atrofie, fragilita kůže nebo zvýšené riziko infekcí.¹⁵

Podle doporučení České revmatologické společnosti (ČRS) a Evropské aliance revmatologických asociací (EULAR)

tabulka 1 Doporučený léčebný postup u obrovskobuněčné arteriitidy (Podle 12,13)

Fáze I (zahájení léčby)
Diagnóza aktivní GCA
Zahájit podávání kortikosteroidů v dávce 40–60 mg/den (prednison)
v případě rizika nebo přítomnosti nežádoucích účinků kortikosteroidů → pokračovat rovnou do fáze II
Při přítomnosti očních příznaků souvisejících s GCA zvážit podání intravenózního methylprednisolonu (0,25–1 g/den po dobu 3 dnů), následně zahájení podávání perorálního prednisonu 40–60 mg/den
Postupné snižování dávky kortikosteroidů:
na 15–20 mg/den během 2–3 měsíců
pod ≤ 5 mg/den po jednom roce
Pokud je dosažena remise – pokračovat dle režimu
Ano → pokračovat v redukcí léčby
Ne → přejít do fáze II
Fáze II (přidání adjuvantní léčby)
V případě relapsu:
velký relaps → zvýšit dávku kortikosteroidů na 40–60 mg/den
malý relaps → zvýšit dávku kortikosteroidů na poslední účinnou dávku
Zahájit léčbu tocilizumabem (nebo metotrexátem)
Pokračovat v snižování dávky kortikosteroidů s cílem vysadit je do 6 měsíců
Pokud je remise udržena, ukončit léčbu tocilizumabem nebo metotrexátem
Pokud ani po této úpravě není remise dosažena: konzultace se specialistou (expertním centrem)
Vysvětlivky
GCA – obrovskobuněčná arteriitida; velký relaps – podle konsenzu EULAR je definován jako opětovný výskyt aktivního onemocnění projevující se některým z následujících stavů: klinické projevy ischemie (klaudikace čelisti, poruchy zraku, nekróza vlasové pokožky, cévní mozková příhoda nebo klaudikace končetiny nebo důkazy aktivního zánětu ve velkých cévách (progresivní dilatace, stenóza nebo disekce aorty či hlavních tepenných kmenů); malý relaps – vzplanutí onemocnění, které nesplňuje kritéria velkého relapsu

je hlavním cílem léčby dosažení remise s co nejnížší kumulativní dávkou kortikosteroidů, ideálně jejich vysazení.^{12,13} U pacientů s relabujícím nebo refrakterním průběhem nebo při výskytu či riziku nežádoucích účinků kortikosteroidů by měla být zvážena přidružená biologická terapie tocilizumabem – monoklonální protilátkou proti receptoru pro IL-6. Alternativou dle doporučených postupů je podání metotrexátu (tabulka 1). Ten sice během prvního roku léčby sníží riziko relapsu přibližně o třetinu a přispěje ke snížení kumulativní dávky prednisonu, ale ve většině případů neumožní úplné vysazení kortikosteroidů.¹⁶

Délka léčby metotrexátem ani tocilizumabem není přesně stanovena, v praxi se obvykle podávají po dobu 12–18 měsíců. Cílem je během prvních šesti měsíců terapie výrazně snížit nebo zcela vysadit kortikosteroidy. V případě dosažení remise lze dávku léku postupně snižovat a případně léčbu ukončit. Některé studie,¹⁴ včetně prodlouženého sledování studie GiACTA,¹⁷ však naznačují, že po vysazení metotrexátu i tocilizumabu dochází u části pacientů k relapsu, což může svědčit pro potřebu dlouhodobější léčby u vysoce rizikových jedinců.

Role dráhy JAK/STAT v patogenezi a léčbě obrovskobuněčné arteriitidy

Signální dráha JAK/STAT představuje klíčový intracelulární mechanismus regulace imunitní odpovědi a zánětu. Uplatňuje se v patogenezi řady autoimunitních a zánětlivých onemocnění, včetně revmatoidní artritidy, spondylo-

artrid, idiopatických střečních zánětů či psoriázy.¹⁸ Tuto dráhu využívá řada cytokinů a růstových faktorů (např. IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-23, GM-CSF nebo IFN- γ), které po navázání na příslušné receptory aktivují sousední JAK. Ty následně fosforylují transkripční faktory STAT, které vstupují do jádra a regulují expresi genů odpovědných za řadu buněčných funkcí, včetně aktivace imunitních buněk a ovlivnění zánětu.¹⁹

V cévních lézích u GCA jsou hojně přítomny CD4+ T-lymfocyty a makrofágy, které právě prostřednictvím signalizace JAK/STAT odpovídají na působení těchto cytokinů.²⁰ Důležitou roli zde sehrávají Th17 a Th1 buňky. Zánět zprostředkovaný Th17 buňkami, podporovaný IL-6, bývá v časně fázi dobře potlačitelný kortikosteroidy. Naproti tomu Th1 buňky, aktivované IL-12 a produkující IFN- γ , jsou na léčbu odolnější a podílejí se na proliferaci intimy a vzniku cévních stenóz.²¹ Preklinické modely prokázaly, že inhibice JAK/STAT dráhy účinně tlumí zánětlivé děje ve stěně cév, snižuje aktivitu paměťových T-lymfocytů a potlačuje patogenní osy Th17/IL-17 i Th1/IFN- γ .²²

V léčbě GCA byl v roce 2017 schválen tocilizumab.²³ Biologické léky zaměřené na další cytokiny – IL-12/23, IL-17 nebo GM-CSF – jsou aktuálně ve fázi klinického výzkumu.⁹ Většina těchto cytokinů signalizuje právě přes dráhu JAK/STAT. Výhodou inhibitorů JAK oproti biologickým léčivům je, že na molekulární úrovni mají širší účinek: působí na více cytokinových drah současně a zasahují do různých buněčných linií zapojených do patogeneze onemocnění.²⁴ Další výhodou je poměrně rychlý nástup terapeutického účinku

při současném komfortním perorálním podání. Observační studie naznačují, že inhibitory JAK – konkrétně baricitinib, tofacitinib a upadacitinib – mohou být účinné u pacientů s relabující nebo refrakterní GCA, zejména po selhání terapie metotrexátem nebo tocilizumabem.^{25–27}

Upadacitinib v léčbě obrovskobuněčné arteriitidy

Uvedené patogenetické poznatky o úloze dráhy JAK/STAT v rozvoji GCA poskytují racionální základ pro využití upadacitinibu, selektivního inhibitoru JAK1, v léčbě tohoto onemocnění. Jeho účinnost byla u GCA poprvé prokázána ve III. fázi randomizovaného placebem kontrolovaného klinického hodnocení s názvem SELECT-GCA.²⁸

Do studie bylo zařazeno 209 pacientů s GCA, z nichž přibližně 70 % bylo nově diagnostikovaných. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 : 1 k léčbě upadacitinibem v dávce 15 mg nebo 7,5 mg denně, nebo k placebu. Všechny skupiny současně užívaly kortikosteroidy podle předem stanoveného schématu. Ve skupinách s upadacitinibem bylo cílem vysazení kortikosteroidů po 26 týdnech, zatímco ve skupině s placebem bylo možné snižovat dávku až do 52. týdne. Tento přístup navazoval na design předchozí studie GiACTA, která hodnotila účinnost tocilizumabu.²³

Primárním cílovým ukazatelem byla trvalá remise v 52. týdnu, definovaná jako absence známek GCA od 12. týdne dále, při dodržení schématu rychlé redukce kortikosteroidů. Tohoto cíle dosáhlo 46 % pacientů léčených upadacitinibem v dávce 15 mg denně oproti 29 % ve skupině s placebem. Nižší dávka 7,5 mg nebyla pro dosažení primárního cíle dostatečně účinná. Pro dávku 15 mg upadacitinibu byla rovněž prokázána statisticky významná superiorita ve všech klíčových sekundárních cílových ukazatelích, včetně trvalé kompletní remise (s normalizací CRP), prodloužení času do relapsu, nižší kumulativní dávky kortikosteroidů a zlepšení parametrů hodnocených pacienty.

Z pohledu bezpečnosti nebyly ve studii SELECT-GCA zaznamenány žádné nové signály. Výskyt nežádoucích účinků byl ve skupinách léčených upadacitinibem srovnatelný s placebem.

Očekávaný byl mírně vyšší výskyt herpes zoster a elevace kreatininy, což odpovídá zkušenostem s inhibitory JAK. Důležité je, že ve skupinách léčených upadacitinibem nebyly zaznamenány žádné závažné kardiovaskulární příhody, které bývají v kontextu inhibitorů JAK obzvláště sledované.

Závěr

Současný terapeutický algoritmus léčby GCA by měl po zahájení léčby kortikosteroidy zahrnovat včasné zvážení přidání tocilizumabu, zejména při nedostatečné kontrole onemocnění, relapsu nebo výskytu či zvýšeném riziku nežádoucích účinků kortikoterapie.^{12,13} V případě selhání této strategie se nově nabízí upadacitinib jako další cílená terapeutická možnost.²⁸

Ačkoli inhibitory IL-6 i inhibitory JAK účinně tlumí klinické projevy GCA, zůstává řada otázek nezodpovězena. Chybí například přímé srovnání jejich účinnosti, stejně jako klinické zkušenosti u pacientů po selhání tocilizumabu.²⁶ Není dosud jasné, zda cílená léčba dokáže spolehlivě zabránit ischemickým komplikacím, zejména ztrátě zraku. Nejasná zůstává také optimální délka léčby a vhodné sekvenční postupy u relabujících forem onemocnění.^{29,30}

Přes tyto otázky znamená příchod upadacitinibu významné rozšíření terapeutických možností. Ve studii SELECT-GCA prokázal jasný přínos v navození a udržení remise. Klíčové zůstává včasné stanovení diagnózy a včasné zahájení cílené léčby tam, kde je indikována. Kombinace včasné diagnostiky, rychlé terapeutické intervence a nových léčiv přináší reálnou možnost zlepšit kvalitu života pacientů, a to jak snížením nežádoucích účinků kortikosteroidů, tak potenciálně i prevencí závažných komplikací samotné GCA.

Farmakoterapie GCA tak vstupuje do éry cílené léčby, ve které by upadacitinib mohl vedle tocilizumabu zaujmout pevné místo jako účinná a bezpečná možnost pro kontrolu tohoto závažného onemocnění.

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví pro koncepční rozvoj výzkumné organizace 023728.

Literatura

- 1 Pugh D, Karabayas M, Basu N, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2022;7:93.
- 2 van der Geest KSM, Sandovici M, Bley TA, et al. Large vessel giant cell arteritis. *Lancet Rheumatol* 2024;6:e397–e408.
- 3 Bosch P, Espigol-Frigolé G, Cid MC, et al. Cranial involvement in giant cell arteritis. *Lancet Rheumatol* 2024;6:e384–e396.
- 4 Li L, Neogi T, Jick S. Giant cell arteritis and vascular disease-risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:753–62.
- 5 Buttgerit F, Matteson EL, Dejaco C. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *JAMA* 2020;324:993–4.
- 6 Tomelleri A, van der Geest KSM, Khurshid MA, et al. Disease stratification in GCA and PMR: state of the art and future perspectives. *Nat Rev Rheumatol* 2023;19:446–59.
- 7 Deng J, Younge BR, Olshen RA, et al. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation* 2010;121:906–15.
- 8 Palamidis DA, Argyropoulou OD, Georgantzoglou N, et al. Neutrophil extracellular traps in giant cell arteritis biopsies: presentation, localization and co-expression with inflammatory cytokines. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:1639–44.
- 9 Nepal D, Putman M, Unizony S. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: treatment approaches and new targets. *Rheum Dis Clin North Am* 2023;49:505–21.
- 10 Matteson EL, Buttgerit F, Dejaco C, et al. Glucocorticoids for management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:75–90, viii.
- 11 Soriano A, Muratore F, Pipitone N, et al. Visual loss and other cranial ischaemic complications in giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:476–84.
- 12 Bečvář R; výbor České revmatologické společnosti. Doporučení České revmatologické společnosti pro diagnostiku a léčbu obrovskobuněčné arteritidy. *Čes Revmatol* 2022;30:54–9.
- 13 Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:19–30.
- 14 Moreel L, Betrains A, Molenberghs G, et al. Epidemiology and predictors of relapse in giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2023;90:105494.
- 15 Koster MJ, Warrington KJ, Matteson EL. Morbidity and mortality of large-vessel vasculitides. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22:86.
- 16 Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789–97.
- 17 Stone JH, Han J, Aringer M, et al; GIACIA investigators. Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: open-label extension phase of the Giant Cell Arteritis Actemra (GIACIA) trial. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e328–e336.
- 18 Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs* 2017;77:521–46.
- 19 Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol* 2017;18:374–84.
- 20 Watanabe R, Hashimoto M. Vasculitogenic T cells in large vessel vasculitis. *Front Immunol* 2022;13:923582.
- 21 Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:731–40.
- 22 Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling suppresses pathogenic immune responses in medium and large vessel vasculitis. *Circulation* 2018;137:1934–48.
- 23 Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2017;377:317–28.
- 24 Schäfer VS, Brossart P, Warrington KJ, et al. The role of autoimmunity and autoinflammation in giant cell arteritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev* 2023;22:103328.
- 25 Eriksson P, Skoglund O, Hemgren C, et al. Clinical experience and safety of Janus kinase inhibitors in giant cell arteritis: a retrospective case series from Sweden. *Front Immunol* 2023;14:1187584.
- 26 Loricera J, Tofade T, Prieto-Peña D, et al. Effectiveness of janus kinase inhibitors in relapsing giant cell arteritis in real-world clinical practice and review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2024;26:116.
- 27 Sanada A, Abe N, Bohgaki M, et al. Therapeutic effectiveness of upadacitinib combined with glucocorticoid on remission induction and maintenance in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:e274–e276.
- 28 Blockmans D, Penn SK, Setty AR, et al; SELECT-GCA Study Group. A Phase 3 trial of upadacitinib for giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2025;392:2013–24.
- 29 Quick V, Abusalameh M, Ahmed S, et al. Relapse after cessation of weekly tocilizumab for giant cell arteritis: a multicentre service evaluation in England. *Rheumatology (Oxford)* 2024;63:3407–14.
- 30 Nagase FN, Fukui S, Takizawa N, et al. Tocilizumab (TCZ) for giant cell arteritis: clinical outcomes following relapses and TCZ discontinuation due to adverse events. *J Rheumatol* 2025;52:270–9.