

Prognóza a komplikace onemocnění

Rozpoznaná a léčená IAC má dobrou prognózu, u pacientů s IAC byl v recentní studii z Mayo Clinic ve srovnání s pacienty s PSC prokázán výrazně nižší výskyt hepatobiliárních komplikací (cirhóza, CCC) a rovněž byla zaznamenána tendence k lepšímu desetiletému přežití (79 vs. 68 %, $p = 0,11$) (60). V západních zemích byla pozorována progresse onemocnění do cirhózy u 4,4 až 7,5 % pacientů (60, 78), celoživotní riziko rozvoje CCC se u pacientů s IAC pohybovalo na úrovni 3,4 až 10 %, což v jedné ze studií znamenalo až 130násobně vyšší incidenci této malignity ve srovnání s obecnou populací (59, 60). Navzdory těmto číslům ale prozatím není dostatečná evidence k označení IAC jako rizikového faktoru CCC (55).

Terapie gastrointestinální manifestace IgG4-RD

Léčba pacientů s AIP a IAC je totožná a vzhledem k mládí konceptu IgG4-RD v současnosti stojí na expertních doporučeních (15, 79, 80), obvykle založených na nízké úrovni důkazů a čerpající zejména z retrospektivních analýz. Prospektivní studie stran terapie IgG4-RD, potažmo AIP, jsou nečetné, provedené na malém počtu pacientů a většinou nerandomizované.

Při terapii IgG4-RD je nezbytné zohlednit několik důležitých aspektů, a to: (I.) klinický profil pacientů, tzn. starší, často polymorbidní populace (s diabetem, hypertenzí nebo osteoporózou), u které je vhodné minimalizovat expozici kortikoidům, zároveň (II.) je ale nutno předcházet ireverzibilní změně orgánů s alterací jejich funkce (tzn. nezbytnost dosažení remise a pokud možno prevence relapsu u rizikových pacientů), a to vše v kontextu (III.) načasování léčby, tzn. její zahájení v zánětlivé fázi onemocnění, jelikož ve fibrotické („vyhořelé“) fázi již léčba může být zbytečná při absenci terapeutické odpovědi.

Při výše uvedených omezeních na straně znalostí o onemocnění a řady proměnných na straně pacientů nejsou obvykle tato doporučení rigidní, ale spíše tvoří obecný rámec, který je pak dále upraven dle zkušeností jednotlivých center. To nevyhnutelně dále vede při stále malém počtu pacientů s IgG4-RD a geografických odlišnostech k významné variaci léčebných přístupů a obtížnému srovnání jejich výstupů. Aktuálně probíhající mezinárodní studie (i za účasti českých center) – PrescrAIP, analyzující prozatím největší počet pacientů v evropských podmínkách a jeden z největších vůbec, si klade za cíl popsat právě léčebné režimy v Evropě a srovnat jejich efektivitu v terapii onemocnění (81).

Při hodnocení efektu léčby je nezbytné definovat stěžejní parametry. Remise je klasifikována do pěti kategorií – (I.) symptomatická, (II.) sérologická, (III.) radiologická, (IV.) histologická a (V.) funkční. Ve většině studií se za kompletní remisi považuje kombinace první, druhé a třetí kategorie, za inkompletní pak remisi alespoň v jedné z prvních tří kategorií při absenci odpovědi v (některé ze) zbylých dvou. Relaps je definován jako rekurence symptomů a sérologických, radiologických nebo histologických abnormalit typických pro IgG4-RD, a to po navození kompletní nebo inkompletní remise. Relaps se pak může projevit v původně postiženém orgánu, nebo v některém z jiných systémů (82).

Farmakoterapie

Indukční léčba

U nezanedbatelné části pacientů s IgG4-RD (10–25 %) může dojít k spontánní remisi onemocnění (79). Zahájení systémové terapie je tudíž indikováno pouze u symptomatických pacientů a lze ji ale zvážit u (I.) asymptomatických pacientů s AIP s perzistující fokální expanzí k vyloučení nádoru a (II.) anikterických pacientů s IAC s přetrvávající elevací jaterních testů. Pro preventivní léčbu asymptomatických pacientů s AIP s cílem předcházet funkčnímu postižení žlázy není relevantní evidence (15).

První linií léčby jsou kortikoidy (Prednison) v dáce 0,6–0,8 mg/kg/den (tzn. obvykle 30–40 mg/den) po dobu jednoho měsíce. V případě oligosymptomatických starších (polymorbidních) pacientů lze zvážit indukční léčbu 20 mg/den, nižší dávky již pravděpodobně snižují frekvenci dosažení remise (79). Odpověď na terapii je vhodné posoudit v odstupu dvou až čtyř týdnů, a to kombinací klinického, laboratorního a morfologického nálezu. Doporučeno je pozvolné snižování dávky rychlostí 5 mg/2 týdny. Adekvátní kortikoterapie vede k dosažení remise v 97–100 % případů (15).

Při kontraindikaci (nebo intoleranci) kortikoidů je lékem druhé volby rituximab, jehož efektivita v navození remise byla prokázána v několika studiích na pacientech s IgG4-RD nebo AIP (83, 84). Klinická odpověď obvykle nastává v odstupu čtyř týdnů od zahájení léčby a remise byla zaznamenána u 67–97 % léčených pacientů (15, 85). V terapii IgG4-RD bylo užito celé spektrum imunosupresiv (azathioprin, 6-merkaptopurin, mykofenolát, tacrolimus, metotrexát), současná evidence ale nesevřídí pro jejich účinnost při navození remise onemocnění v monoterapii. Lze ale zvážit jejich přidání do kombinace v případě suboptimální odpovědi na kortikoterapii, dle recentní metaanalýzy byla míra dosažení remise u kombinované léčby vyšší než při monoterapii kortikoidy (86).

Terapie relapsu a udržovací léčba

Relaps onemocnění po ukončení indukční léčby nastává u 26–70 % pacientů s AIP (87) a 35–71 % nemocných s IAP (67, 88). Racionální léčbou relapsu se jeví být u pacientů tolerujících předchozí kortikoterapii znovuzahájení léčby Prednisone, ve vyšší než původní dávkě a s prodloužením detrakce. Při takovém postupu lze dosáhnout remise až u 95 % pacientů (15).

Udržovací léčba Prednisone v dávkě 5–10 mg/den vede ke významnému snížení rizika relapsu, ale signifikantně zvyšuje kumulativní dávku (a toxicitu) kortikoterapie. Z toho důvodu je arbitrárně doporučena pouze japonskými experty (v dávkě 5 mg/den po dobu tří let) (55), mezinárodní a evropský konsenzus doporučuje zvážení zahájení udržovací léčby u pacientů s vyšším rizikem relapsu (tzn. vysokou vstupní nebo postindukční hladinou sérového IgG4, multiorgánovým postižením, periferní eozinofilii nebo proximálním typem IAC) (15, 79, 85). K udržení remise lze pokračovat v terapii rituximabem (83), popřípadě v terapii kortikoidy v kombinaci s imunosupresivou, kde lze očekávat menší riziko relapsu ve srovnání s monoterapií kortikoidy (86). Pro doporučení udržovací léčby v monoterapii imunosupresivou není dostatečná evidence, v případě nutnosti takové léčby se pak jako nejvhodnější jeví azathioprin, v dávkě ne nižší než 2–2,5 mg/kg/den (15).