

Anti-TNF protilátky

Celkem 4 pacienti s kardiální formou ECD byli léčeni infliximabem, anti-TNF protilátkou a byl popsán pozitivní efekt (52, 53). V malé sérii pacientů byly hodnoceny protilátky proti TNF-alfa: infliximab i etanercept a pak anakinra. Autoři konstatovali, že z těchto tří léků pouze léčba anakinrou vedla k léčebné odpovědi při lokalizaci nemoci v kostech, srdci a v plicích. U pacientů dostávajících infliximab nebo etanercept nebyla pozorována léčebná odpověď. Autoři uvádějí, že anakinru je možno považovat za léčbu volby u pacientů, kteří nejsou kandidáty pro cílenou léčbu nebo chemoterapii kladribinem nebo interferonem alfa, a hlavně pro ty, u nichž ECD nepostihuje CNS (54). Jejich konstatování je v protikladu s tím, co uvádí Cohen, který popsal efekt léčby anti-TNF monoklonální protilátkou (55). O další monoklonální anti-TNF protilátce, adalimumabu, píší další autoři. Použili adalimumab a metylprednisolon a popisují zlepšení (56).

Imatinib

Imatinib mesylát byl použit s úspěchem u jiných histiocytóz a byl testován i u ECD. První publikace na toto téma popsala příznivý účinek imatinibu, ale pozitivní účinek nebyl potvrzen v dalších publikacích. Proto se domníváme, že imatinib lze otestovat v léčbě další linie, pokud předchozí léčba selže (57–59) a pokud je imatinib dostupný.

BRAF a MEK cílené terapie

Mutace BRAF^{V600E} byla poprvé rozpoznána u melanomu a byla vyvinuta léčba, která na tuto mutaci cílí. Na melanom, který je známý svojí chemorezistencí, byl tak poprvé nalezen účinný lék, vemurafenib. V roce 2012 byla poprvé popsána přítomnost mutace genu BRAF^{V600E} u histiocytózy z Langerhansových buněk a následně u Erdheimovy-Chesterovy nemoci (60). O rok později, 2013 se objevila první zpráva o účinné léčbě pacientů s ECD vemurafenibem (61), o dva roky později pak další (62). Po několika letech byly však u ECD rozpoznány další mutace, hlavně mutace MAPK signální cesty (MAP2K1, KRAS a NRAS) (63, 64). Proto byly současně testovány léky ze skupiny MEK inhibitorů (například trametinib a cobimetinib). Účinnost této kombinované cílené léčby potvrdily četné popisy případů či malých sérií pacientů. Celková léčebná odpověď kolísá od 43 % do 100 % (65–71).

V současnosti jsou však jen dvě studie s větším počtem pacientů. První byla studie VE Basket Trial, obsahující kohortu 22 pacientů s ECD a s prokázanou mutací BRAF^{V600E}, kteří dostávali Vemurafenib 960 mg 2x denně. V této skupině bylo dosaženo 54 % léčebných odpovědí, zatím kompletní jen u 4,5 %. Medián sledování byl krátký, jen 26 měsíců, a proto nebylo dosaženo mediánu trvání léčebné odpovědi. Tato studie byla podkladem pro schválení tohoto léku pro pacienty s ECD s uvedenou mutací agenturou FDA v roce 2017 (72, 73).

Největší studií je LOVE STUDY, do níž bylo zařazeno celkem 54 pacientů. U dvaceti pacientů v remisi ECD, dosažené těmito léky, byla léčba přerušena. U 75 % z nich došlo k relapsu v mediánu 6 měsíců a u 10 z nich bylo nutno obnovit léčbu (74). Uvedená cílená léčba má jednoznačně největší počet léčebných odpovědí v případě ložisek v CNS, přesahující 50% kompletních remisí. A jak již bylo v předchozím textu řečeno, postižení CNS je špatně ovlivnitelné jak interferonem alfa, tak také anakinrou (75).

Ačkoliv v literatuře je hodně publikací prokazujících účinnost vemurafenibu při léčbě BRAF^{V600E}-pozitivní ECD, začínají se objevovat publikace o dalším BRAF inhibitoru, dabrafenibu. Zkušenosti u pacientů s melanomem potvrdily větší léčebný efekt bez zvýšené toxicity a lepší pronikání dabrafenibu do CNS ve srovnání s vemurafenibem (76). Ačkoliv v literatuře je hodně publikací prokazujících účinnost vemurafenibu při léčbě BRAF^{V600E}-pozitivní ECD, začínají se objevovat práce preferující dabrafenib v této indikaci (77).

Nejčastější nežádoucí účinky této léčby jsou kožní komplikace typu fotosenzitivity, keratosis pilaris, spinocelulární karcinom, kožní raš a eozinofilii a systémovými symptomy (DRESS).

Při použití MEK inhibitorů je často pozorováno akné (53%), nevolnost (27%) a/nebo rabdomyolýza (27%) (74).

Autoři z Kalifornie použili BRAF a MEK inhibitory k léčbě 10 pacientů s ECD. MEK inhibitor trametinib podali 5 pacientům, vemurafenib podali 4 pacientům, dabrafenib 2 pacientům a cobimetinib 2 pacientům. Jeden pacient dostal kombinaci vemurafenib a trametinib a jeden dabrafenib a cobimetinib. Zjistili, že u pacientů s ECD mají tyto léky velmi četné nežádoucí účinky, takže byly nutné redukce a medián podávané dávky se pohyboval na 25 % z dávky doporučené. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl kožní raš a bolesti kloubů. U dvou pacientů se vyvinula uveitida s nutností ukončit léčbu, u dalších se rozvinula renální insuficience, kardiální selhání a hypertenze. Autoři proto doporučují v případě ECD léčbu zahajovat nižšími dávkami, než jsou doporučované pro jiné diagnózy, a spekulují o navozených změnách farmakokinetiky touto nemocí, které zvyšují toxicitu léčby (78).

V případě, že se na BRAF a MEK inhibitory rozvinula intenzivní zánětlivá reakce, byla s úspěchem použita anakinra (79).

Z pohledu roku 2020 se jeví, že BRAF a MEK inhibitory nemají potenciál navodit kompletní a dlouhotrvající remisí. Julien Haroche proto v roce 2019 považoval BRAF a MEK inhibitory za léčbu druhé linie po selhání linie první (anakinra či interferon alfa či kladribin), nebo při intoleranci těchto léků. Pouze u život ohrožujících případů ECD při závažném poškození CNS považuje za vhodné podat v první linii BRAF a MEK inhibitory (2, 80), samozřejmě jen v případech prokázané mutace signální cesty BRAFV600E.

Sledování a délka léčby

Základní informaci o aktivitě nemoci přináší FDG-PET/CT vyšetření, proto se zpočátku doporučuje jeho provádění v 3–6měsíčních intervalech, chceme-li znát léčebnou odpověď a dle ní buď pokračovat, či změnit léčebný postup. Na našem pracovišti se tohoto doporučení držíme. Toto základní vyšetření se pak doplňuje zobrazením cíleným na nejvíce postižené orgány, ložiska v myokardu odhalí speciální MR vyšetření myokardu. FDG-PET/CT zobrazovací vyšetření je zcela zásadní, protože nemoc nemá žádný laboratorní marker aktivity, vyjma zvýšené hodnoty CRP, která se při úspěšné léčbě normalizuje. Vývoj fibrózy v oblasti retroperitonea a velkých cév dokumentuje klasické CT zobrazení (81–83). V námi popsaných třech případech bylo FDG-PET/CT zásadním vyšetřením vedoucím ke stanovení diagnózy, protože dle FDG-PET/CT byla provedena cílená biopsie, ale je použito také pro vyhodnocení léčebné odpovědi (84).