

Castlemanovy nemoci v Japonsku, v jiných zemích je registrován pro léčbu revmatoidní artritidy.

Po léčbě tocilizumabem byla také popsána regrese orgánového poškození při Castlemanově nemoci, ústup kardiomyopatie anebo zlepšení funkce ledvin (58, 59).

V Evropské unii je od května roku 2014 registrována pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy choroby protilátka proti interleukinu-6 zvaná siltuximab (SYLVANT).

Siltuximab je chimérická IgG1 protilátka, která tvoří komplexy s interleukinem-6, takže brání jeho vazbě na solubilní a membránové receptory. Siltuximab má registraci pro léčbu idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci v USA a v Evropě. Podmínkou pro jeho podání je diagnóza idiopatické formy Castlemanovy nemoci, tedy nepřítomnost infekce HHV-8 a nepřítomnosti infekce HIV. Siltuximab tvoří stabilní komplexy s bioaktivními formami interleukinu-6 a brání jeho vazbě na rozpustné i membránové vazebné receptory. Siltuximab se podává v doporučené dávce 11 mg/kg formou intravenózní infuze 1x za tři týdny až do případného selhání léčby (anebo nepřijatelné toxicity). Ošetřující lékař si musí být vědom, že přípravek siltuximab může maskovat známky akutního zánětu, včetně potlačení horečky a reaktantů akutní fáze, a naopak může vést ke zvýšení hodnoty triglyceridů a cholesterolu v séru. Proto se požaduje, aby pacienti vždy před podáním siltuximabu měli počet neutrofilů vyšší než $1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytů vyšší než $50 \times 10^9/l$, a při závažné infekci by se léčba siltuximabem měla vždy přerušit.

V první studii fáze I bylo léčeno 67 pacientů, z nich 29 bylo léčeno déle než 1 rok. Z 37 hodnocených mělo 32 (86 %) pacientů zlepšen alespoň jeden ze sledovaných parametrů. Celkem 12 z 36 hodnocených mělo léčebnou odpověď dokumentovanou na zobrazovacích vyšetřeních. Kompletní remise (CR) byla zaznamenána v 1 případě, parciální remise (PR) v 11 případech. Tato studie byla zaměřena na toleranci a bylo použito různé dávkování, takže počty léčebných odpovědí z této studie nejsou relevantní pro vytvoření představy o účinnosti léku. Závěry této studie fáze I lze interpretovat, že lék byl pro část pacientů účinnou léčbou a že je celkem dobře tolerován (60).

V následující fázi II klinického zkoušení bylo 79 pacientů randomizováno v poměru 2 : 1 do skupiny (53 pacientů) dostávající 11 mg/kg siltuximabu 1x za tři týdny, nebo do skupiny dostávající placebo (26 pacientů). Celkem 18 z 53 (34 %) pacientů dosáhlo trvalé léčebné odpovědi (1x CR a 17x PR), zatímco ve skupině s placebem nedošlo k žádné léčebné odpovědi, které by odpovídala CR nebo PR. Parciální remise (PR) byla definována nejen vymizením symptomů, ale také zmenšením lymfadenopatie nejméně o 50 %. U dalších 30 pacientů (57 %) byl pozorován ústup symptomů beze změny velikosti lymfadenopatie či hepatosplenomegalie při hodnocení nemoci pomocí zobrazovacích vyšetření (61).

Do prodloužené léčby pak bylo zařazeno 19 pacientů, kteří dostávali siltuximab dlouhodobě až 7 let. Tato studie prokázala, že pokud dojde k léčebnému efektu po siltuximabu, tak tento léčebný efekt dlouhodobě přetrvává při aplikaci siltuximabu. Interval mezi jednotlivými aplikacemi byly v této studii při dobrém efektu prodloužovány někdy až na 6 týdnů. Nežádoucí účinky byly hodnoceny jako tolerovatelné (62). Nejčastější nežádoucí účinky byly pruritus (42 %), infekce horního dýchacího traktu (36 %), fatigue (34 %), makulopapulární raš (34 %) a periferní edémy (32 %) (62).

Randomizované srovnání léčby siltuximabu ve srovnání s placebem prokázalo u 53 hodnotitelných pacientů léčených siltuximabem celkem jen 34 % léčebných odpovědí definovaných jako CR či PR, i když ke zlepšení stavu došlo u většího počtu léčených (61). Siltuximab jako jediný z výše vyjmenovaných léků má registraci pro léčbu Castlemanovy nemoci, ale léčebnou odpověď, definovanou jako CR a PR, přinesl pouze třetině nemocných, i když ústup symptomů byl pozorován u více pacientů. Srovnání účinnosti siltuximabu a rituximabu v rámci klinické studie nebylo provedeno k dispozici je pouze srovnání publikovaných dat, které v roce 2016 zveřejnil Liu a uvedl, že PFS bylo při léčbě siltuximabem delší než při léčbě rituximabem (36). Se siltuximabem zatím vlastní zkušenosti nemáme.

Další klinické studie prokázaly, že siltuximab u dříve léčených pacientů jinými léky anebo u nově léčených dosahuje shodný počet odpovědí (63).

Menší studie probíhaly i v Evropě, k dispozici je hodnocení italské (9 pacientů) a polské studie (11 pacientů) léčebná odpověď byla dosažena u 33 % pacientů, tedy podobně jako v registrační studii (64, 65).

Správný lék správnému pacientovi je heslo posledních let, a tak je pochopitelné, že na registrační studie navazují další, které se snaží vytipovat prediktivní markery léčebné odpovědi po podání siltuximabu. Zatím to vypadá, že výrazná systémová zánětlivá reakce se svými markery (vysoké hodnoty CRP a fibrinogenu, snížená koncentrace hemoglobinu) budou signalizovat vysokou pravděpodobnost léčebné odpovědi na siltuximab.

Léčebná odpověď se dostavila častěji u pacientů s iMDC při zvýšení laboratorních markerů korelujících se systémovou zánětlivou reakcí (pokles hemoglobinu, vzestup hodnoty fibrinogenu, CRP a imunoglobulinů) než u pacientů bez laboratorních známek systémové zánětlivé reakce. Byly dosaženy následující výsledky:

- 15 z 18 (83 %) mělo léčebnou odpověď a mělo pravděpodobnost léčebné odpovědi > 50 %
- 19 z 22 (86 %) nemělo léčebnou odpověď a mělo pravděpodobnost léčebné odpovědi < 50 %.

V této studii se podařilo dosáhnout 86% pravděpodobnost rozlišení pacientů reagujících a nereagujících na siltuximab (66, 67). Tato první pozorování zřejmě brzy bude časem následovat přesnější definování podmínek, kdy siltuximab bude dosahovat podstatně vyššího počtu léčebných odpovědí, než bylo v registračních studiích fáze I a II.

Při léčbě siltuximabem proběhla i další sledování, která mimo jiné prokázala zlepšení depresivní nálady a ústup anhedonie (neschopnosti se radovat) vlivem léčby siltuximabem (68).

Anakinra

Anakinra je monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-1 (IL-1 receptor antagonist). Její biologický poločas je ale jen 4–6 hodin. Anakinra je schválena agenturou FDA pro léčbu revmatoidní artritidy, ale v průběhu posledních let se prokázal účinek tohoto léku u četných dalších chorob včetně Stillovy nemoci, juvenilní artritidy a také u četných autoinflamatorních chorob s manifestací v dětství, a také u syndromu Schnitzlerové. Podává se obvykle denně v dávce 100 mg 1x denně. Její léčebné použití u Castlemanovy nemoci je