

založeno na faktu, že interleukin-1 stimuluje tvorbu interleukinu-6, který stimuluje projevy Castlemanovy nemoci. Siltuximab tlumí chorobu blokadou účinku interleukinu-6. Anakinra tlumí chorobu blokadou aktivity interleukinu-1, takže jednu úroveň níže než siltuximab. V odborné literatuře není zatím žádná randomizovaná klinická studie analyzující účinek anakinry u Castlemanovy nemoci. K dispozici jsou tři publikace popisující zásadní zlepšení po podání anakinry u pacientů s Castlemanovou chorobou, často již značně předléčených. První popis léčby Castlemanovy nemoci anakinrou je z roku 2008. U tohoto pacienta předcházela léčba chemoterapií a rituximabem, která však nedosáhla léčebné odpovědi. Až podání anakinry vedlo k vymizení příznaků nemoci (69).

V dalším případě byla anakinra s úspěchem použita u ještě více předléčeného pacienta, u něhož předcházela léčba kladribinem, rituximabem, steroidy, etanerceptem (protilátka proti TNF) a protilátkou proti interleukinu-6, přičemž nemoc byla na vše uvedené refrakterní. Takže klasické léčebné možnosti byly u této ženy, léčené v MD Anderson Cancer, vyčerpány. Proto byla použita anakinra (100 mg denně), do týdne příznaky vymizely a na kontrolních FDG-PET/CT zobrazeních vymizela lymfadenopatie a vymizela zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni (70).

Anakinru použili také francouzští autoři u případu Castlemanovy nemoci s anasarkou a trombotickou trombocytopenickou purpurou, odpovídající TAFRO syndromu (71).

Anakinra tedy představuje léčebnou alternativu, ověřenou více autory, která může pomoci, když selžou jiné léčebné postupy, ale zase není účinná u všech případů (72–75). Výhodou anakinry je excelentní tolerance nemocnými. Anakinru používáme pro léčbu syndromu Schnitzlerové a Stillovy nemoci, pro léčbu Castlemanovy nemoci jsme ji zatím nepoužili.

Cyklosporin, sirolimus a takrolimus

Kalcineurinové inhibitory cyklosporin a sirolimus působí na T-buňky. A protože u Castlemanovy nemoci dochází k jejich aktivaci, byly tyto léky také testovány v léčbě Castlemanovy nemoci. Klinické zkušenosti v indikaci Castlemanovy nemoci jsou zatím omezené, cyklosporin navodil remisi u pacientů s TAFRO syndromem (76, 77). V současnosti s těmito léky probíhají další studie (78, 79). S těmito léky zatím nemáme vlastní zkušenosti. Jsou však velmi doporučovány pro léčbu případu s rysy TAFRO syndromu.

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk

V literární databázi PubMed-Medline jsou k dispozici jen tři zprávy o použití vysokodávkované chemoterapie s transplantací autologních krvetvorných buněk, 2x melfalanu v dávce 200 mg/m² (80, 81) a 1x kombinace etoposid thiotepa, cytarabin cyklofosfamid a melfalanu s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (82). Všichni autoři popisují dosažení kompletní remise. Pouze jedna zpráva popisuje provedení alogenní transplantace (83). Takže i vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací je alternativou, kterou možno zvážit při neúspěchu klasické léčby.

Doporučení pro léčbu dle mezinárodního doporučení pro léčbu idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci 2018

Léčba méně závažné formy (flu-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci dle mezinárodního doporučení

Vzhledem k tomu, že jediná léčba testovaná v rámci klinické studie byl siltuximab, případně příbuzný tocilizumab, tak v obou případech sepsis-like i flu-like průběhu citované mezinárodní doporučení (29–31) začíná léčbu siltuximabem či tocilizumabem, při neúčinnosti této léčby pak doporučuje rituximab (375 mg/m² 4–8 dávek) v kombinaci s glukokortikoidy a případně s dalšími imunomodulačními (thalidomid, lenalidomid) a imunosupresivními léky (cyklosporin A, sirolimus, takrolimus), dále bortezomib, IL-1β receptor antagonist – anakinra, retinoidy a případně interferon-α (31), jak uvádí schéma 1 a tabulka 7. Cyklosporin A byl používán hlavně pro iMCD-TAFRO částečně s cílem zlepšit trombocytopenii. Anakinra, blokující e IL-1β receptor a zřejmě i NF-κB signalizaci, byla s úspěchem podávána pacientům refrakterním na siltuximab.

Léčba závažné formy (sepsis-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci

Přibližně 10–20 % pacientů s idiopatickou Castlemanovou nemocí splňuje kritéria závažné formy nemoci s orgánovou dysfunkcí, špatným celkovým stavem a potřebuje velmi intenzivní léčbu. Pro tuto podskupinu pacientů se doporučuje zahájit léčbu vysokými dávkami glukokortikoidů (metylprednisolon 500 mg denně) spolu se siltuximabem. V tomto případě se doporučuje podávání siltuximabu 1x týdně po dobu jednoho měsíce.

U pacientů, kteří na tuto léčbu reagují, se má po měsíci přejít na aplikaci v třítydenních intervalech a postupně snižovat glukokortikoidy.

V případě, že v prvním týdnu nedojde ke zlepšení, doporučuje se použít polychemoterapeutické režimy používané pro B-lymfomy, tedy režimy obsahující antiCD20 protilátku rituximab, nebo režimy obsahující etoposid a cyklofosfamid, které se používají pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy, tedy režimy které mohou potlačit cytokinovou bouři (29–31). Citované doporučení uvádí následující polychemoterapeutické režimy: R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon), nebo CVP (cyklofosfamid, vinkristin, prednison), léčebné režimy používané pro myelom nebo etoposid/cyklofosfamid obsahující režimy ve stejném složení, v jakém je používán pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy. Chemoterapeutické kombinace jsou vhodné pro pacienty s velmi závažným průběhem nemoci a mohou dosáhnout 78 % léčených odpovědí, ale s odpovídající toxicitou. Pokud ani tyto polychemoterapeutické režimy nepřinesou očekávanou léčebnou odpověď, tak již další léčebné kroky nejsou přesně definovány. Je možné po utlumení prvotní cytokinové bouře opět použít anti-IL-6 léčbu s nadějí, že nyní po utlumení choroby již bude přínosem, nebo