

Glukokortikoidy jsou účinnou léčbou zejména v iniciální, prefibrotické fázi nemoci, přičemž u části nemocných jsou účinné, pokud se použijí v rámci udržovací léčby. Někteří navrhují ponechat udržovací dávku 5 mg prednisonu hlavně v případě autoimunitní pankreatitidy, což by mělo snižovat počty relapsů v oblasti pankreatu (12).

Ale toxicita steroidů u pacientů s IgG4-RD není zanedbatelná, u 40 % z nich dochází k manifestaci diabetu mellitu či zhoršení kompenzace již stávajícího diabetu mellitu. Proto je třeba sledovat koncentrace glukózy v séru. A dlouhodobé podávání glukokortikoidů je spojeno s atrofií vaziva, zvýšenou fragilitou kůže, osteoporózou, vředovou nemocí gastroduodena atd. Takže léčebné odpovědi po monoterapii glukokortikoidy jsou často vykoupeny nežádoucími účinky glukokortikoidů.

Léky ze skupiny „disease-modifying anti-rheumatic drugs“ neboli imunosupresivních léků,

Pro léčbu IgG4-RD jsou již mnoho let používány léky, které některé zahraniční práce nazývají „disease-modifying anti-rheumatic drugs -DMARDs, zatímco v jiných publikacích jsou tyto léky nazývány imunosupresivy. Lze tedy použít oba dva termíny. V textu budeme preferovat termín imunosupresiva, neboť je kratší. Patří sem: azathioprin, cyklosporin, mykofenolát mofetil (MMF), 6-merkaptopurin, cyklofosfamid, metotrexát, takrolimus.

První zprávy o účinnosti kombinace výše uvedených léků s glukokortikoidy byly publikovány jako popisy případů či malé skupiny pacientů s IgG4-RD. Přidání kteréhokoliv z uvedených imunosupresivně působících léků umožnilo snížit kumulativní dávky glukokortikoidů a případně zkrátit interval podávání glukokortikoidů, a přesto dosáhnout vyššího počtu léčebných odpovědí než při použití monoterapie glukokortikoidy (13). Například v případě autoimunitní pankreatitidy byla účinná léčba s nižšími dávkami glukokortikoidů, než výše uvedeno, když byl přidán cyklosporin (14).

Přidání těchto imunosupresiv k iniciální léčbě umožnil rychleji snižovat počáteční dávku dávkou glukokortikoidů a snížit tak jejich kumulativní dávku. K dispozici je prospektivní studie, v níž bylo prokázáno, že léky ze skupiny DMARDs v kombinaci s glukokortikoidy vedly k vyššímu počtu remise (93 %) ve srovnání s glukokortikoidy samotnými (79 %) po 6 měsících léčby. V čínské studii bylo hodnoceno 215 nově diagnostikovaných pacientů s IgG4-RD, kteří dostali v rámci iniciální léčby glukokortikoidy v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími imunosupresivními léky a tito pacienti byli sledováni nejméně po dobu 6 měsíců. Z této skupiny nedošlo k léčebné odpovědi u 16 pacientů (20,8 %) léčených jen glukokortikoidy a 10 (7,2 %) pacientů, kteří měli glukokortikoidy v kombinaci s imunosupresivy. Pacienti, u kterých léčba selhávala, měli nejčastěji postiženy plíce a slzné žlázy. Čínští autoři uvádí, že riziko selhání léčby je vysoké u pacientů s postižením více než 5 orgánů, dakryadenitidou a eozinofilii. Pokud byly přítomny tři z uvedených faktorů, tak selhání glukokortikoidní monoterapie bylo u 71,4 % (15).

Konkrétně v této čínské studii dostávali pacienti prednison v dávce 0,5 až 1,0 mg/kg tělesné váhy denně (30 až 60 mg/den). Iničiální dávka byla podávána dva týdny až jeden měsíc a snižován o 5 mg za dva týdny na udržovací dávku 5 až 10 mg/den. Jako další lék k této léčbě by přidán u 138 pacientů cyklofosfamid, u 67 pacientů mykofenolát mo-

fetil, u 47 pacientů methotrexát, u 12 azathioprin, u jednoho leflunomid a u jednoho cyklosporin A (15).

Tento výsledek potvrdila metaanalýza 15 observačních studií s celkem 1169 pacienty, pacienti s kombinovanou léčbou složenou z glukokortikoidů a z některého z léků ze skupiny DMARDs (neboli imunosupresiv) anebo s rituximabem měli vyšší počet léčebných odpovědí než při léčbě samotnými glukokortikoidy. Léčba samotnými glukokortikoidy měla nejvyšší počet relapsů. Nejméně relapsů bylo u pacientů, kteří dostávali rituximab v udržovací léčbě (16).

Který z léků ze skupiny DMARDs použít? Je poměrně hodně publikací, které popisují výsledky léčby glukokortikoidy s některým z uvedených léků ze skupiny imunosupresiv, cyklosporin (17), cyklofosfamid (18), mykofenolát mofetil (19), methotrexát (20). K dispozici je výše citovaná metaanalýza (16), ta ale nehodnotí, který z léků skupiny imunosupresiv je v této indikaci nejvhodnější.

V odborné literatuře je pouze jedna randomizovaná klinická studie srovnávající efekt přidaného mykofenolátu mofetilu anebo cyklofosfamidu k základní léčbě glukokortikoidy. Počet léčebných odpovědí byl v obou ramenech této studie stejný, ale v případě použití cyklofosfamidu s glukokortikoidy měla léčebná odpověď delší trvání než při kombinaci glukokortikoidů s mykofenolátem mofetilem (21).

Rituximab

Glukokortikoidy nepůsobí cíleně na B-buňky, mají mnohem širší spektrum nežádoucích účinků než antiCD20 monoklonální protilátka rituximab a nemají potenciál totálně přerušit patologickou imunitní reakci. Léčba protilátkou rituximab způsobuje v této situaci žádoucí B-buněčnou depleci. Povrchový antigen CD20 se nachází pouze na B-lymfocytech, proto rituximab výrazně sníží jejich počet. Tím se sníží množství buněk, z něhož se mohou rekrutovat IgG4 secernující plazmocyty. Poklesem počtu B-buněk se také sníží jejich možné interakce s regulačními T-buňkami, a tím se zastaví profibrotická a proinflamatorní imunitní odpověď (22).

První zpráva o účinnosti rituximabu je z Bostonu z roku 2010, popisuje u prvního takto léčeného pacienta rychlý pokles IgG4 a ústup nemoci (23).

Stejný autor o dva roky později, v roce 2012, zveřejnil první studii, v níž bylo léčeno rituximabem celkem deset lidí. Ihned po léčbě bylo zlepšení pozorováno u 9 z 10 pacientů. V případně Riedlovy tyreoiditidy sice nedošlo k ústupu fibrotizace, ale ustoupily další projevy nemoci. U všech pacientů podání rituximabu umožnilo ukončení podávání steroidů a léků ze skupiny imunosupresiv a po podání rituximabu také významně poklesla koncentrace IgG4. Ale již v této první studii u pacientů, jejichž nemoc po čase progredovala, podávali opakovaně rituximab v šestiměsíčních intervalech. Opakované podávání rituximabu vedlo k ústupu nemoci a opětovnému poklesu IgG4. Autoři této studie z roku 2012 upozorňují na fakt, že u některých pacientů s IgG4-RD může monoterapie rituximabem navodit dlouhodobou remisi, ale u zanedbatelné části nemocných dochází k relapsům a je třeba udržovací léčby (24).

Na Mayo Clinic léčili 30 pacientů s IgG4-RD dvěma dávkami rituximabu (1000 mg), které podali ve 14denních intervalech a výsledky zveřejnili 2015. Pro hodnocení efektu léčby používali poměrně složitý