

system. Zlepšení pozorovali u 97 % pacientů. Celkem 47 % nemocných se dostalo do kompletní remise při hodnocení po 6 měsících a 40 % zůstávalo v kompletní remisi po 12 měsících od léčby. U ostatních choroba recidivovala (25).

Francouzská databáze obsahuje 156 pacientů IgG4-RD. Z nich 33 bylo léčeno rituximabem a výsledky zveřejněny v roce 2017. Klinická léčebná odpověď byla pozorována u 29 z 31 (93,5 %) pacientů. U 17 (51,5 %) nemocných léčených rituximabem bylo možné po aplikaci rituximabu přerušit podávání glukokortikoidů. Během sledování po dobu 24 měsíců relabovala nemoc u 13 z 31 (41,9 %) pacientů, u nichž po iniciální léčbě byla potvrzena léčebná odpověď. Medián intervalu do relapsu byl 19 měsíců. Autoři proto doporučují udržovací léčbu rituximabem, která povede k delším bezpříznakovým obdobím a případně vyléčení (26).

Německá studie obsahuje 46 pacientů, kteří byli léčeni alespoň základní dávkou rituximabu, za což považovali 4 aplikace v dávce 375 mg/m²/týden, nebo dvě aplikace celkové dávky 1000 mg v intervalu 14 dní. Medián intervalu do relapsu po této léčbě byl 16 měsíců. Při mediánu sledování 71 (2–173) měsíců relabovala nemoc u 61 % takto léčených. U nich pak začali podávat udržovací dávky rituximabu v šestiměsíčních intervalech, čímž navrátili pacienty do remise (27).

Všechny tyto studie prokázaly tedy poměrně vysoký počet léčebných odpovědí po léčbě založené na rituximabu a obvykle i glukokortikoidech.

Rituximab lze podávat u IgG4-RD nejen s glukokortikoidy ale podobně jako u lymfomů i s dalšími léky. V případě hypofyzitidy a infiltrace očníce bylo dosaženo léčebné odpovědi léčebnou trojkombinací, azathioprin, glukokortikoid a rituximab (28).

U pacienta s agresivní manifestací v ORL oblasti byl k rituximabu a glukokortikoidům přidán cyklofosfamid a bylo dosaženo kompletní remise (29). Takže účinek Rituximabu u IgG4-RD je možné dále potencionovat pomocí cyklofosfamidu nebo dalších léků ze skupiny imunosupresivně působících cytostatik (azathioprin) a je pravděpodobné, že touto léčbou dosažené remise budou mít delší trvání (21).

Mimo tyto výše citované klinické studie, které hodnotí přínos rituximabu pro pacienty s IgG4-RD, jsou v literatuře četné popisy případů potvrzující účinek této léčby ve všech možných lokalizacích této choroby. Poměrně hodně publikací popisuje léčebný efekt při postižení orbity, kdy dochází k ohrožení zraku (30–34).

Zcela ojedinělá je i zpráva o intraokulární aplikaci tohoto léku (35) stejně jako o intratekální aplikaci v případě hypertrofické pachymeningitidy (36). Pachymeningitida je jedním z možných projevů IgG4-RD a rituximab je účinný i v této indikaci (37) stejně jako při výjimečném projevu této nemoci, jako je hypofyzitida (38–40).

Postižení ORL oblasti obvykle způsobuje pacientům intenzivní problémy, a tak i zde byl použit rituximab s glukokortikoidy a případně s dalšími léky (29), a podobně v případě Riedlovy tyreoiditidy (41)

Rituximab byl účinný i při kožních manifestacích (42), dále v případně kombinace IgG4-RD a xatogranulomu (43) anebo IgG4-RD a Castlemanovy nemoci (44). Také v případě nefrologické manifestace, která se projevuje jako tubulointerstiální nefritida, vede léčba režimem obsahujícím rituximab k remisi nemoci (45–47.)

Choroba IgG4-RD byla objevena japonskými autory při hledání laboratorního markeru, který by odlišil imunitní pankreatitidu od neoplazie pankreatu, takže postižení pankreatu a biliárních cest bylo jednou z prvních rozpoznávaných projevů této nemoci, a tak je také hodně publikací, potvrzujících účinek léčby založené na rituximabu v této indikaci (48–51) a podobné výsledky byly dosaženy u retroperitonální fibrózy (52–67).

Na našem pracovišti jsme pro léčbu pacientů s pokročilou chorobou a multiorgánovým postižením použili kombinaci rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu (rituximab v dávce 375 mg/m² infuze den 1 cyklu, dexametazon 20–40 mg jednorázově v infuzi den 1 a den 15 cyklu a cyklofosfamid 600 mg den 1 a den 15 cyklu). Těchto cyklů jsme aplikovali v měsíčních intervalech nejméně 6. U všech třech takto léčených pacientů nemoc kompletně ustoupila, jak ilustrují obrázky 1–3. V prvním případě však po 2 letech nemoc recidivovala, a tak jsme začali podávat udržovací léčbu rituximab 1000 mg v infuzi v intervalu šesti měsíců. Při této udržovací léčbě jsou dvě pacientky s touto nemocí bez recidivy.

Udržovací léčba onemocnění asociovaného s imunoglobulinem IgG4

Mnoho prací tedy prokazuje, že rituximab s vysokou účinností a minimálními nežádoucími účinky dosahuje léčebné odpovědi. Poměr žádoucích a nežádoucích účinků je jednoznačně nejpříznivější ze všech léčebných alternativ. Jenže nemoc má tendenci po ukončené aplikaci rituximabu recidivovat (68, 69). A z toho vyplývá nutnost udržovací léčby, jak je zmíněna v první studii z roku 2012 (24).

Italská studie, do níž bylo zařazeno 14 pacientů, prokázala přínos udržovací léčby podávané v intervalu 6 měsíců, což odstranilo relapsy u takto léčených pacientů (70).

Studie z Mayo Clinic obsahuje již 40 pacientů, z toho 14 nedostalo udržovací léčbu a 26 pacientů dostávalo pravidelně udržovací léčbu rituximabem. Ve skupině bez udržovací léčby IgG4-RD relabovala nemoc po 3 letech u 45 % pacientů, zatímco ve skupině s udržovací léčbou relabovalo jen 11 % pacientů. Proto doporučují udržovací léčbu (71), podobně jako japonští autoři (72).

V následujících letech budou klinické studie testovat optimální dávky rituximabu pro udržovací léčbu. Ale do klinických studií se nyní dostávají i biosimilars (73).

Další používané léky

V odborné lékařské literatuře jsou popsány i další úspěšné léčebné alternativy, i když zatím zcela výjimečně použité. Jedna publikace popsala úspěšnou léčbu bortezomibem (74) a monoklonální protilátkou anti-TNF alfa (75). Účinek těchto dvou léků nebyl potvrzen dalšími publikacemi. V jedné zprávě byl popsán léčebný efekt sirolimu (76) a v dalších dvou pak takrolimu (77, 78).

Další vývoj léčby se odvíjí od postupného pronikání do patofyziologie této nemoci a snaží cílit na patofyziologicky nejdůležitější cíle. Zcela novým lékem je preparát jménem abatacept, cytotoxický fúzní protein cílený na T lymfocyty, který redukuje počet Tfh buněk a dosahuje dobrých léčebných odpovědí. Zatím nejsou však k dispozici prospektivní randomizované studie vyhodnocující účinek a tolerance abataceptu