

nadměrné exprese výše uvedených proteinů se všemi klinickými projevy. Valná část nově testovaných molekulárních léčebných prostředků (např. již zmiňovaný bevacizumab) jsou cíleny právě na tyto signální sekvence spouštěné působením HIF.

Oblast léčebných taktik používaných při rozvinutém karcinomu ledvin je v článku rozebrána do značných podrobností, současně je zdůrazněna i ta okolnost, že některé léčebné postupy (podání vysokodávkovaného IL-2) jsou limitovány kromě jiného i náročným způsobem podání, dostupností a/nebo cenou. To je také jistě jedním z hlavních důvodů, proč navzdory nevelké účinnosti v monoterapii IFN- α je i nadále IFN- α věnována velká pozornost (výhodný bezpečnostní profil, mnohočetné mechanismy působení a možnost ambulantního podávání).

Predikce úspěchu při nasazení léčby IL-2 je dnes předmětem diskuse, přičemž důležité jsou především celkový stav nemocného, počet postižených orgánů, přítomnost/absence kostního postižení, preventivní (cytoredukční) léčba, intenzita léčby přidružené trombocytopenie, předchozí léčba IFN a další. Jedním z nadějných faktorů, u kterých se předpokládá, že mohou predikovat úspěšnost léčby IL-2, je CAIX (carbonic anhydrase IX), jejíž exprese v tumorech je ovlivněna HIF-1 α transkripčním komplexem.

Aby bylo možno zhodnotit pokroky dosažené v oblasti léčby karcinomu ledvin, je třeba se alespoň stručně zmínit o léčbě ne-metastazujícího karcinomu. U menších nádorů je dnes snaha o provedení parciální resekce ledvin, u větších je nutná nefrektomie. Dlouhodobé přežití se dnes pohybuje nad 90 %, asi u 10 % dochází k recidivě tumoru. Prognóza je závislá na stadiu, ve kterém je onemocnění diagnostikováno.

Závěrem je možno soublasit se slovy M. B. Atkinse, že ačkoli řada nových léků a klinických studií vztahujících se k (metastazujícímu) karcinomu ledvin vzbuzuje nadějná očekávání, zůstává řada otázek nezodpovězena a dlouhodobé dosažení remise bylo možno prokázat pouze u velmi malého počtu nemocných.

Literatura

- Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23–47.
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655–1659.
- McDermott DF, Atkins MB. Application of IL-2 and other cytokines in renal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2004;4:455–468.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–434.
- George D, Michaelson D, Oh W, et al. Phase I study of PTK787/ZK 222584 in metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:385.
- Henske EP. The genetic basis of kidney cancer: why is tuberous sclerosis complex often overlooked? *Curr Mol Med* 2004;4:825–831.
- Ratain MJ, Flaherty KT, Stadler WM, et al. Preliminary antitumor activity of BAY 43-9006 in metastatic renal cell carcinoma and other advanced refractory solid tumors in a phase II randomized discontinuation trial (RDT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:381.

Imunosupresivní léčba u glomerulonefritid

Javaid B, Quigg RJ. Treatment of glomerulonephritis: will we ever have options other than steroids and cytotoxics? *Kidney Int* 2005;67:1692–1703.

Autoři Javaid B a Quigg RJ uveřejnili v květnovém čísle *Kidney Int* analýzu současného stavu imunosupresivní léčby u glomerulonefritid (GN). Pojmeme glomerulonefritida byla označena skupina onemocnění vystupujících buď jako primární choroby, či jako sekundární projevy systémových chorob, které spojuje přítomnost zánětlivého procesu v glomerulu. Klinický průběh jednotlivých případů GN lze předvídat velmi obtížně, což činí otázku léčby velmi problematickou.



Historický úvod: Thomas Addis v knize *Glomerular Nephritis* v roce 1949 podal návrh léčebných opatření u glomerulárních chorob, přičemž zdůraznil význam „klidového režimu“ a restrikce bílkovin. Úspěšné použití kortikosteroidů (KS) u nemocných s GN popsali poprvé Luetscher a spol. v roce 1950. Po zavedení renální biopsie jako standardní vyšetřovací metody se ukázalo, že u dětí s jinak histologicky normálním vzhledem glomerulů bývá znamenitá odpověď na léčbu kortikosteroidy. U řady dalších nemocných s glomerulonefritidou však byla odpověď na léčbu kortikosteroidy nedostatečná. To byl důvod, proč byla před zhruba čtyřmi desetiletími zahájena éra testování a ověření účinnosti dalších IS či cytostatických látek (6-mercaptopurin, azathioprin, chlorambucil či cyklofosamid). Od té doby došlo k pokroku ve třech hlavních oblastech: 1) Byly provedeny kontrolované studie, které ověřily účinnost IS léčby a umožnily stanovit maximální míru účinku s minimem rizika; 2) Byly testovány možnosti léčby novými IS látkami, jako jsou cyklosporin (Cy), tacrolimus a mykofenolát mofetil (MMF), které lze považovat za látky selektivně imunosupresivní s nízkou toxicitou, a byla prokázána jejich účinnost u některých GN (např. lupoidní nefritidy – LN) (Kuiper-Geertsma, 2003); 3) Standardní současné léčebné praxe se stala opatření podpůrné léčby (především striktní kontrola krevního tlaku). Mezi další metody léčby, které byly studovány, patří především užití plazmaferéz, intravenózních imunoglobulinů a transplantace kmenových buněk. Obecně lze shrnout, že až na malé výjimky (léčba plasmaferézami u Goodpasturova syndromu) se nezdá být jejich účinek natolik mimořádný, aby ospravedlnil jejich běžné užití.

Cíle budoucí léčby: Obecně platným mechanismem imunitního poškození glomerulu je antigen-specifická odpověď, následovaná efektorovou zánětlivou fází. Z tohoto mechanismu lze také odvodnit užití nespecifické IS a také řídit úvahy o terapii zaměřené na jednotlivá stadia imunitní odpovědi. Antigen vyvolávající odpověď v rámci GN může být odvozen z organismu hostitele (jako např. DNA u LN či kolagen typu IV u Goodpasturova syndromu), nebo může být exogenní, jako např. infekční agens (streptokoky apod.). V řadě případů je však antigen neznámý (membrano-proliferativní GN, IgA nefropatie), či je úloha antigen-protilátkového systému kontroverzní (ANCA-asociovaná vaskulitida). Nehledě na antigenní složku, vyžaduje imunitní odpověď koordinaci mezi antigen-prezentujícími buňkami a lymfocyty. Různit se mohou způsoby transportu antigenní složky do glomerulu. V další fázi se pak mohou v různé míře projevovat buněčné a protilátkové systémy, coby součást efektorové zánětlivé reakce. Navíc je třeba vzít v úvahu, že nejen že v rámci imunitní reakce může dojít k infiltraci cizorodých buněk do glomerulu, ale mohou se jí účastnit vlastní glomerulární buňky. Konečnou fází GN představuje vývoj fibrotických a sklerotických změn.

Léky uplatňující se v jednotlivých fázích imunitní/zánětlivé reakce GN jsou uvedeny dále.

Porucha imunitní odpovědi: Ve snaze dosáhnout úpravy narušené imunitní odpovědi *supresí B lymfocytů* (resp. CD20 antigenu v B lymfocytech) byl s částečným úspěchem podáván preparát rituximab šesti nemocným s lupoidní GN, refrakterních na konvenční IS léčbu (Leandro, 2002). S cílem snížit tvorbu protilátek proti dvojšroubovici DNA u lupoidní nefritidy byla recentně, s povzbudivými výsledky, testována látka LJP 394 (abetimus sodium), která se skládá z molekul dsDNA s navázaným farmakologicky inertním konjugátem (Alarcon-Segovia, 2003); použití látky s obdobnými vlastnostmi je zvažováno i u dalších onemocnění, u nichž je antigenní složka zvláště výrazná (Goodpasturov syndrom). V oblasti *kostimulačních reakcí* jsou hlavní taktiky zaměřeny buď na inhibici CD154 monoklonálními protilátkami, či na využití rekombinantní látky CTLA4 s cílem zamezit interakci CD28 s CD a CD86. Výsledky s látkou označenou IDEC-131 u LN byly provázeny vyšším výskytem tromboembolických příhod. Smyslem tvorby *anti-idiotypových protilátek* je zamezení vazby patogenických protilátek na antigen; v malých klinických studiích byl testován anti-idiotypový účinek vakcinace nemocných se systémovým lupusem myši monoklonální protilátkou 3E10. Jiný metodický přístup cílený na *snížení patogenního účinku imunokomplexu* představuje degradace dsDNA působením dsDNAázy – klinické výsledky nebyly však příliš povzbudivé. *Aktivace komplementu* je prokazatelná u většiny GN (s výjimkou tzv. pauci-immunních GN). V USA byl recentně testován v klinické studii fáze II účinek mono-

klonální protilátky proti C5 složce komplementu (eculizumab) u 122 nemocných s membranózní GN, bohužel bez většího efektu. V případě vzniku zánětlivé reakce v glomerulu, dochází k její potenciaci řadou *cytokinů*. Jedním z cytokinů, které mají v experimentálních pracích zřetelný stimulační účinek na proliferaci buněk a tvorbu matrice, je *PDGF* (destičkový růstový faktor); jeho inhibici by bylo možno zvažovat v rámci léčby některých typů GN také u lidí (např. u IgA nefropatie). Taktiky na ovlivnění *faktoru nekrotizujícího tumoru α* (TNF α), který je patrně jedním z klíčových cytokinů při rozvoji zánětlivé reakce u řady GN, spočívají v podání protilátek proti TNF α (infiximab) či rekombinantního receptoru pro TNF α (etanercept). Zatímco výsledky dvou menších nekontrolovaných studií s podáním infiximabu u Wegenerovy granulomatózy naznačovaly účinnost blokády TNF α , nebyl tento efekt potvrzen větší kontrolovanou studií s podáním etanerceptu (WGET, 2005). Zkušenosti s dalšími cytokiny, jako např. *IL-10*, či s některými dalšími látkami, *regulujícími funkci cytokinů* (např. bindarit), jsou v humánních studiích velmi limitované. Také účinek látek zaměřených na *inhibici adhezních molekul, na blokádu celulární proliferace* (jejichž roli lze předpokládat u řady GN) či na zbrždění *procesů fibrotizace či sklerotizace* nebyl doposud předmětem výzkumu na „renálních“ pacientech, anebo jejich výzkum nepřesáhl rámec experimentálních studií.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Článek podává přehled o vývoji léčebných taktik u glomerulonefritid, které se postupem doby měnily, souběžně s tím se rozvíjely naše poznatky o patogenezi GN. Zkušenosti s nespecifickou imunomodulační léčbou jsou uvedeny v poměrně obecné rovině, zatímco podrobněji jsou rozebírány teoretické předpoklady, na kterých stojí zavedení některých léčebných taktik v budoucnosti i konkrétní klinické zkušenosti. Současná dosti intenzivní snaha o zavedení nových imunopresiv (IS) je motivována především dvěma důvody (které se často prolínají): získání nových IS látek, kterými by bylo možno léčit ty nemocné, u nichž nelze docílit dostatečné odpovědi dosud používanými imunopresivy, nebo včasná nábrada dnes používaných IS látek, které jsou sice dostatečně účinné, avšak jejichž užití je spojeno se závažnými/nepříjemnými nežádoucími účinky.

Z hlediska vývoje nových IS léčebných látek je přitom třeba upozornit na dvě skutečnosti:

- *Převážná část našich představ o jejich působení je odvozena z experimentálních studií na zvířatech. Ačkoli je třeba vzít v úvahu určitá omezení těchto modelů, považují se dnes tyto experimentální přístupy, tak jak*

je bylo možno v dávnější i nedávné minulosti ověřit u řady IS látek (cyklofosfamid, azathioprin, MMF) za velmi příznosné.

- Většina klinických aplikací nových IS se týká především SLE či ANCA-asociované vaskulitidy, takže paušální zobecnění výsledků léčby na další GN není vhodné.

Na okraj úvah o možnostech či zkušenostech s nescifickou IS léčbou je třeba zdůraznit, že značná pozornost je věnována především následujícím látkám: rapamycin, 15-deoxyspergualin, leflunomid/FK 778 a FTY 720 (Schmitt, 2005).

Imunosupresivní účinek gusperimu (15-deoxyspergualin, NKT-01) byl odbalen při testování antibiotika spergualinu, jehož je syntetickým analogem. NKT-01 je látka blokující jak buněčnou, tak protilátkovou odpověď, která je zprostředkována vazbou na HSP 70 (heat shock protein). Původně byl vyvinut jako cytostatikum, hlavní uplatnění ale našel v transplantologii při léčbě KS-rezistentních rejekcí. Hotta a spol. (1999) podávali NKT-01 u různých typů proliferativních glomerulonefritid (IgA nefropatie, membranoproliferativní GN a RPGN) po dobu čtyř týdnů v dávce 0,25–0,5 mg/kg/den. Po aplikaci NKT-01 došlo k výraznému snížení buněk CD16+ v cirkulaci a současně k redukci infiltrace ledvin makrofágy, což může mít pravděpodobně vliv na zmírnění proliferace u těchto typů poškození ledvin. Pozitivní efekt NKT-01 u proliferativních ANCA-asociovaných vaskulitid potvrzuje i práce Bircka (Birck, 2003). Sedmdesát procent nemocných s Wegenerovou granulomatózou, kteří byli rezistentní či měli kontraindikaci pro standardní terapii cyklofosfamidem, odpovědělo kompletní (30%) či parciální (40%) remisi na terapii NKT-01 při minimálních nežádoucích účincích. Potvrzení těchto výsledků se očekává i od evropské studie probíhající v současné době u 42 nemocných.

Opomenout ale nelze ani výše zmíněnou biologickou terapii, kde zejména prospektivní studie Bootha a spol. (2004) ukázala slibné výsledky léčby infliximabem u ANCA-asociovaných vaskulitid již v indukční fázi onemocnění (komentováno v PN 2004;2/č. 3). Kasuistická sdělení již informují i o pozitivních výsledcích léčby rituximabem (anti-CD20 protilátka) jak u lupusové nefritidy, tak u nemocných s Wegenerovou granulomatózou.

V souladu se závěrečnou úvahou autorů komentovaného článku lze souhlasit s tím, že kortikosteroidy a cytotoxické látky budou patrně v nejbližších letech nadále plnit svou klíčovou úlohu účinných a klinickou praxí prověřených IS látek v léčbě GN. Stejně tak je nesporné, že svá místa vedle „tradičních“ látek (typu cyklofosfamidu) postupně ve větší míře zaujmou další zástupci ze skupiny nescifických (či selektivně supresivních) imunomodulačních látek, anebo se prosadí látky nové, působící na různé etáže vývoje GN.

Literatura

Alarcon-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, et al. IJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2003;48:442-454.

Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, Choi M, et al. 15-deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:440-447.

Booth A, Harper L, Hannad T, et al. Prospective study of TNF- α blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:717-721.

Hotta O, Furuta T, Chiba S, Yusa N, Taguma Y. Immunosuppressive effect of deoxyspergualin in proliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:894-901.

Kuiper-Geertsma DG, Derksen RH. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. *Drugs* 2003;63:167-180.

Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2673-2677.

Schmitt WH, Birck R, Heinzel PA, et al. Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1083-92.

Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-361.

Jak léčit nově vzniklý diabetes mellitus po orgánových transplantacích?

Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home FD, Keown P, Kiberd B, Jadine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa J-V, Ucbida K, Valantine H, Villamif F, Vincenti F, Wissing M. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-298.

Nemocní po orgánových transplantacích jsou vystaveni velkému množství nežádoucích účinků imunosupresivní léčby. Jejich kumulace (hypertenze, hyperlipidémie, obezita, nefrotoxicita) pak ústí ve značně zvýšené kardiovaskulární riziko těchto nemocných. Mezi nejzávažnější z nich patří diabetes mellitus vzniklý u nemocných, u nichž se před transplantací tato metabolická choroba nemanifestovala (nově vzniklý neboli potransplantační diabetes mellitus).

Prevalence potransplantačního diabetu je uváděna ve velmi širokém rozmezí, protože autoři různých prací používali nejednotnou definici této choroby. Autoři tohoto sdělení doporučují používat definici, kterou přijala Světová zdravotnická organizace. Podle ní by měl být potransplantační diabetes diagnostikován u nemocných s glykemií nalačno ≥ 7 mmol/l. Glykémie nalačno v rozmezí 6,1–6,9 mmol/l svědčí pro porušenou glukózovou toleranci. Při glukózovém tolerančním testu hodnoty glykémie 7,8–11,1 mmol/l vyšetřené dvě hodiny po glukózové zátěži svědčí rovněž pro porušenou glukózovou toleranci.

V časném potransplantačním období by měla být glykémie nalačno vyšetřena u každého nemocného nejméně jedenkrát týdně. U nemocných s glykemií