

angiotensin-aldosteron (Cameron, 1978; Mallick, 1987). Kromě dopadu na funkci ledvin je třeba dále upozornit na to, že komplexní léčebný přístup v rámci „Remission Clinics“ má zřejmě rovněž příznivý dopad i na další klinické parametry, a to především na kardiovaskulární příhody. Podobně jako vznik CHSL, také vývoj fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod bylo možno pozorovat pouze u nemocných s významnou zbytkovou proteinurií ( $\geq 1$  g). Potvrdil se tak význam proteinurie jako nezávislého rizikového faktoru pro vývoj kardiovaskulární morbidity/mortality. Limitace studie spočívají v několika rovinách: nejedná se o randomizovanou kontrolovanou studii, soubor či soubory nemocných jsou relativně malé, definice základního onemocnění ledvin, resp. klinická charakteristika pacientů je „suboptimální“ a dalekosáhlé interpolace z hlediska vývoje glomerulární filtrace a následné, z nich vyvozované interpretace skrývají nepochybně mnohá úskalí. Bez ohledu na tyto výhrady či spíše s vědomím limitací studie lze považovat Ruggententioho práci za velmi zajímavou a inspirující především s ohledem na možnou realizaci popsaných metodických postupů v denní nefrologické praxi.

#### Literatura

Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978;10:213–218.

Mallick NP, Short CD, Hunt LP. How far since Ellis? The Manchester Study of glomerular disease. *Nephrol* 1987;46:113–124.

Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:383–388.

Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998;352:1252–1256.

The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857–1863.

## Inhibitor JAK3 kinázy u nemocných po transplantaci ledviny: Fáze 1 klinického zkoušení

van Gurp E, Weimar W, Gaston R, et al. Phase 1 dose-escalation study of CP-690 550 in stable renal allograft recipients: preliminary findings of safety, tolerability, effects on lymphocyte subsets and pharmacokinetics. *Am J Transplant* 2008;8:1711–1718.

**D**louhodobé výsledky transplantací ledvin se v poslední době významně nezměnily. Inhibitory kalcineurinu představují základní stavební kameny imunosuprese, ale jejich dlouhodobé podávání je spojeno s výskytem celé řady nežádoucích účinků.

Janusova kináza (JAK3) je intracelulární tyrosinkináza spojená s receptorem pro interleukiny 2, 4, 7, 9, 15 a 21. Přenos signálu zprostředkovaný touto kinázou je nutný pro aktivaci lymfocytů, jejich diferenciaci a homeostázu. JAK3 kináza je přítomna v aktivovaných lymfocytech a NK buňkách. Proto může být tato kináza vhodným cílem imunosupresivní léčby nemocných po orgánových transplantacích.

CP-690 550 je inhibitor JAK3 kinázy testovaný úspěšně v transplantacích modelech u myši a u primátů. Byl použit i u nemocných se závažnými projevy psoriázy. V této fázi 1 studie klinického zkoušení byla vyšetřena bezpečnost, účinnost a farmakokinetika CP-690 550, stejně jako jeho vliv na subpopulace lymfocytů, u nemocných se stabilní funkcí transplantované ledviny.

Do studie byli zařazeni nemocní se stabilní funkcí štěpu minimálně po šesti měsících po transplantaci ledviny. Všichni nemocní byli léčeni mykofenolát mofetilem a steroidy. Nemocní s anamnézou rejecké a infekcí nebyli do studie zařazeni. Studie byla randomizova-

ná, dvojité slepá pro investigátory a pacienta a byla placebem kontrolována. Nemocní byli zařazeni do čtyř skupin, v každé bylo osm nemocných. Poměr zastoupení účinné látky a placebo byl 3 : 1. Léčiva byla podávána dvakrát denně po dobu 28 dní. V první skupině byli nemocní léčeni po 5 mg, ve druhé po 15 mg a ve třetí po 30 mg v každé dávce. Dávkování ve skupině 2 a 3 bylo odvozeno z výsledků analýzy bezpečnosti a účinnosti první skupiny. Poslední skupina byla tvořena čtyřmi nemocnými, kteří byli léčeni 30 mg dvakrát denně. Ve skupině 1 + 2 byl jako přídatná terapie použit mykofenolát mofetil a cyklosporin A nebo tacrolimus a kortikoidy. Ve skupině 3 + 4 pak inhibitory kalcineurinu nebyly povoleny a všichni nemocní byli léčeni mykofenolát mofetilem a steroidy po delší dobu před zahájením studie. Důvodem bylo vyloučit nadměrnou imunosupresi. Nemocní byli vyšetřeni před začátkem studie a dále po týdnů do 28. týdne a po ukončení medikace pak 36., 43. a 57. den studie. 1. a 29. den studie bylo provedeno farmakokinetické vyšetření.

Celkem se studie zúčastnilo 28 nemocných, v prvních třech skupinách (5, 15 a 30 mg) bylo léčeno CP-690 550 po šesti nemocných, ve čtvrté skupině pak čtyři nemocní byli léčeni 30 mg účinné látky. Jeden nemocný léčený 30 mg přerušil užívání studijní medikace 27. den pro výskyt herpes simplex v dutině ústní. Nežádoucí účinky se objevily u 18 z 22 nemocných léčených s CP-690 550 a u pěti ze šesti, kteří obdrželi placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly infekce a dále gastrointestinální komplikace. Nejčastějšími infekcemi byly infekce močových cest a herpetické. Nejčastějšími gastrointestinálními komplikacemi byly bolesti břicha, průjem, dyspepsie a zvracení. Většina nežádoucích účinků byla mírná podle své intenzity. Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u tří nemocných léčených 15 a 30 mg účinné látky, jeden nemocný na placebo měl rovněž závažné nežádoucí účinky. V závislosti na dávce byl pozorován mírný pokles koncentrací hemoglobinu a počtu retikulocytů. Nebyly ale pozorovány změny v počtech neutrofilů a celkového počtu lymfocytů. Nebyly rovněž pozorovány změny v počtech CD3, CD4 a CD8 + lymfocytů. Došlo ale ke zvýšení CD19+ B lymfocytů u nemocných léčených 30 mg účinné látky. Ve skupinách s 15 mg a 30 mg účinné látky došlo k významnému snížení počtu CD16+ a CD56+ buněk na 50 % výchozích hodnot. Toto snížení přetrvávalo do 57. dne sledování. U nemocných nedošlo k vzestupu jaterních testů ani koncentrace sérového kreatininu, všichni nemocní byli negativní na CMV a EBV DNA. Nedošlo rovněž ke změnám v hodnotách krevního tlaku.

Farmakokinetický profil ukázal, že mykofenolát mofetil ani steroidy nemají vliv na farmakokinetiku CP-690 550. Autoři se domnívají, že současná léčba s inhibitory kalcineurinu může zvýšit expozici účinné látky. Bezpečnostní profil tohoto preparátu je dobrý a umožňuje připravit další fáze klinického zkoušení u nemocných po transplantaci ledviny.

#### ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V posledních letech se zdálo, že nejsou žádné pokroky ve výzkumu nových imunosupresiv vhodných k léčbě po orgánových transplantacích. Inhibitory kalcineurinu, jakkoli jsou spojovány s řadou nežádoucích účinků (diabetes, hypertenze, hyperlipidémie, nefrotoxicita), jsou i nadále považovány za základní stavební kameny imunosuprese po transplantaci ledviny. Jejich brzké vysazení z terapie vede u řady nemocných ke vzniku rejecké nebo progresivní dysfunkce transplantované ledviny. Výzkum alternativní imunosuprese se dosud týkal možností biologické léčby. Po neúspěchu malých molekul (FTY720 firmy Novartis a FK778 firmy Astellas) přichází firma Pfizer s novou molekulou, CP-690 550, inhibitorem JAK3 kinázy nutné pro aktivaci lymfocytů. První

zmínka o této molekule se objevila časopise Science v roce 2003 (Changelian et al., 2003). Nyní jsou k dispozici první informace o použití této látky u lidí. Autoři pozorovali významný pokles počtů NK buněk v periferní krvi, jinak bylo i vyšší dávkování dobře snášeno a až na herpetické infekce, které mohou odrážet zvýšenou imunosupresi, nebyly závažné nežádoucí účinky dávány do souvislosti se studijní medikací. Studie se tak stane základem pro přípravu dalších fáze vývoje tohoto nového imunosupresiva. Významný pokles NK buněk je ale jistě rizikový pro pozdější vznik tumorů, a naopak pozorované zvýšení výskytu B lymfocytů zase může být rizikem pro vznik humorální rejekce, pokud bude preparát podáván časně po transplantaci ledviny.

Tato komentovaná studie byla fází 1 klinického zkoušení. Na stránkách Postgraduální nefrologie se tyto studie většinou nekomentují. Důvod, proč byla vybrána, spočívá ve snaze poskytnout čtenářům informaci o tom, jak se nové molekuly zavádějí do klinické praxe a jak jsou studie fáze 1 připravovány. V současnosti již probíhá fáze 2 klinického zkoušení preparátu CP-690 550. Její výsledky ale budou k dispozici nejdříve za dva roky. Další 2–3 roky potrvá fáze 3 a teprve pak, nevyskytnou-li se neočekávané komplikace a potvrdí-li se účinnost preparátu, bude možno očekávat jeho využití v klinické praxi. Do té doby ale budou k dispozici i další postupy – lze očekávat pokroky v minimalizaci imunosuprese po indukci s novými monoklonálními protilátkami a rovněž lze očekávat pokrok v buněčné terapii (Augustine et al., 2008; Newsome, 2008). Je tak vlastně otázkou, zdali bude CP-690 550 molekulou využitelnou u nemocných po orgánových transplantacích nebo při léčbě autoimunitních onemocnění.

#### **Literatura**

Augustine JJ, Poggio ED, Heeger PS, Hricik DE. Preferential benefit of antibody induction therapy in kidney recipients with high pretransplant frequencies of donor-reactive interferon-gamma enzyme-linked immunosorbent spots. Transplantation 2008;86: 529–534.

Changelian PS, Flanagan ME, Ball DJ, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. Science 2003;302(5646):875–878.

Newsome PY. Yet another role for mesenchymal stem cells? Transplantation 2008;85:1548–1549.