

do terminálního selhání ledvin. Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) i blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II kardiovaskulární i renální riziko těchto pacientů snižují, což souvisí nejen s jejich antihypertenzním, ale zejména s jejich antiproteinurickým účinkem. Reziduální renální i kardiovaskulární riziko zůstává ale i u pacientů s diabetem 2. typu a proteinurií léčených inhibicí systému renin-angiotenzin vysoké a intenzivnější blokáda tohoto systému, např. kombinací blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II s inhibitory ACE nebo inhibitory reninu, byla spojena s významnými nežádoucími účinky (zejména hyperkalémií a vzestupem sérového kreatininu), a ani její příznivý renoprotektivní účinek nebyl jednoznačně prokázán (Parving et al., 2012; Fried et al., 2013). Jsou proto intenzivně hledány jiné léčebné postupy, které by mohly ovlivnit progresi diabetické nefropatie.

Protein atrahující monocyty (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1, podle nové terminologie CCL2) blokuje chemotaxi a aktivaci monocytů. Preklinické studie u diabetických myší ukázaly, že inhibice receptoru CCR2 pro CCL2 snižuje glykémii, snižuje inzulinorezistenci a albuminurii (Sullivan et al., 2013). Cílem komentované randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie bylo testovat účinnost a bezpečnost CCX140-B, perorálního inhibitoru CCR2, u proteinurických pacientů s diabetem 2. typu.

Studie probíhala v 78 centrech v Belgii, České republice, Německu, Maďarsku, Polsku a Velké Británii. Na začátku studie byla studijní medikace podávána jen 12 týdnů, protože v době, kdy byla studie zahájena, nebyly k dispozici výsledky dlouhodobé toxikologické studie. Po jejím dokončení byl protokol upraven a léčebné období bylo prodlouženo na 52 týdnů s následným čtyřtýdenním sledováním po ukončení léčby.

Do studie bylo zařazeno celkem 332 pacientů (95 z nich ale ukončilo studii před úpravou protokolu a léčebná fáze u nich tedy trvala jen čtyři týdny) ve věkovém rozmezí 18–75 let, s diabetem 2. typu a proteinurií (poměrem albumin/kreatinin 100–3 000 mg/g), s odhadovanou glomerulární filtrací vyšší než 25 ml/min/1,73 m², bazálním HbA_{1c} 6–10 % a s glykemií nalačno nižší než 15 mmol/l. Pacienti museli být před zařazením do studie alespoň osm týdnů léčení stabilní dávkou inhibitoru ACE nebo blokátoru AT₁ pro angiotenzin II. Hlavními vylučovacími kritérii byly diabetes 1. typu nebo známé nediabetické onemocnění ledvin, BMI vyšší než 45,4, srdeční selhání (NYHA III–IV), anamnéza nestabilní anginy pectoris, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda v posledních třech měsících před screeningem, hemoglobin nižší než 100 g/l, jaterní onemocnění a špatně kontrolovaný krevní tlak (systolický krevní tlak vyšší než 155 mm Hg nebo diastolický krevní tlak vyšší než 95 mm Hg).

Po vstupní periodě byli pacienti stratifikováni podle vstupní proteinurie, odhadované glomerulární filtrace a poté randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k užívání placeba nebo k léčbě 5 mg CCX140-B nebo 10 mg CCX140-B v jedné denní dávce.

Primárním sledovaným parametrem (end-point) byla změna poměru albumin/kreatinin ze vstupní hodnoty k hodnotě v 52. týdnu léčby. Hodnocena byla i změna na konci 12. týdnu léčby. Sekundárními sledovanými parametry byla změna odhadované glomerulární filtrace a glykovaného hemoglobinu (srovnávána rovněž vstupní hodnota a hodnota v 52. týdnu léčby). Dalšími sledovanými parametry byly stejně hodnocené změny urey, fosfátů, glykémie, inzulinémie, indexu inzulinorezistence (HOMA-IR), poměru MCP-1/kreatinin v moči a plazmatické koncentrace MCP-1 a CCX140-B v průběhu studie.

Inhibice chemokinového receptoru CCR2 snižuje u pacientů s diabetickou nefropatií reziduální albuminurii

De Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, et al. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:687–696.

Proteinuričtí pacienti s diabetem 2. typu mají vysokou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a vysoké riziko progresse

Pro studii bylo vyšetřeno celkem 883 pacientů a randomizováno 332 z nich, 209 pacientů pokračovalo po 4. týdnu (změna protokolu) a 56. týden dokončilo 182 pacientů. Zatímco v placebové skupině se poměr albumin/kreatinin významně nezměnil (–2 %, 95% interval spolehlivosti [IS] –11 % až +9 %), u pacientů léčených 5 mg CCX140-B (–18%, 95% IS –26 % až –8 %; $p = 0,0004$) a 10 mg CCX140-B (–11 %, 95% IS –20 % až –1 %; $p = 0,02$) poměr albumin/kreatinin významně poklesl. Rozdíl mezi placebem a 5 mg CCX140-B byl statisticky významný ($p = 0,01$). Geometrický průměr poměru albumin/kreatinin klesl u pacientů na 5 mg CCX140-B po 12 týdnech z 363 mg/g na 276 mg/g (–24 %; $p = 0,0007$) a zůstal stabilní i po 52 týdnech (296 mg/g, pokles o 20 %; $p = 0,03$). U pacientů léčených 10 mg CCX140-B byl iniciační pokles poměru albumin/kreatinin podobný jako při léčbě 5 mg CCX140-B (–20 %; $p = 0,005$), po 52 týdnech se však u pacientů na 10 mg CCX140-B poměr albumin/kreatinin proti vstupní hodnotě statisticky významně nelišil. U pacientů užívajících placebo k žádné významné změně poměru albumin/kreatinin v průběhu sledování nedošlo. Poměr albumin/kreatinin zůstal čtyři týdny po ukončení aktivní medikace na podobné úrovni jako v 52. týdnu léčby.

Změny v odhadované glomerulární filtraci, hodnotách glykovaného hemoglobinu, inzulinémii, HOMA-IR, fosfatémii, koncentraci urey ani v krevním tlaku a močové exkreci MCP-1 se u pacientů s aktivní léčbou významně nelišily od pacientů užívajících placebo. Pacienti léčení CCX140-B ale měli významný pokles glykémie (o 1,12 mmol/l; $p = 0,01$). Průměrná plazmatická koncentrace CCX140-B byla v průběhu studie u pacientů léčených 10 mg CCX140-B zhruba dvakrát vyšší než u pacientů léčených 5 mg CCX140-B. Průměrná plazmatická koncentrace MCP-1 rostla v průběhu studie významně jen u pacientů léčených 10 mg CCX140-B a pokles poměru albumin/kreatinin se zdál být méně vyjádřen u pacientů, u nichž došlo při léčbě k vzestupu plazmatické koncentrace MCP-1.

Tolerance CCX140-B byla velmi dobrá a závažné nežádoucí účinky se vyskytovaly stejně často (cca v 11,7 %) u pacientů léčených 5 mg CCX140-B a u pacientů na placebo, ale byly významně častější (22,5 %) u pacientů léčených 10 mg CCX140-B. Jen čtyři závažné nežádoucí účinky (dva v placebové větvi – kompletní AV blokáda a infarkt myokardu, jeden při léčbě 5 mg CCX140-B – stafylokoková bakteriémie po extrakci zubu a jeden při léčbě 10 mg CCX140-B – subkutánní absces) měly podle autorů studie možnou souvislost se studijní medikací. Dva pacienti zemřeli (jeden na infarkt myokardu ve skupině s 5 mg CCX140-B, druhý na cévní mozkovou příhodu ve skupině s 10 mg CCX140-B) bez zřejmé souvislosti s aktivní medikací. Ke zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo k poklesu odhadované glomerulární filtrace pod 15 ml/min/1,73 m² nedošlo v průběhu studie u žádného z pacientů. Compliance se studijní medikací byla vysoká (97–98 % pacientů v jednotlivých větvích studie užilo více než 90 % předepsaných studijních léků – bez rozdílu mezi větvemi). Celkem u šesti pacientů (tři v každé z větví s aktivní medikací) bylo možno prokázat špatnou compliance na základě měření plazmatických koncentrací CCX140-B.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Inhibitor receptoru CCR2 pro MCP-1 (CCL2) snížil u proteinurických pacientů s diabetem 2. typu léčených stabilní terapeutickou dávkou inhibitoru ACE nebo blokátoru AT₁ pro angiotenzin II reziduální albuminurii ve srovnání s placebem o 16 % bez závažných nežádoucích účinků. Tento efekt by měl být klinicky významný a měl

by vést při dlouhodobém podávání k dokumentovatelnému renoprotektivnímu účinku.

Potenciální použití inhibice chemokinového receptoru CCR2 v léčbě diabetické nefropatie znamená významnou změnu paradigmatu od převážně hemodynamicky orientované léčby (inhibice systému renin-angiotenzin) k léčbě protizánětlivé.

U diabetické nefropatie byly v posledních letech a jsou stále studovány různé protizánětlivé strategie, např. stimulace Nrf2/Keap1 (bardoxolon), inhibice JAK2, inhibice endotelinu nebo inhibice TNFα (pentoxifylin). Protizánětlivé postupy by měly mít přídavný účinek k inhibici systému renin-angiotenzin, která především snižuje glomerulární hypertenzi, i když má zřejmě také protizánětlivé účinky (Weir, 2015). Zásadní otázkou ale je, zda je pokles albuminurie adekvátním měřítkem protizánětlivého účinku, který se projeví zřejmě zejména v renálním intersticiu.

MCP-1 se zdá být dobrou cílovou molekulou, protože experimentální studie ukázaly, že aktivace MCP-1 je asociována s progresivní ztrátou renální funkce a inhibice CCR2 byla v experimentálních modelech renálního onemocnění renoprotektivní. Komentovaná studie je první klinickou studií s perorálním inhibitorem CCR2 u proteinurických pacientů s diabetem 2. typu.

Přesný mechanismus renoprotektivního účinku inhibice CCR2 není jasný, v úvahu připadá omezení infiltrace ledvin makrofágy, zánětu, oxidačního stresu, menší morfologické i funkční poškození podocytů a interakce se systémem renin-angiotenzin. Zvolené dávky CCX140-B odpovídaly dávkám potřebným k dosažení plazmatických koncentrací vedoucích k alespoň 90% inhibici CCR2. Obě zvolené dávky byly v předchozí pilotní studii u pacientů s diabetem bezpečné a dobře tolerované (Hanefeld et al., 2012).

CCX140-B redukoval v myším modelu diabetického onemocnění ledvin proteinurii i glykémii (Sullivan et al., 2013) a podobné účinky byly prokázány i v komentované studii. Ve studii na myších předcházela antiproteinurický účinek CCX140-B účinek na glykémii a k antiproteinurickému účinku stačila menší dávka CCX140-B. Příznivý účinek inhibice CCR2 na glykémii může souviset se snížením infiltrace tukové tkáně makrofágy (Kanda et al., 2006), mechanismus antiproteinurického účinku může být odlišný, např. omezení zánětu a/nebo zlepšení integrity podocytů.

Důležitým nálezem je chybění vztahu mezi dávkou CCX140-B a jejím účinkem. Dávka 10 mg CCX140-B měla menší antiproteinurický účinek než dávka 5 mg CCX140-B přes dokumentované dvojnásobné plazmatické koncentrace CCX140-B u pacientů léčených vyšší dávkou CCX140-B. Možnou příčinou by mohl být vzestup plazmatických koncentrací MCP-1 (CCL2) u pacientů léčených vyšší dávkou CCX140-B. Vyšší plazmatické koncentrace MCP-1 byly v komentované studii asociovány s menší redukcí albuminurie (zejména u pacientů s léčbou 10 mg CCX140-B). MCP-1 může kompetovat o receptor (CCR2) s CCX140-B. Pro tento mechanismus svědčí i maximální účinek 10 mg CCX140-B po 12 týdnech léčby s následným omezením antiproteinurického účinku během dalších týdnů podávání stejné (vyšší) dávky léku při trvalé dobré compliance užívání studijní medikace ve všech větvích studie.

Komentovaná studie má určitá omezení. Prvním z nich je, že jen část pacientů (po změně protokolu po dokončení dlouhodobé toxikologické studie) užívala studijní medikaci celých 52 týdnů, vstupní parametry ani parametry ve 12. týdnu se u pacientů léčených krátkodobě i dlouhodobě ale významně nelišily.

Odhadovaná glomerulární filtrace se během ročního užívání placebo ani CCX140-B významně nezměnila. Studie ale neměla dostatečnou statistickou sílu prokázat podobné účinky studijní medikace. Předchozí studie ukázaly, že lék může být renoprotektivní (ve smys-

lu snížení rizika vývoje terminálního selhání ledvin, aniž by během krátké doby sledování prokázal významný dopad na rychlost změny glomerulární filtrace – Holtkamp et al., 2011). Klinicky významný by mohl být 16% pokles albuminurie ve srovnání s placebem u pacientů se standardní léčbou inhibicí systému renin-angiotenzin. Podle recentní metaanalýzy jsou všechny intervence, které snižují albuminurii alespoň o 15 % v prvních měsících léčby, spojeny se zlepšením „tvrdých“ dlouhodobých renálních parametrů ve srovnání se standardní péčí (Lambers-Herspink et al., 2014). Zda tyto závěry platí i pro CCX140-B se zcela novým mechanismem účinku, není jasné.

Velkou výhodou léčby CCX140-B je absence nežádoucích účinků, které byly pozorovány u jiných potenciálně renoprotektivních léčebných postupů (hyperkalémie a akutní vzestup sérové koncentrace kreatininu u pacientů na kombinované inhibici systému renin-angiotenzin, retence sodíku a tekutin u neselektivních antagonistů endotelinu či u bardoxolonu).

V komentované studii byl inhibitor CCR2 studován u pacientů v časně fázi diabetické nefropatie (průměrná albuminurie byla 400 mg/g kreatininu), s dobře zachovanou renální funkcí (průměrná odhadovaná glomerulární filtrace byla cca 60 ml/min/1,73 m²), s dobře kontrolovaným krevním tlakem (průměrný krevní tlak byl 137/78 mm Hg) léčených stabilní dávkou inhibitoru ACE nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotenzin II. Vedle klinicky významného poklesu albuminurie u pacientů léčených 5 mg CCX140-B je velmi důležitá i perzistence účinku čtyři týdny po vysazení aktivní medicíny, která ukazuje na nehemodynamický, potenciálně dlouhodobě přetrvávající účinek přechodné léčby (možný tzv. „legacy effect“).

Studie ale ponechává mnoho otázek otevřených, např. do jaké míry je antialbuminurický účinek CCX140-B závislý na vstupní hodnotě krevního tlaku. V komentované studii byl antialbuminurický účinek CCX140-B menší u pacientů se systolickým tlakem nižším než 130 mm Hg. Jen 16 % pacientů v komentované studii užívalo diuretika. Otázkou tedy je, zda by bylo možno prokázat efekt inhibice CCR2 na albuminurii i u pacientů se systolickým krevním tlakem nižším než 120 mm Hg v důsledku současné léčby diuretikem nebo při omezení příjmu soli ve stravě. Je ale zřejmé, že pro pacienty by i tak mohlo být výhodnější a jednodušší užívat inhibitor CCR2 a vyhnout se potenciálním nežádoucím účinkům diuretik nebo nesnadnému dodržování omezení příjmu soli v dietě.

Je zřejmé, že nadějně výsledky komentované studie povedou k dalšímu studiu možného využití inhibice CCR2 k ovlivnění progresu nejen diabetické nefropatie, ale i nediabetických nemocí ledvin. Zejména bude nutné prokázat efekt dlouhodobé inhibice CCR2 na „tvrdé“ renální parametry, jako jsou např. zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo vývoj terminálního selhání ledvin. Je možné, že na inhibici CCR2 bude příznivěji reagovat určitá podskupina pacientů, a proto by bylo dobré identifikovat prediktory odpovědi na CCX140-B. Do budoucna bude také důležité studovat interakci mezi CCX140-B a novými perorálními antidiabetiky vzhledem k tomu, že u gliptinů i gliflozinů byly také prokázány antihypertenzní a antialbuminurické účinky. V komentované studii byli pacienti léčeni zejména metforminem a deriváty sulfonylurey (ale více než 40 % pacientů již bylo léčeno i inzulinem).

Závěrem lze tedy shrnout, že CCX140-B bez výrazných nežádoucích účinků významně snižuje reziduální albuminurii u proteinurických pacientů s diabetem 2. typu a je slibným kandidátem pro další klinický vývoj u diabetické nefropatie.

Literatura

Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903.

Hanefeld M, Schell E, Gouni-Berthold I, et al. Orally-administered chemokine receptor CCR2 antagonist CCX140-B in type 2 diabetes: a pilot double-blind, randomized clinical trial. *J Diab Metab* 2012;3:225. doi:10.4172/2155-6156.1000225.

Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 2011;80:282–287.

Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* 2006;116:1494–1505.

Lambers Heerspink HJ, Kropelin TF, Hoekman J, et al. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2055–2064.

Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213.

Sullivan T, Miao Z, Dairaghi DJ, et al. CCR2 antagonist CCX140-B provides renal and glycemic benefits in diabetic transgenic human CCR2 knock-in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:F1288–297.

Weir M. CCR2 inhibition: a panacea for diabetic kidney disease? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:666–667.