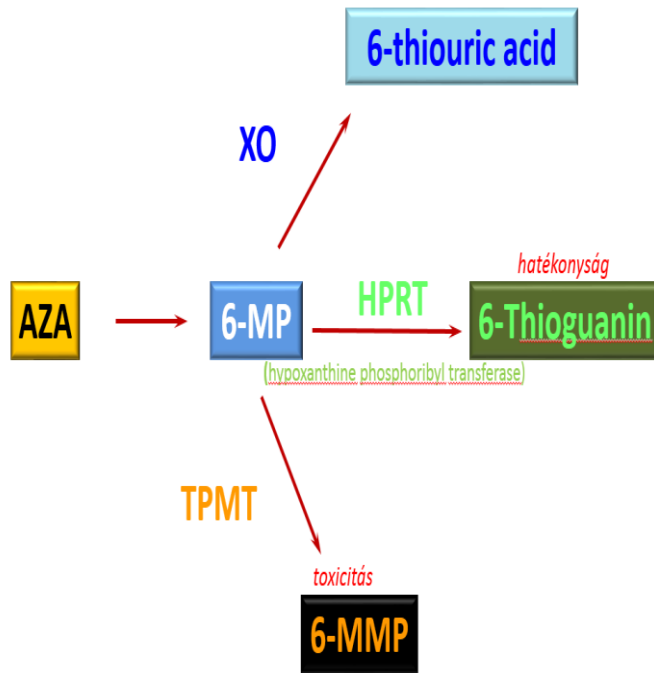
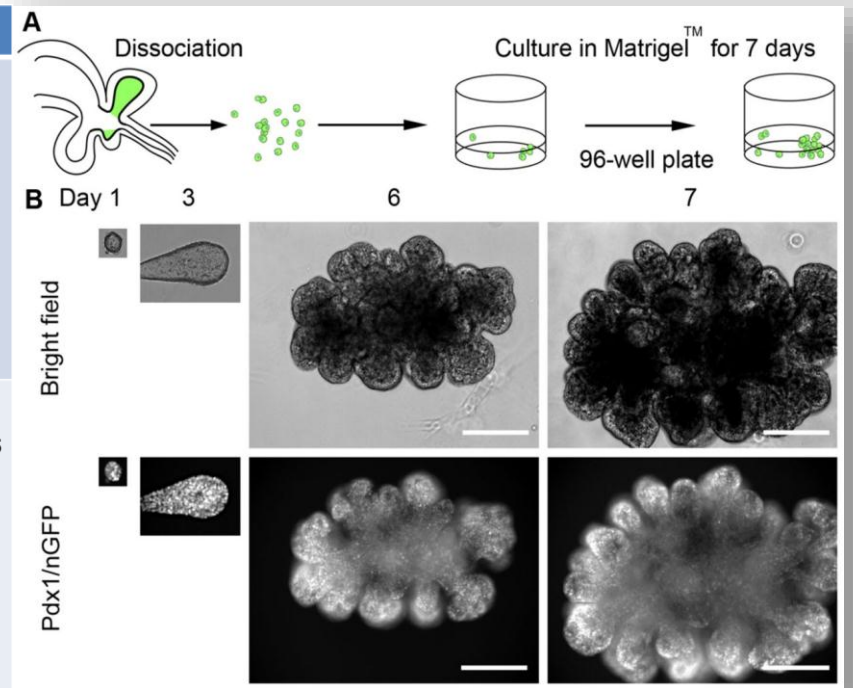


A gyógyszer szint monitorozás jelene és jövője a gyulladásos bélbetegségek biológiai kezelése során



	Detektálható AT	Nem mutatható ki AT
Alacsony anti-TNF szint	Alacsony gyógyszerfelhasználás <u>immunogén AT</u> kötődés miatt ↓ Váltás kevésbé immunogén hatóanyagra (kiméra → humán)	Elégtelen <u>biohasznosulás</u> nem <u>immunogén</u> okok miatt ↓ Az aktuális kezelés <u>intenzifikálása</u> (adagolás sűrítés, dózis eszkaláció)
Terápiás anti-TNF-szint	Sajátos <u>farmakodinamika</u> Nem <u>neutralizáló AT</u> jelenléte <u>Álpozitív AT</u> teszt ↓ Váltás más hatóanyagcsoportra	Eltérő <u>pathomechanizmus</u> : nem <u>TNF-alfa</u> <u>predominanciájú</u> gyulladás ↓ Váltás más hatóanyagra



Development 2013 140: 4452-4462

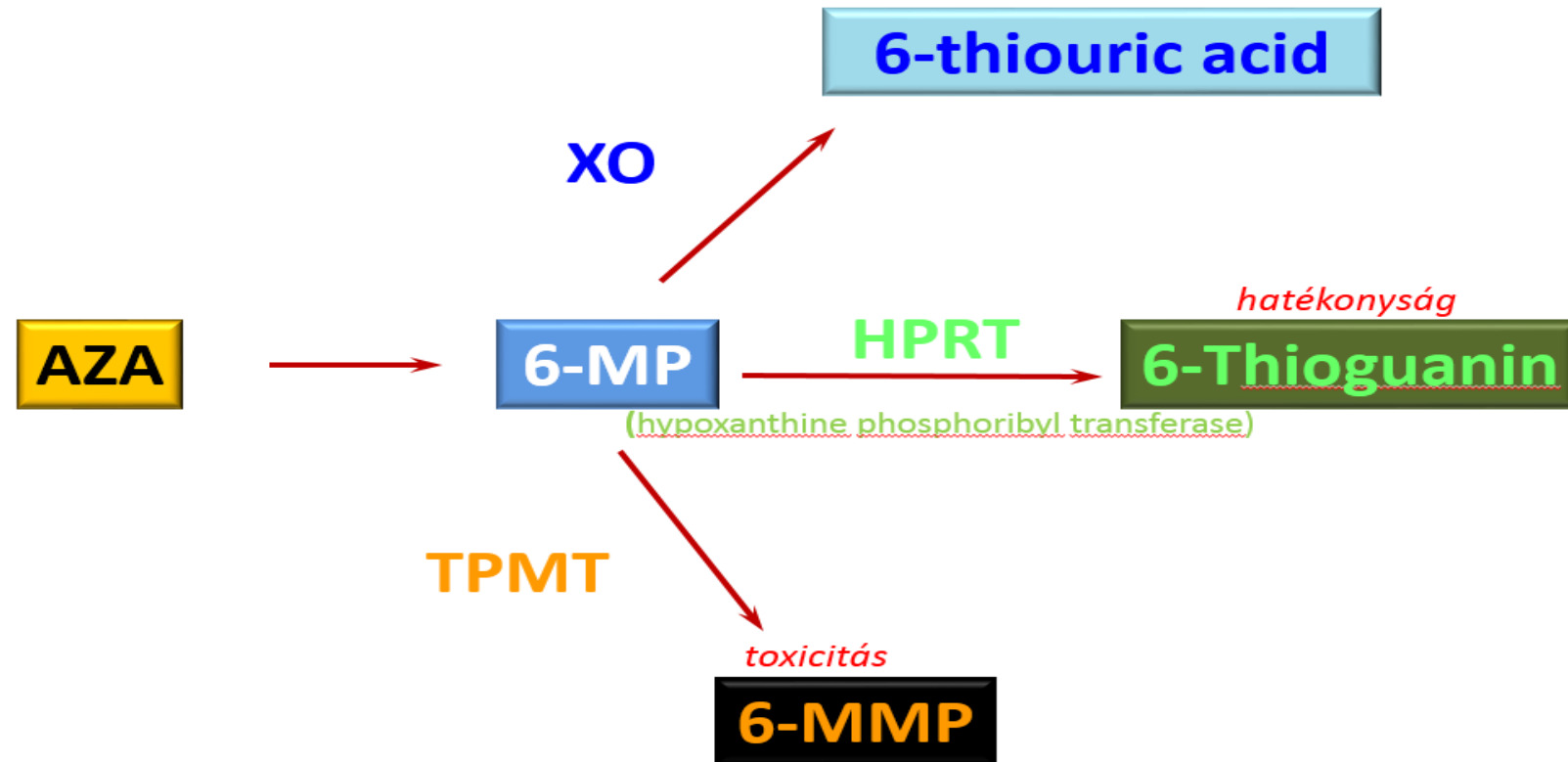
Dr. Molnár Tamás
SZTE I.sz. Belgyógyászati Klinika

Gyógyszorszint monitorozás (Therapeutic Drug Monitoring)

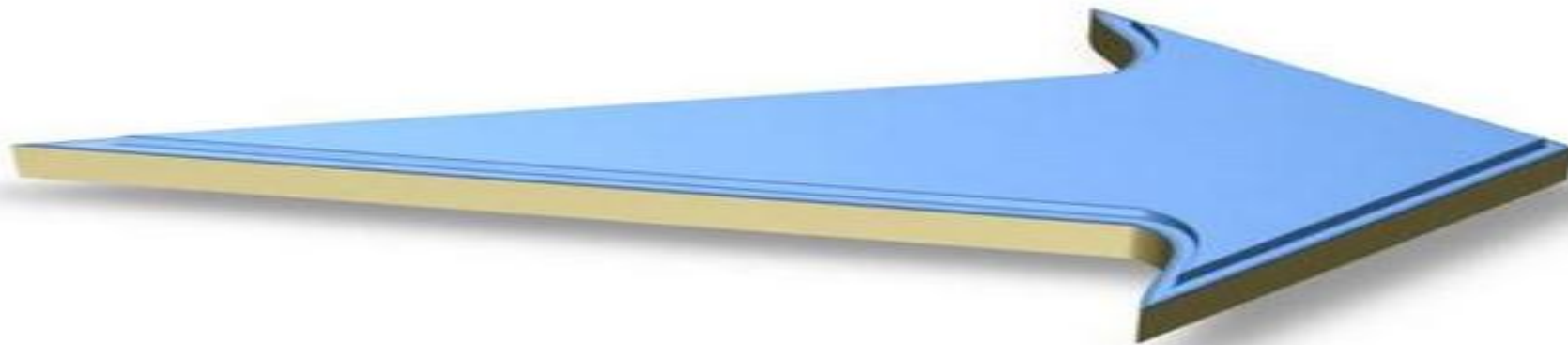
- TDM: a gyógyszer vagy jellemző metabolit szintjének laborkémiail meghatározása vérből/plazmából
- A 70-es évek elején az úttörő közlemények a hatékony, de még biztonságos terápiás tartományt határozták meg főként digoxin, lithium, diaphyllin kapcsán
- TDM haszna:
 - Compliance monitorozása
 - Terápia egyénre szabása
 - Toxicitás megelőzése
 - Alul- vagy túlkezelés megelőzése
 - Gyógyszerinterakciók vizsgálata
 - Gyógyszer leállítás időzítésének segítése

TDM gyulladásoos bélbetegségekben – a hőskorszak

- Cyclosporin – 0., 2. órás gyógyszer szint, szűk terápiás tartomány, toxikus mellékhatások
- Azatioprin



A biológiai kezelés evolúciója IBD-ben



1998

2002

2007

2010

2012

2013

2015

2016

Infliximab
UC és CD

Adalimumab
CD

Adalimumab
UC

Vedolizumab
UC és CD

Golimumab
UC

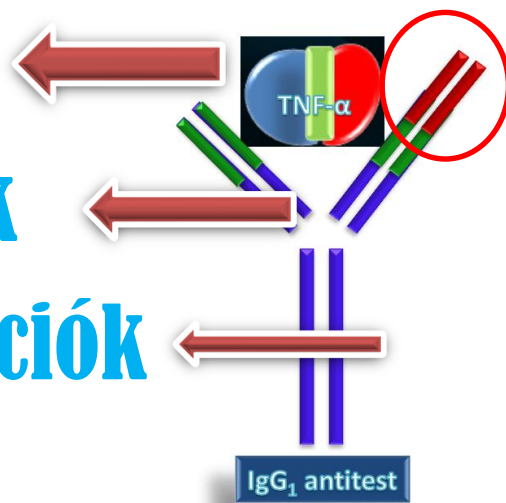
Ustekinumab
CD

The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT

Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF

Az anti-TNF kezelés során fellépő lehetséges negatív történések

- **Primer hatástalanság**
- **Hatásvesztés**
- **Mellékhatások**
- **Paradox reakciók**



A hatásvesztés lehetséges okai

Gyulladás következtében kialakuló okok

Nem-IBD függő tényezők

Társuló fertőzések

Vasculitis

Ischaemias colitis, diversiós colitis, diverticulitis

Nem megfelelően kontrollált IBD (alacsony szérum anti-TNF koncentráció)

Neutralizáló ellenanyagok megjelenése a szérumban

Az anti-TNF alfa aktivitásának csökkenése nem immunmediálta okokból kialakuló gyorsult clearance révén

Non-adherencia








„Szuper-magas” szérum TNF-alfa koncentráció

Nem megfelelően kontrollált IBD (adekvát szérum anti-TNF koncentráció)

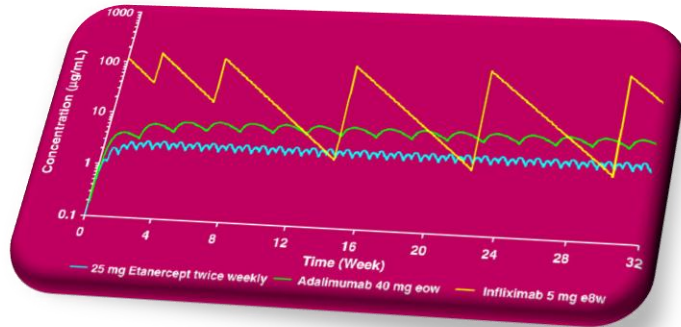
TNF-alfa blokkoló indukálta „paradox” gyulladásos aktivitásfokozódás

Az immunfolyamatok shiftje egyéb cytokinek irányába

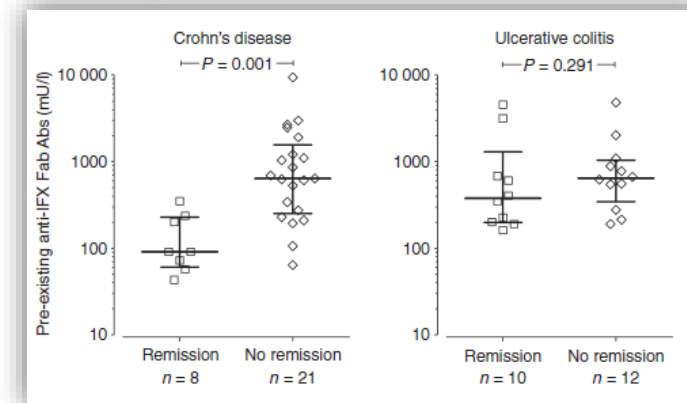
A TL és az AT mérés jelene

	Detektálható AT	Nem mutatható ki AT
Alacsony anti-TNF szint	<p>Alacsony gyógyszerfelhasználás immunogén AT kötődés miatt</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Váltás kevésbé immunogén hatóanyagra (kiméra → humán)</p>	<p>Elégtelen biohasznosulás nem immunogén okok miatt</p> <p style="text-align: center;"> </p> <p>Az aktuális kezelés intenzifikálása (adagolás sűrítés, dózis eszkaláció)</p>
Terápiás anti TNF-szint	<p>Sajátos farmakodinamika Nem neutralizáló AT jelenléte Álpozitív AT teszt</p> <p style="text-align: center;"> </p> <p>Váltás más hatóanyagcsoportra</p>	<p>Eltérő pathomechanizmus: nem TNF-alfa predomanciájú gyulladás</p> <p style="text-align: center;"> </p> <p>Váltás más hatóanyagra</p>

Az antitest terápia kimenetelét több tényező befolyásolhatja



A gyógyszerszintek egyénileg változhatnak



IFX Fab régiója ellen termelt antitestek bionáív betegekben



Az antitestek kialakulását számos tényező befolyásolja

Az anti TNF clearance-t befolyásoló tényezők	
ADA* jelenléte	Csökkenti a gyógyszerszintet, 3x-ra növeli a clearance-t
Konkomitáló immunszuppresszió	Csökkenti az antitest termelődést és a gyógyszer eliminációját, csökkenti a gyógyszer ürülését
Magas kiindulás szérum TNF- α koncentráció	Csökkenti a gyógyszerszintet a clearance fokozásával
Hypalbuminaemia	Fokozza az eliminációt
Magas kiindulási CRP	Fokozza az eliminációt
BMI	Magasabb BMI mellett emelkedettebb clearance
Nem	Férfiakban emelkedettebb clearance

A kérdőjelek kiegyenesítése – mikor is mérjük?

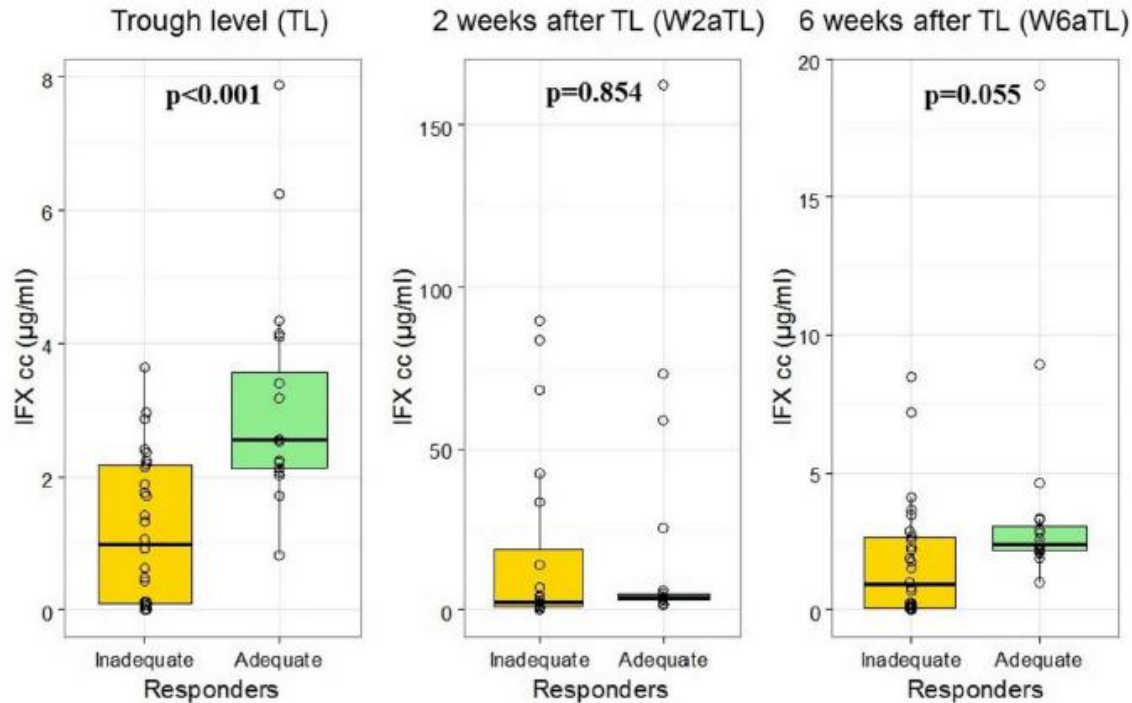


Fig 1. Serum IFX levels immediately prior the administration of regular maintenance infliximab (IFX) infusion (trough level, TL), as well as 2 (W2aTL) and 6 weeks (W6aTL) afterwards in the adequate and inadequate responder group.

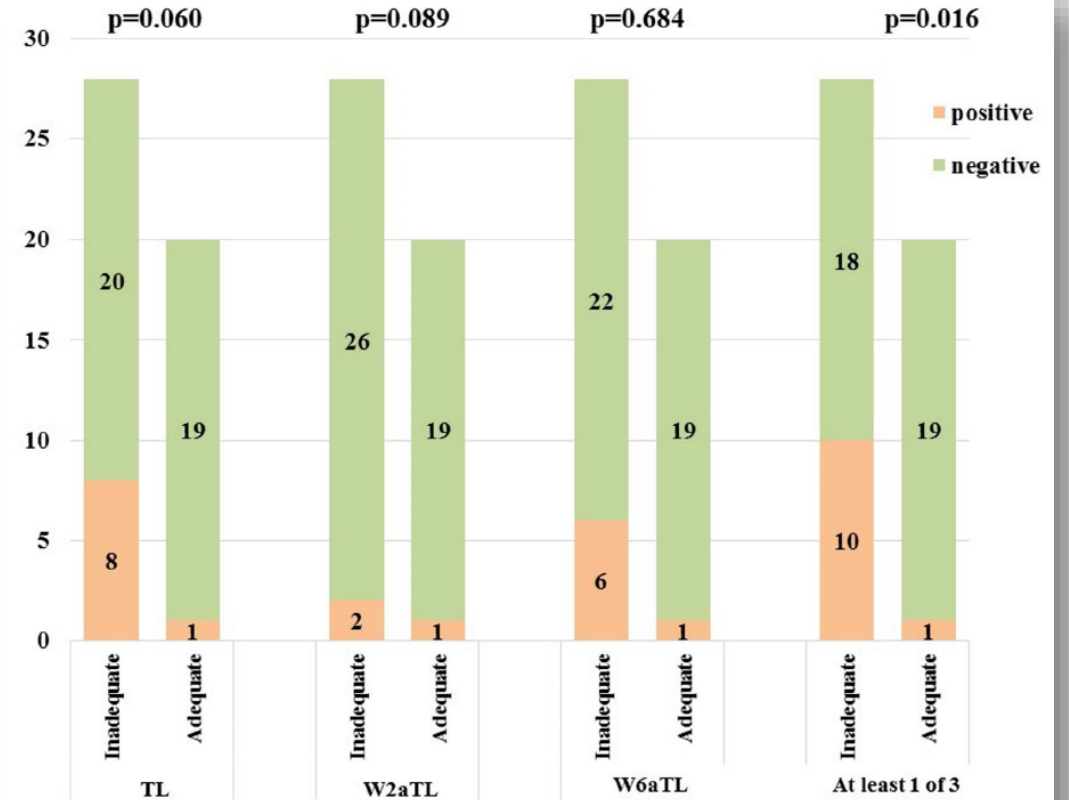
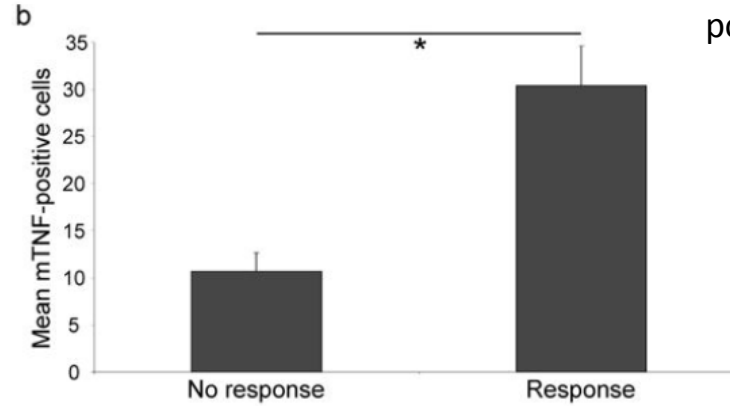
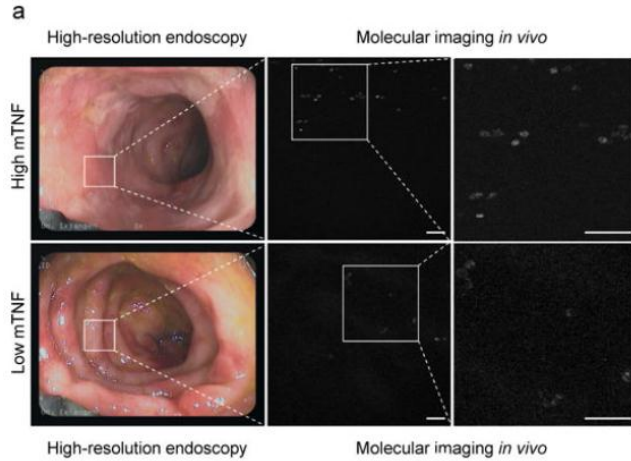
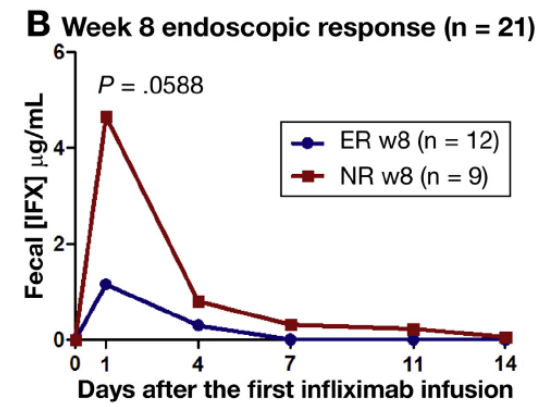
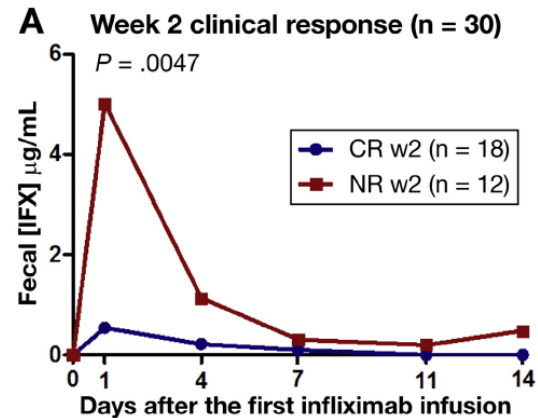
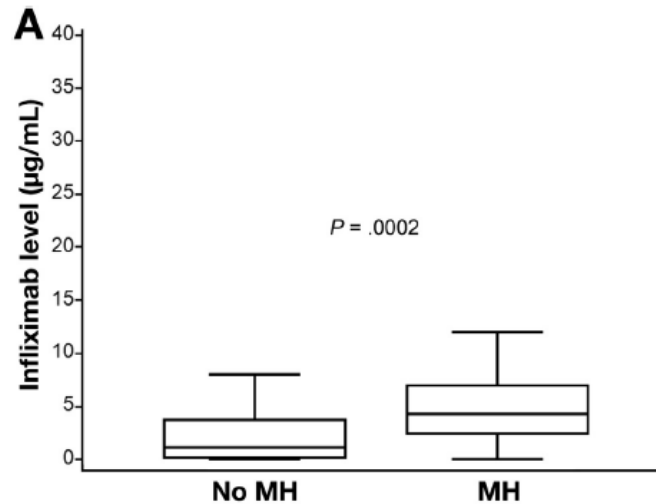


Fig 4. Proportion of ATI positivity in the adequate and inadequate responder groups.

A TNF-alfa kimutatható a mucosában, az anti-TNF detektálható a szérumban és a székletben



A klinikai válasz a TNF pozitív sejtektől függ



Célkitűzés

- **Jelenlegi:** A TNF- α , az infliximab és adalimumab koncentrációjának meghatározása a bélnyálkahártyában, a szérumban, valamint a székletben fenntartó anti TNF- α kezelésben részesülő Crohn és UC-ás betegekben
 - módszerbeállítás
- **Jövőbeni:** A szérumban, a szöveti és a széklet infliximab és adalimumab szintek és az IBD klinikai és endoszkópos aktivitása, valamint a betegek testösszetétele közötti korreláció vizsgálata, valamint a vizsgálat kiegészítése vedolizumab kezelésben részesülő betegekkel
 - a biológiai szerek clearance mechanizmusának vizsgálata betegenként
 - prediktor?

Betegek és módszerek

Hatásvesztés tünetei vagy kontrollvizsgálat miatt tervezett colonoscopy

Betegbevonás

Bevonási kritériumok: >18 év, CD: L2-L3 lokalizáció, luminális aktivitás, aktív UC, fenntartó anti TNF kezelés

Széketminta

Bakteriológia
Calprotectin
Anti-TNF koncentráció

Vérminta

Gyulladásos laborparaméterek
Anti-TNF és ADA koncentráció

Testösszetétel mérés



Endoszkópia

Szövetteni vizsgálat

Mucosalis TNF- α

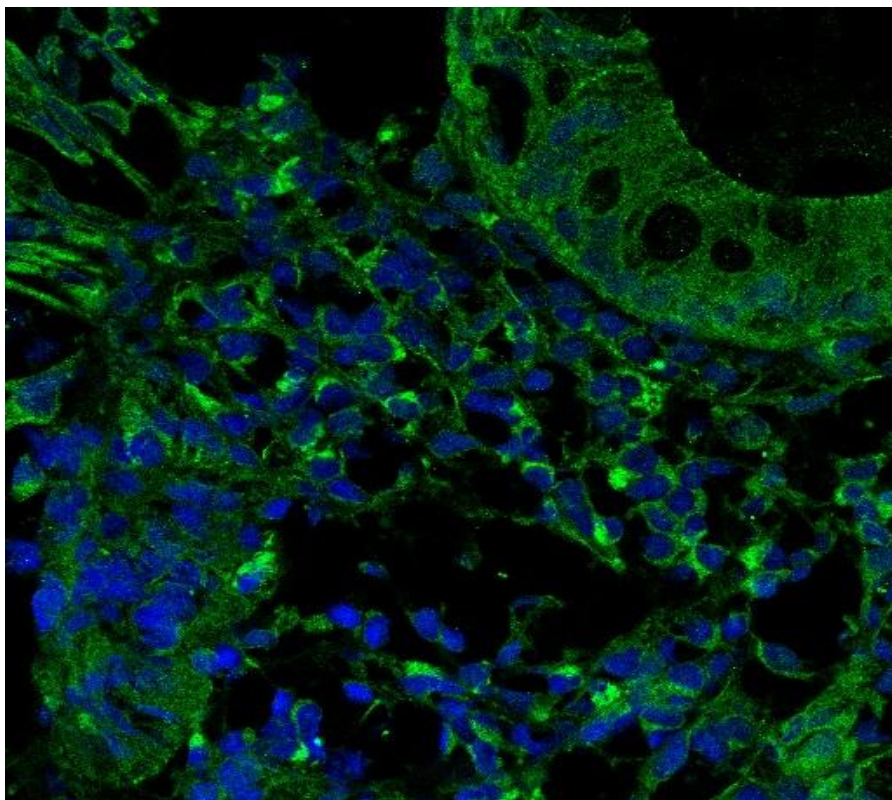
Anti TNF koncentráció

ADA: anti-drug antibody



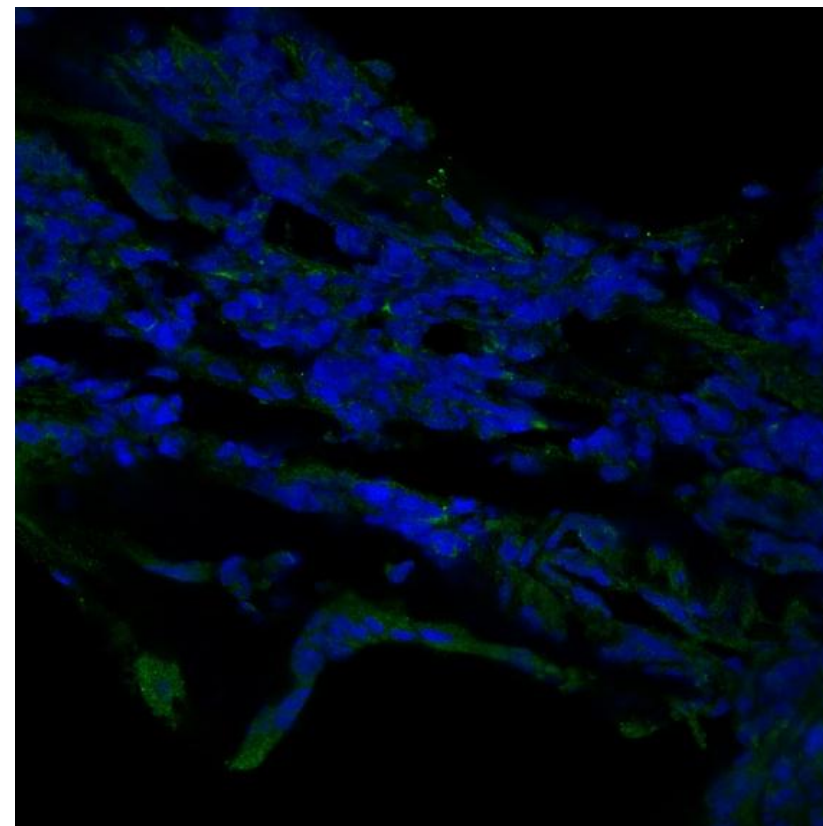
A mucosális TNF-alfa immunfluoreszcens jelölése

Infliximab fenntartó kezelés - kontroll



Endoszkóposan
aktív terület

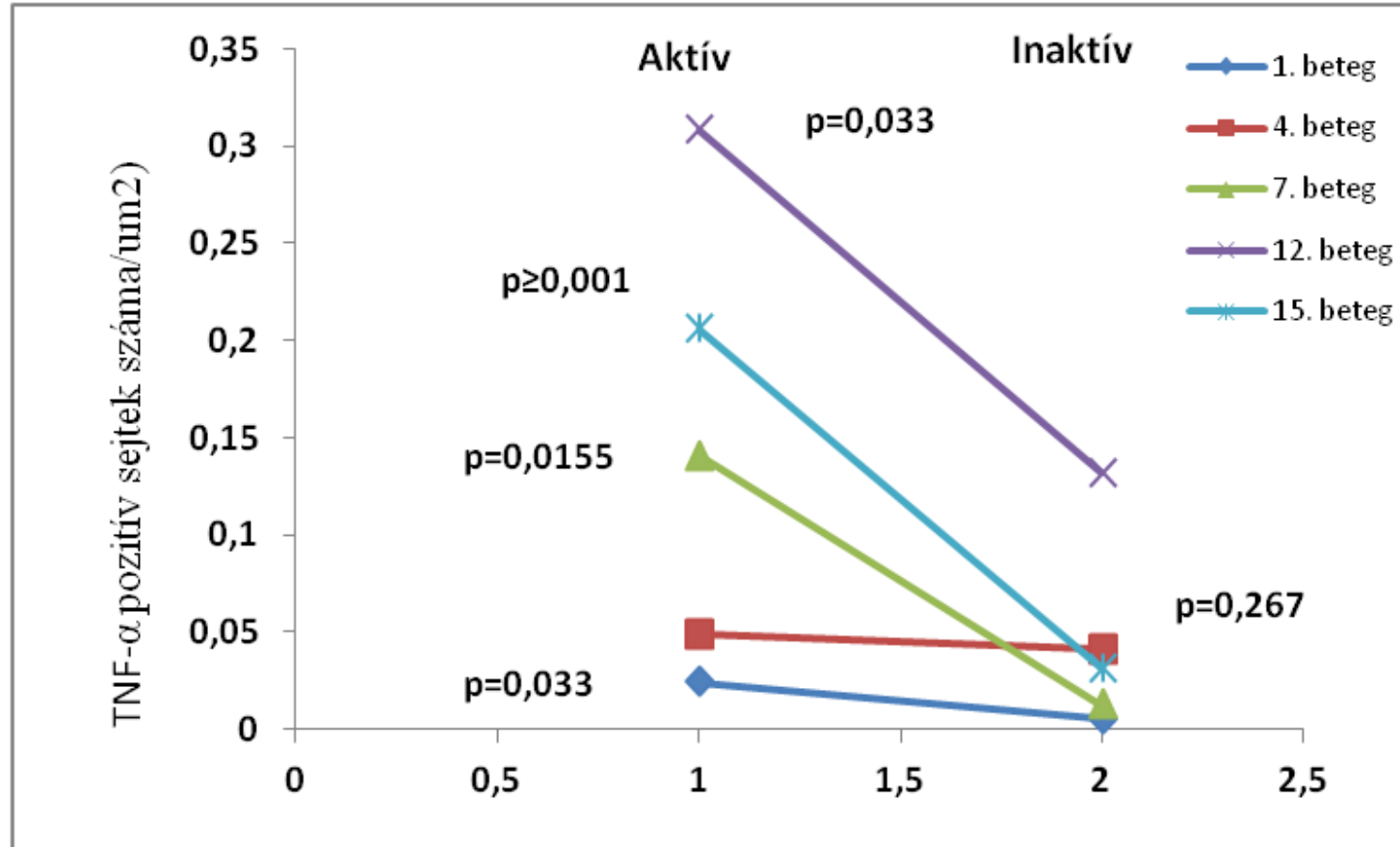
rectum
eMayo: 2



Endoszkóposan
inaktív terület

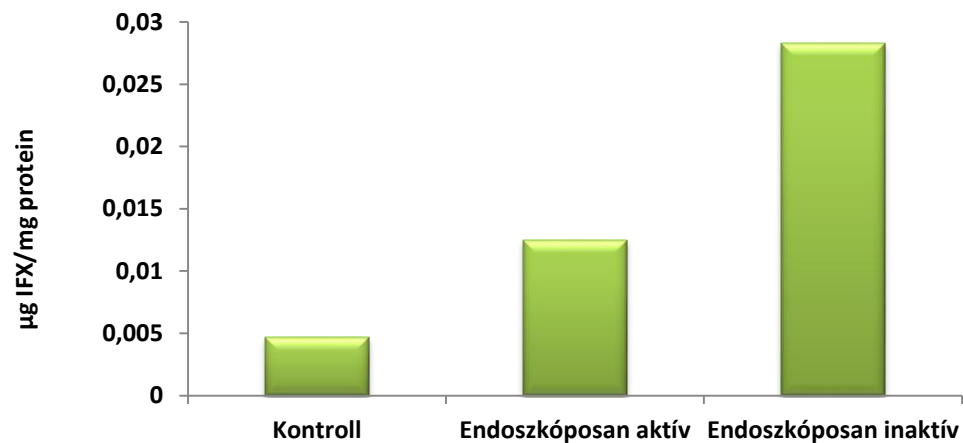
ascendens
eMayo: 0

A mucosális TNF-alfa expresszió mértéke endoszkóposan aktív és inaktív bélszakaszokon – predikció?



Cut-off érték?

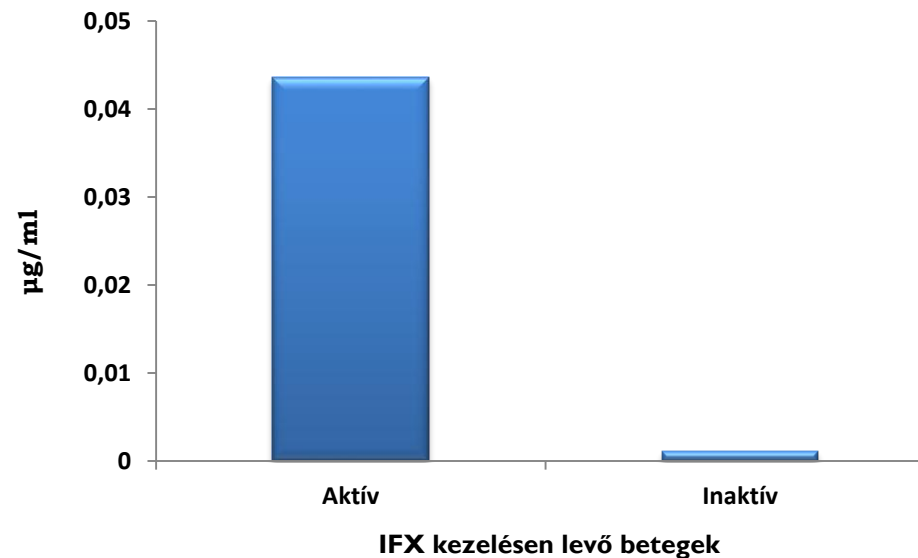
A szöveti és széklet anti-TNF koncentráció



IFX kezelésen levő betegek

Mucosalis IFX koncentráció endoszkóposan aktív, illetve inaktív területről vett mintákból

Klinikailag aktív vs. inaktív betegektől nyert széklet IFX koncentráció



IFX kezelésen levő betegek

Összefoglalás

- A jelenlegi klinikai gyakorlat nem minden esetben jelent magyarázatot a terápia sikertelenségére
- A TNF- α mucosalis expressziója immunfluoreszcens jelölés alkalmazásával meghatározható, prediktív értékkel bírhat
- A TNF- α pozitív sejtek aránya az endoszkópos aktivitás függvényében eltérő
- Az anti TNF- α szérum, szöveti és széklet koncentrációja a betegség aktivitásának függvényében változik
- A fenti paraméterek közötti korreláció vizsgálata közelebbi képet adhat a biológikumok clearance mechanizmusáról
- A hatásvesztést előrejelző prediktorok azonosítása klinikai relevanciával bírhat

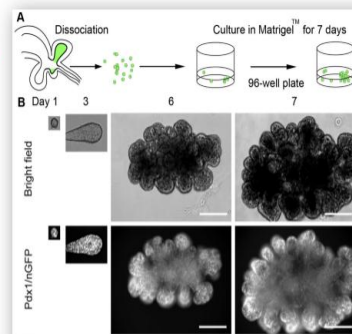
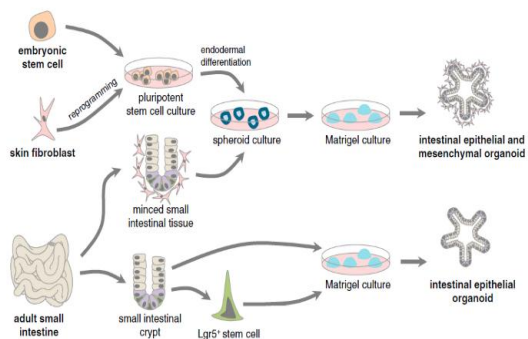


Humán colon organoid kultúra



Organoid cultures

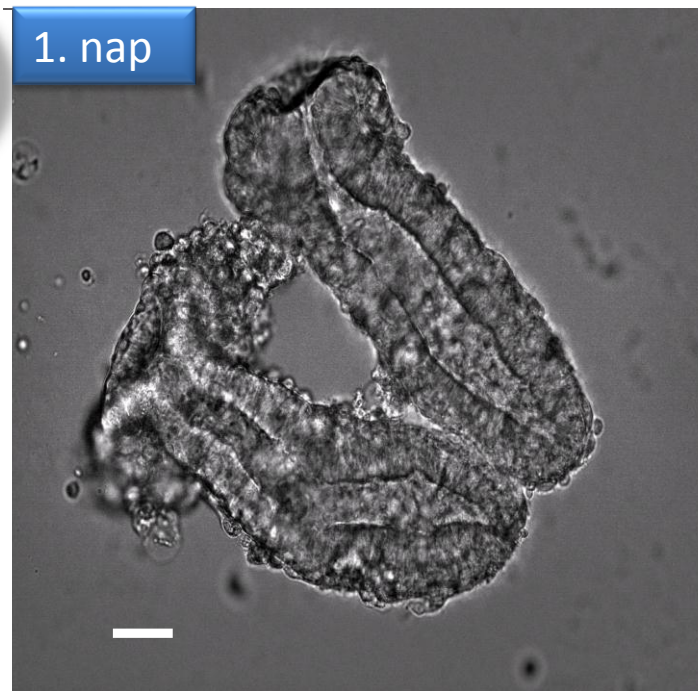
An **organoid** is a three-dimensional organ-bud grown *in vitro* that shows realistic micro-anatomy



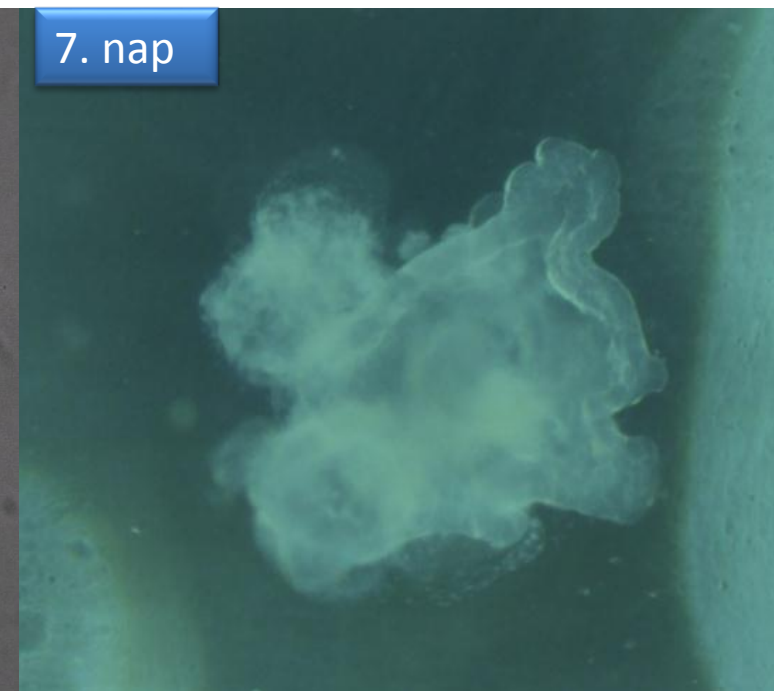
Development 2013 140: 4452-4462

Group Meeting – 2017. 01. 20.

1. nap



7. nap



Köszönöm a lehetőséget!



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL



Nemzeti
Kiválóság
Program