

Új távlatok a kardiovaszkuláris medicinában: transzlációs lehetőségek

Tóth Attila
Klinikai Fiziológiai Tanszék

Mit fogunk ma tanulni?



Beriberi egy viszonylag gyakori betegség volt Ázsiában, hajósok és börtönlakók körében.

1873: Egy holland hajóorvos megfigyelte, hogy az európai matrózok körében jelentősen alacsonyabb gyakorisággal fordul elő a betegség, mint az ázsiai matrózok körében. Amikor a legénység étrendjében a fehér rizs mennyisége csökkent, a beriberi gyakorisága is lecsökkent.

☞ A beriberiről azt gondolták, hogy valamilyen mérgező anyag, esetleg fertőző ágens okozta. Kanehiro Takaki, egy japán hajóorvos közölte először, hogy a beriberi egy táplálkozáshoz köthető betegség. A véleményét arra alapozta, hogy a japán matrózok körében csökkent a betegség, amikor több húst, szárított tejet, zöldségeket kaptak.

Mit fogunk ma tanulni?



Christiaan Eijkman a katonai orvosiskola hallgatója lett 1875-ben az Amszterdami Egyetemen. Itt orvostisztként végzett a Holland hadiflotta számára.

Christiaan Eijkmant 1888-ban a “Dokter Djawa School” (Javai Orvosi Iskola) vezetőjévé nevezték ki, amely mellett a “Geneeskundig Laboratorium” (Orvosi Laboratórium) vezetője is volt 1888-tól 1896-ig. Ebből az időszakból származnak legfontosabb eredményei. Ezen kutatási során először a trópusi életkörülményekhez való alkalmazkodással foglalkozott. Kimutatta, hogy az addig vallott nézetek java része nem állja meg a helyét, beleértve a beriberi kórokait is.

Eijkman megállapította, hogy a beriberi valamilyen szükséges életfontosságú tápanyag hiánya miatt alakul ki, mely a rizs héjában van. Ez a felfedezése elvezett a vitaminok felismeréséhez.

Eijkman felfedezte, hogy amikor baromfikat hántolt risszel etetett, akkor beriberi szerű tünetek alakultak ki, melyeket a rizsről lehántott héj örleményével gyógyítani tudott. Ezzel a beriberi gyógyítása is megoldódott.

A tiszta thiamint 1926-ban izolálta két holland kutató, Barend Jansen and W. F. Donath Jáván dolgozva.

Christiaan Eijkman

Transzlációs medicina

A transzlációs medicina fogalma a 1990-es években került bevezetésre, de igazi lendületet kutatása és jelentősége a 2000-es években nyert. Definíciója eltér a különböző érintett felek szerint. A betegek és az orvosok szemszögéből arra vonatkozik, hogy az alapkutatás és a klinikai alkalmazás közötti periódust hogyan lehet lerövidíteni, továbbá milyen különbségek vannak a “amit tudunk” és az “amit csinálunk” között. A kutatók szemszögéből a transzlációs medicina az alapkutatási eredmények klinikai bevezetését, és új koncepciók megjelenését jelenti. A gyógyszergyártók szemszögéből az új terápiás eljárások piacra vitelét jelenti. Habár ezek a szemléletek különbözőek, mégsem jelentenek eltérő eseményeket. Sokkal inkább ezek különböző vonatkozásai a közös cél megvalósulásának.

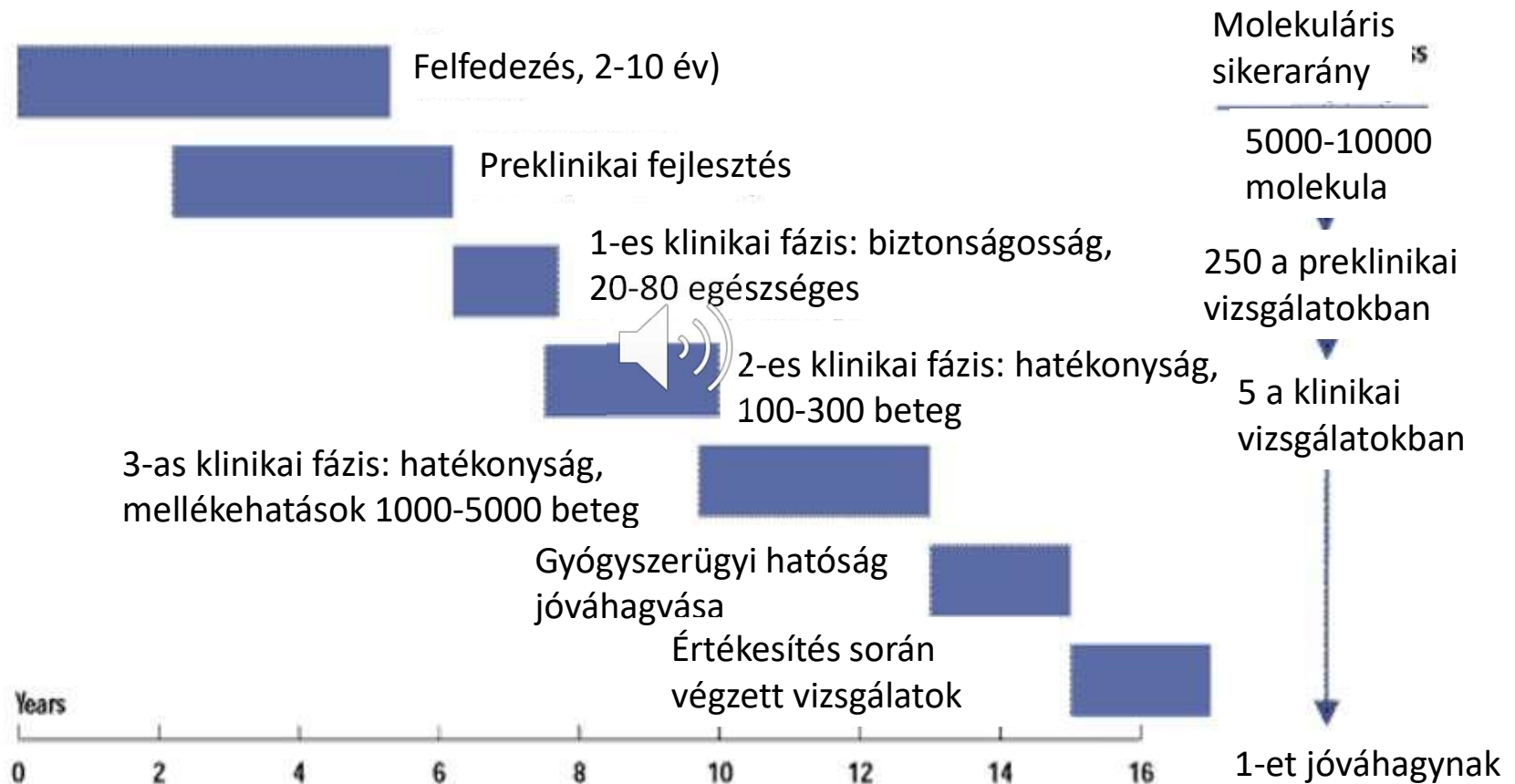


www.britannica.com

1. fázis (T1): az alapkutatási eredmények klinikai gyakorlatba ültetése
2. fázis (T2): a klinikai gyakorlat elemzése terápiás eljárások kidolgozása érdekében
3. fázis 3 (T3): az evidencia alapú gyógyítása mindennapos gyakorlatba történő bevezetése
4. fázis (T4): a megvalósult egészségügyi hozadék elemzése

Transzlációs medicina

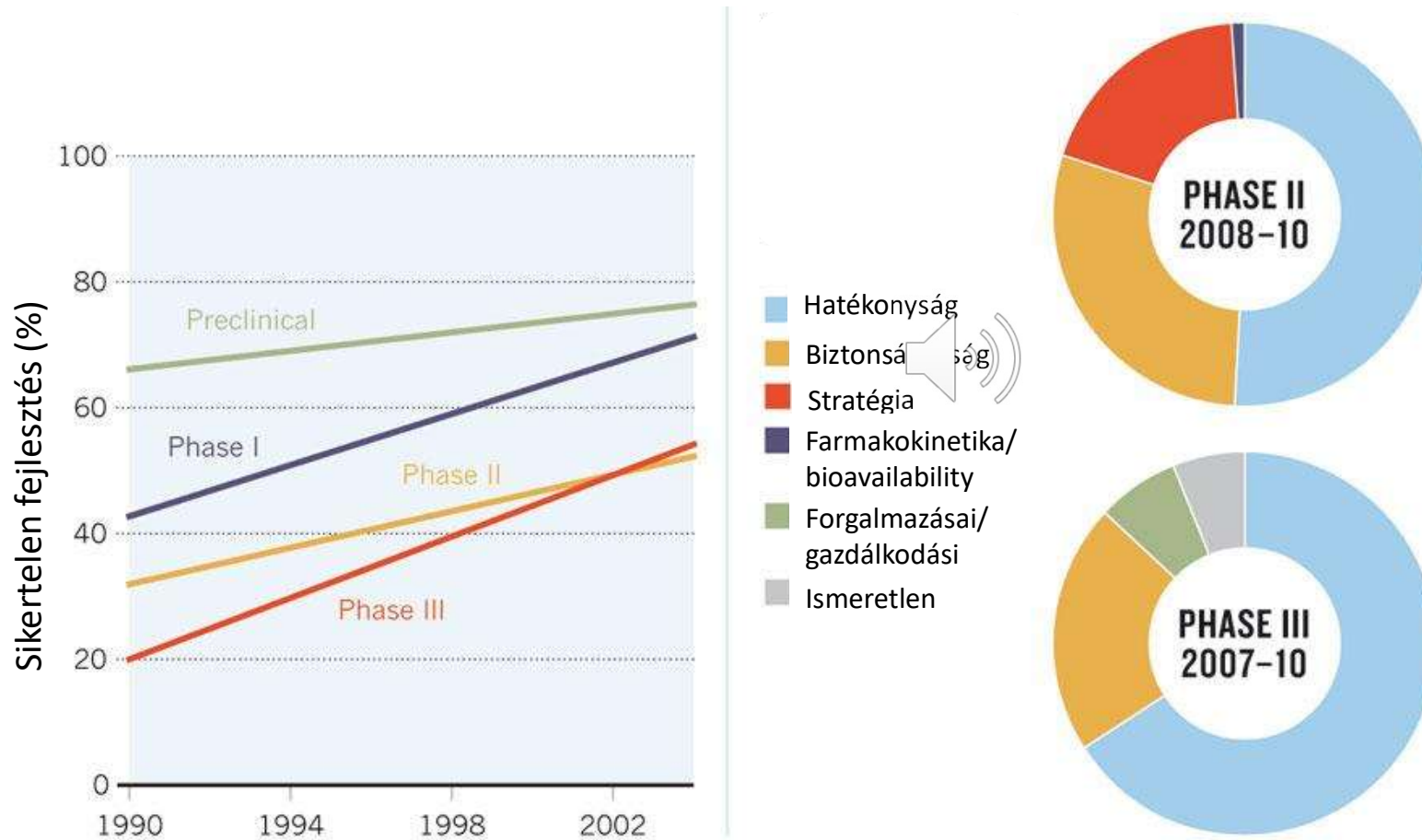
Molekuláris sikerarány és fejlesztési idő



Source: PhRMA, based on data from Center for the Study of Drug Development, Tufts University, 1995.

Transzlációs medicina

Sikertelen fejlesztések



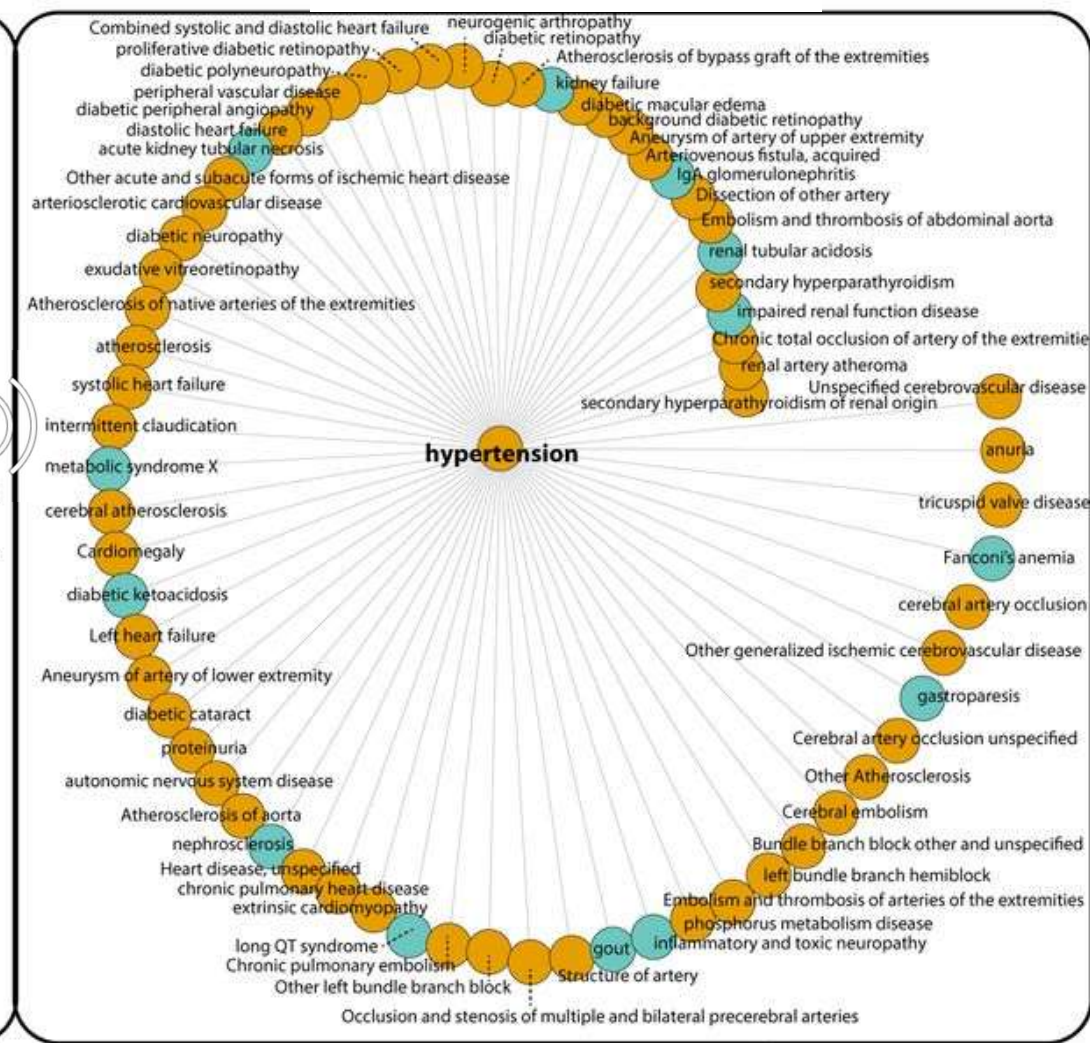
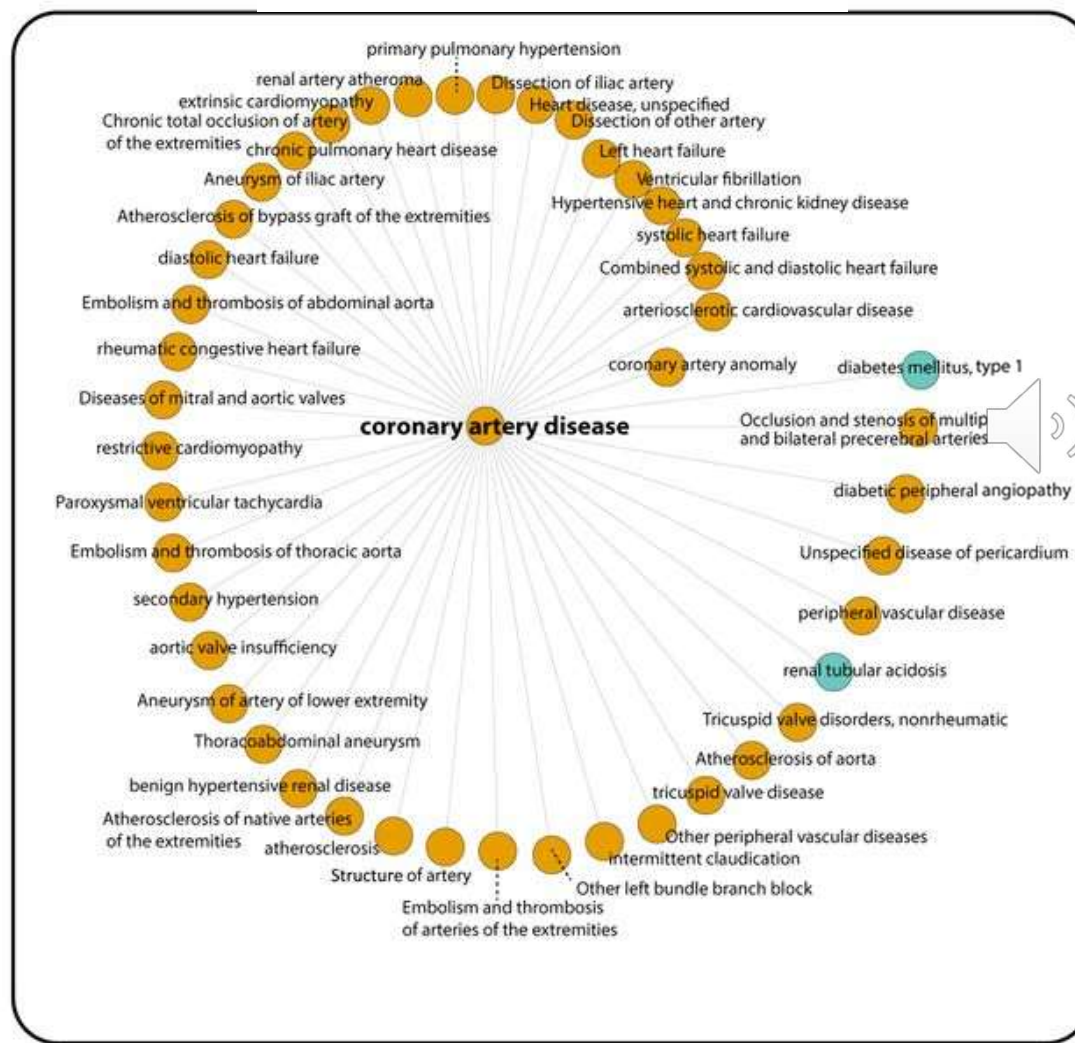
Nature 477, 526-528 (2011)

A kardiovaszkuláris betegségek összetett háttere

Koronária artéria betegség

Magas vérnyomás betegség

Komorbiditások

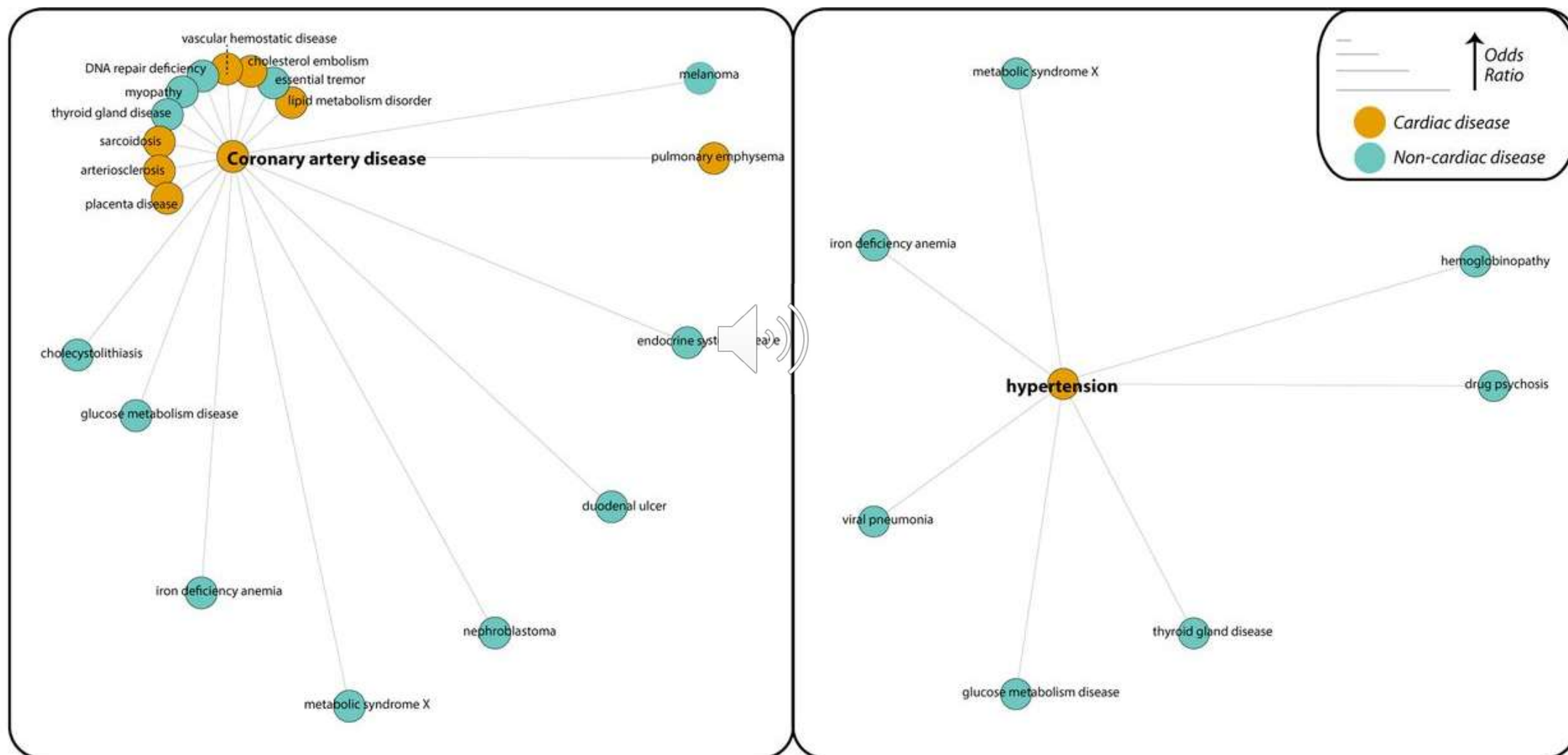


A kardiovaszkuláris betegségek összetett háttere

Koronária artéria betegség

Magas vérnyomás betegség

Közös genetikai háttér valószínűsége

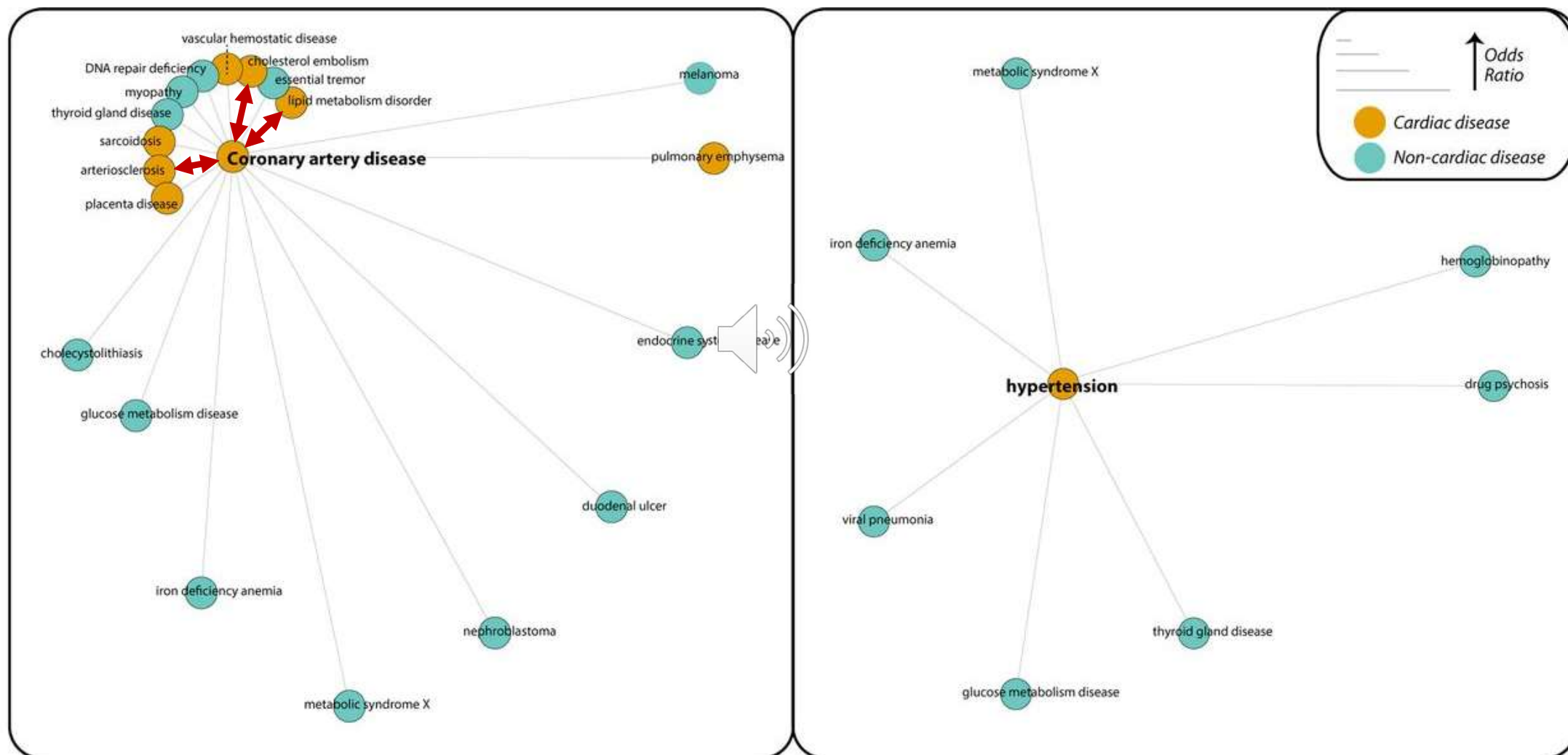


A kardiovaszkuláris betegségek összetett háttere

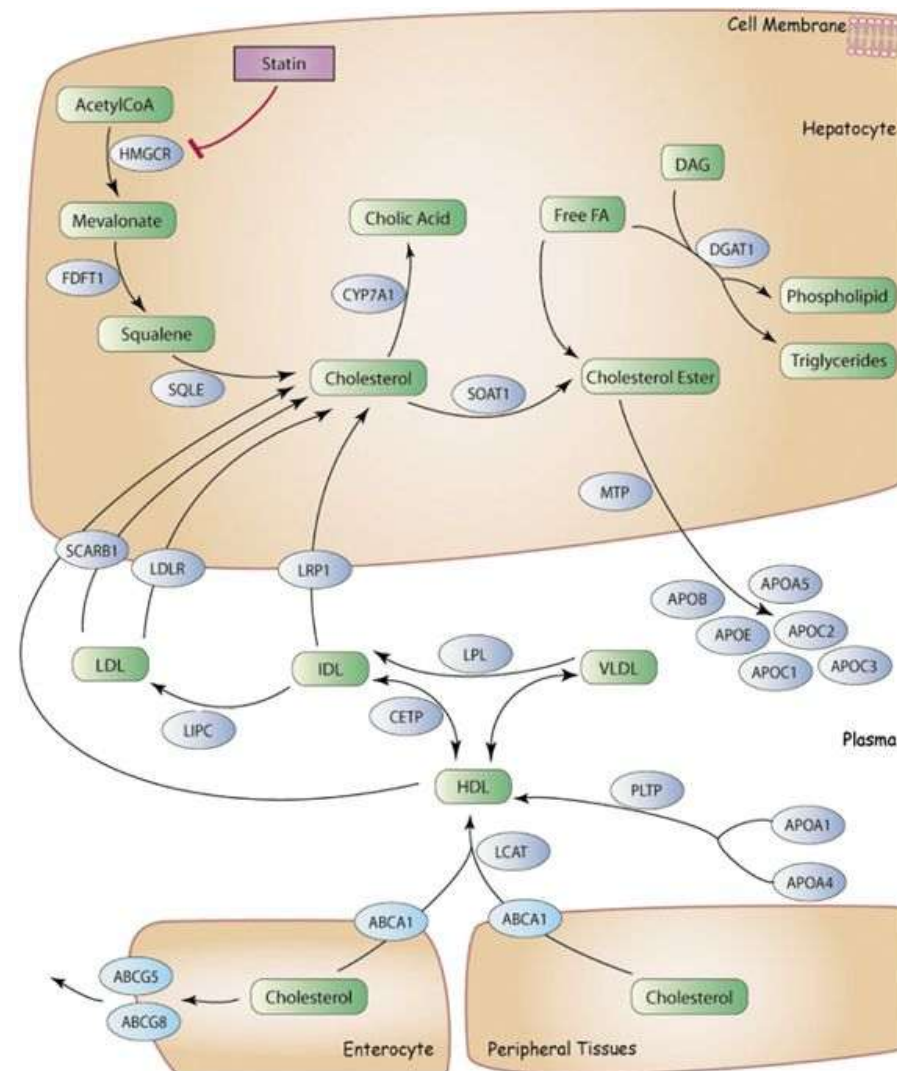
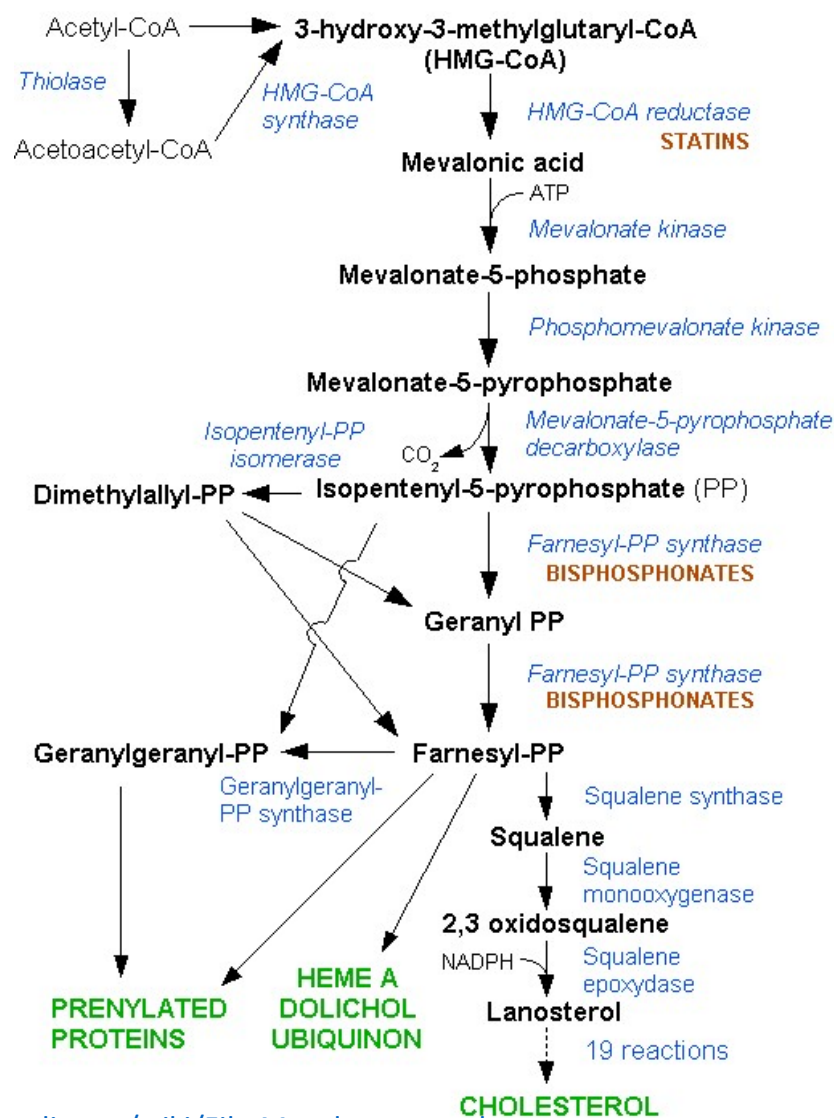
Koronária artéria betegség

Magas vérnyomás betegség

Közös genetikai háttér valószínűsége



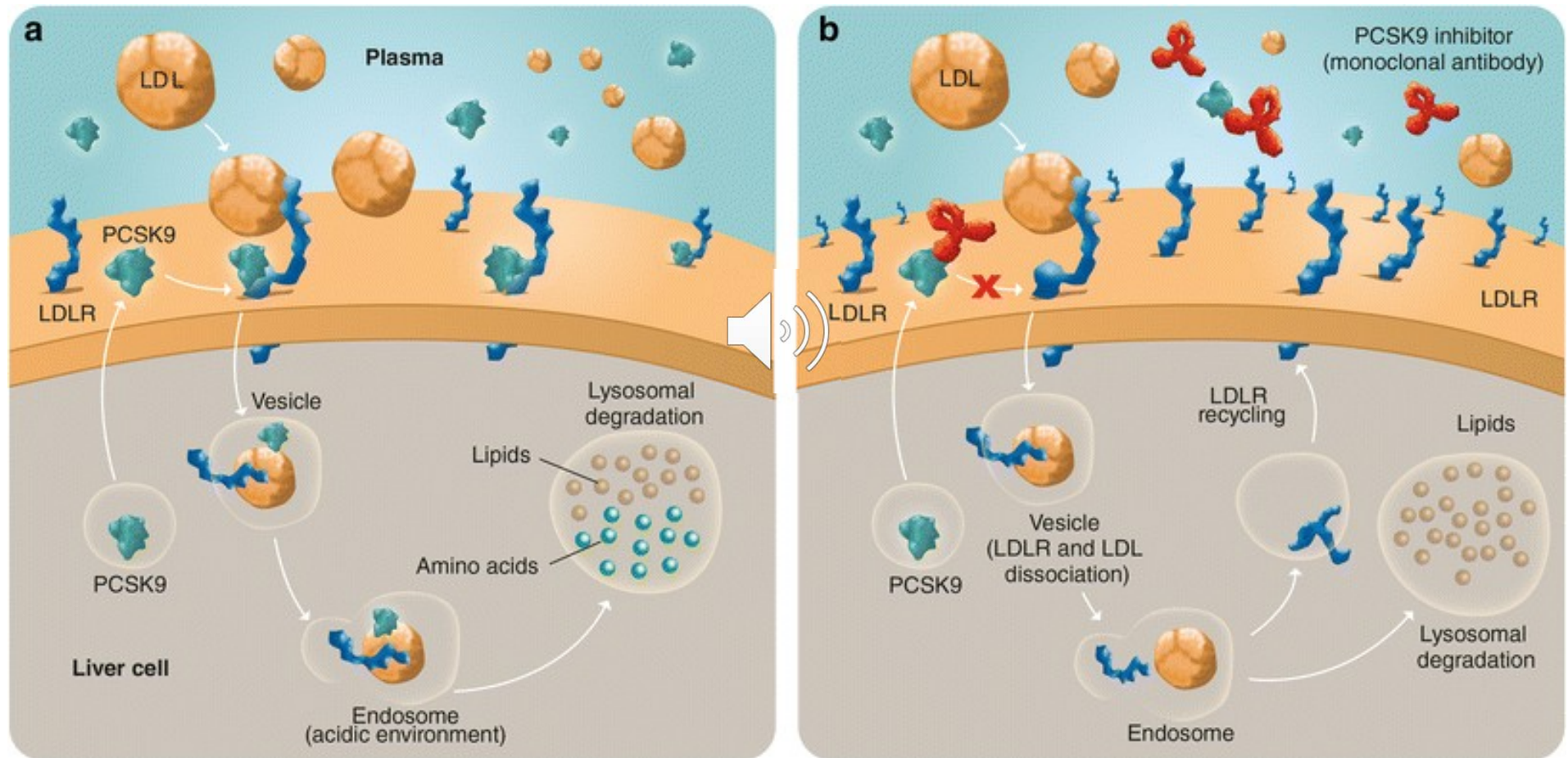
1. példa: koleszterin szint csökkentő terápia (sztatinok)



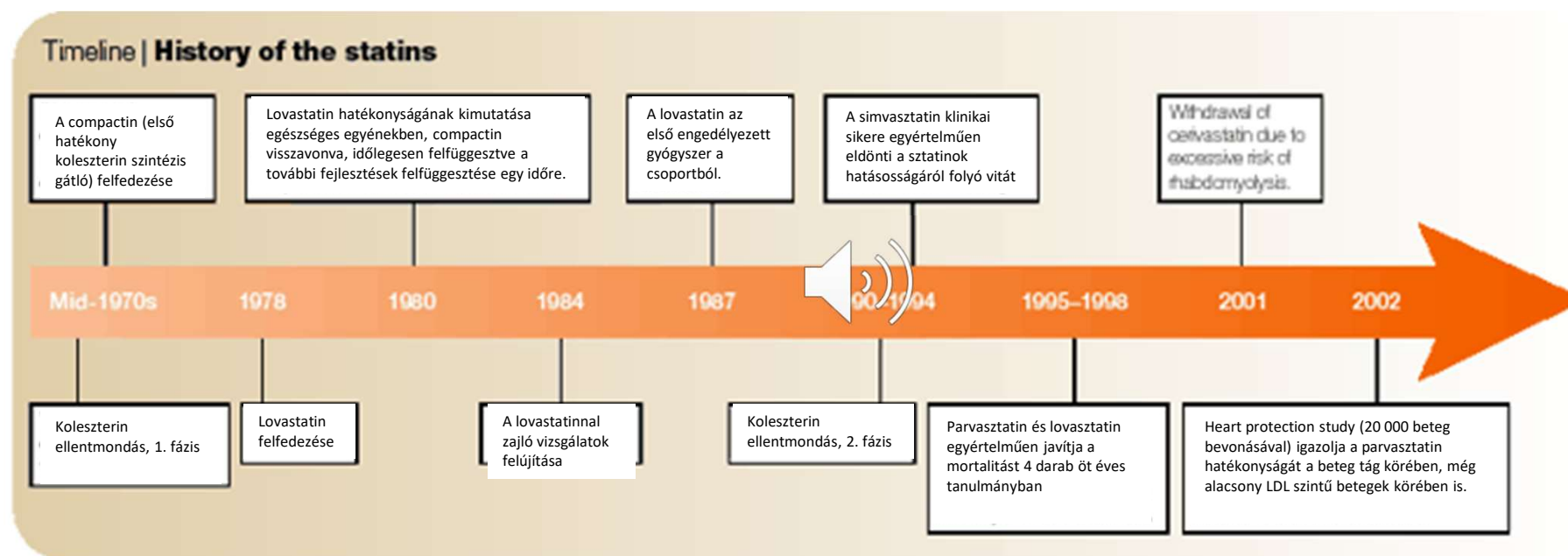
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Mevalonate_pathway.png

Mangravite et al, *The Pharmacogenomics Journal* volume 6, pages 360–374 (2006)

A sztatinok modern alternatívája: PCSK9 inhibitorok



A sztatinok múltja



Jonathan A. Tolbert, *Nature Reviews Drug Discovery* **volume 2**, pages 517–526 (2003)

Klinikailag engedélyezett sztatínok

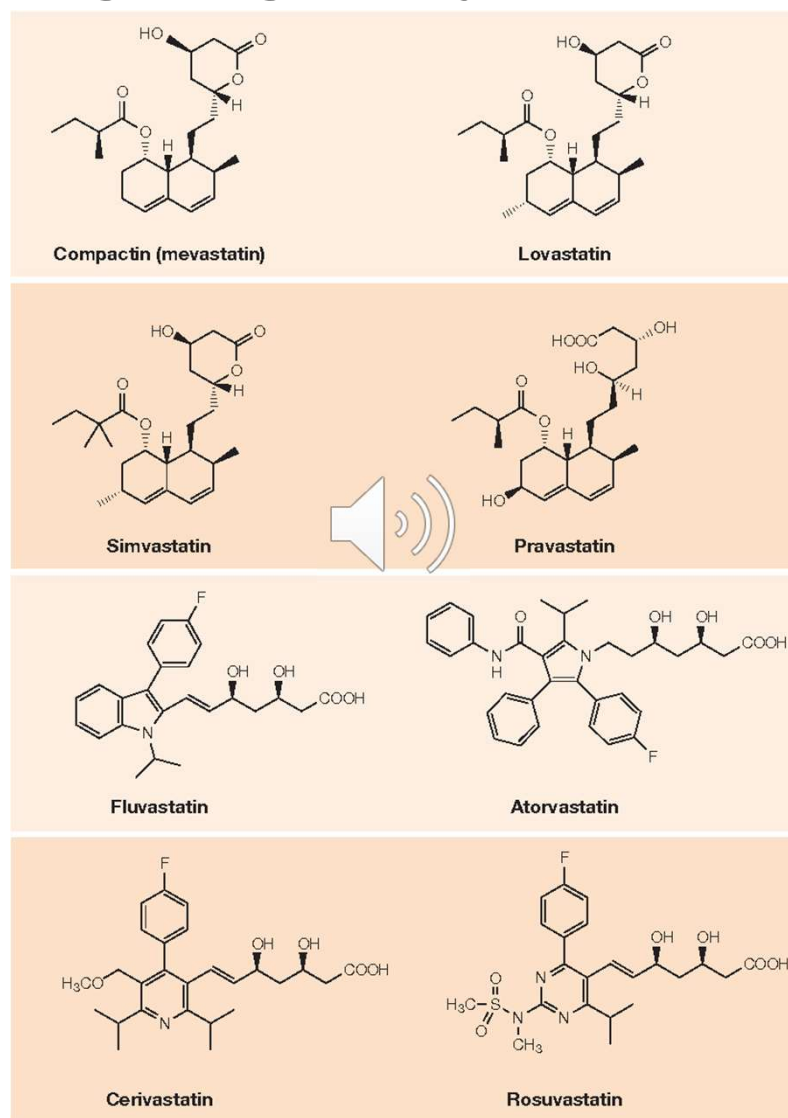
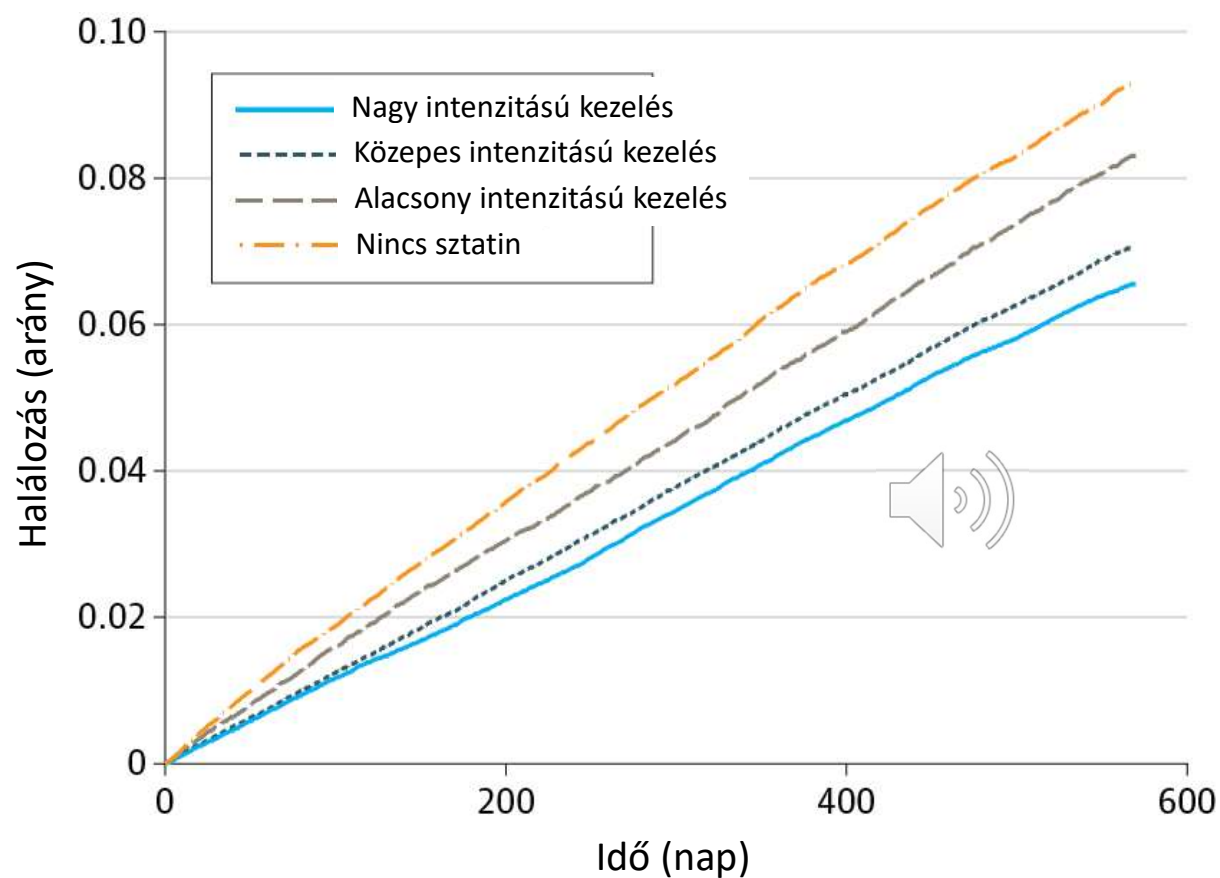


Figure 3 | **Structures of the statins.** Compactin and lovastatin are natural products. Pravastatin

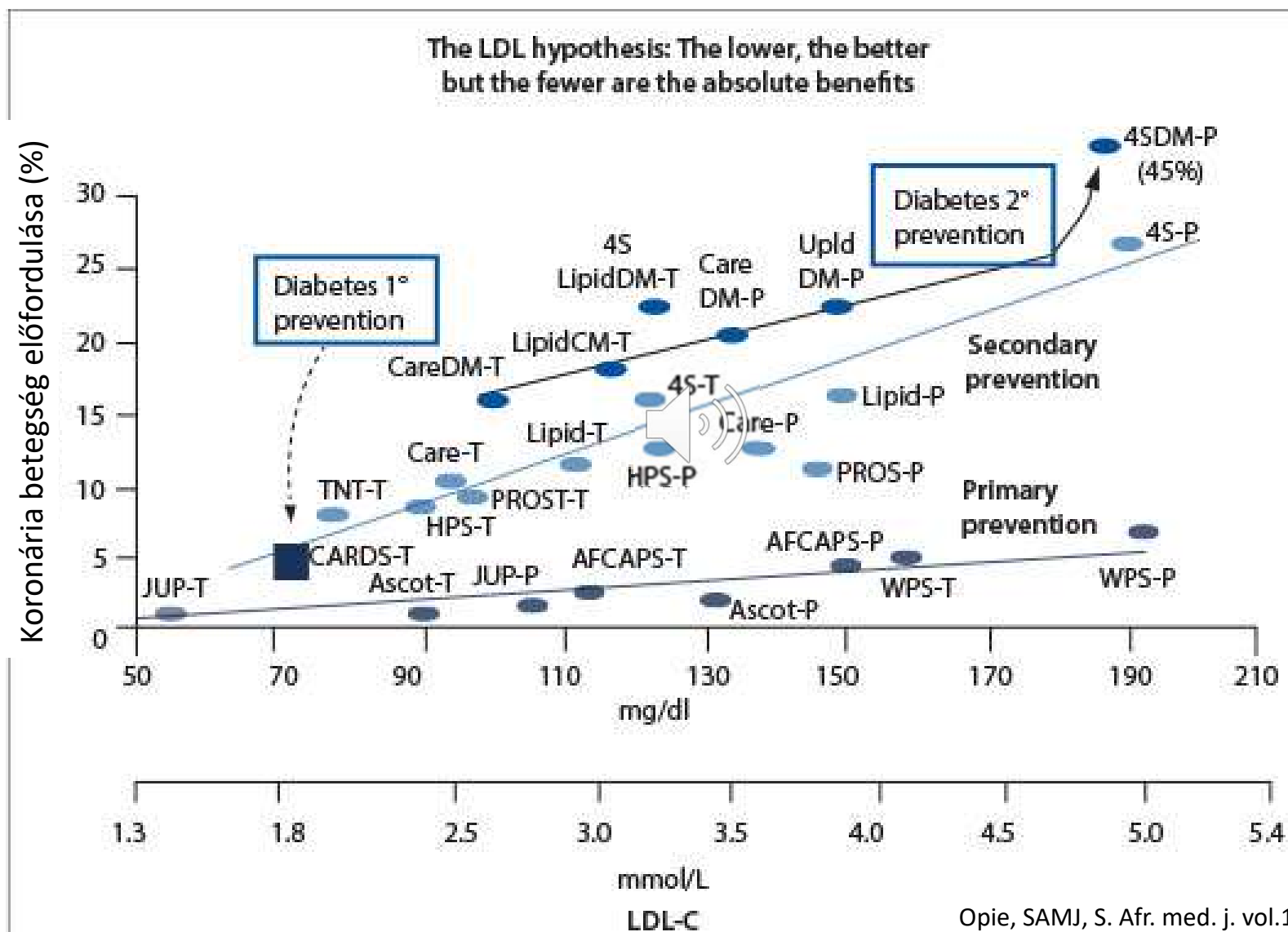
Klinikai siker: jelentősen javuló halálozás



No. at risk			
High	150 928	146 474	120 559
Moderate	232 293	223 664	190 147
Low	33 920	32 389	26 997
None	92 625	87 322	68 474

Rodriguez et al., JAMA Cardiol. 2017;2(1):47-54.

Klinikai siker: javuló koronária betegség



Comparative Efficacy of Statins on LDL-C

LDL-C reduction	34%	41%	48%	55%	62%
Rosuvastatin (Crestor)	—	5	10	20	40
Atorvastatin (Lipitor)	10	20	40	80	—
Simvastatin (Zocor)*	20	40	80*	—	—
Lovastatin **	40	80	—	—	—
Pravastatin**	40	80	—	—	—

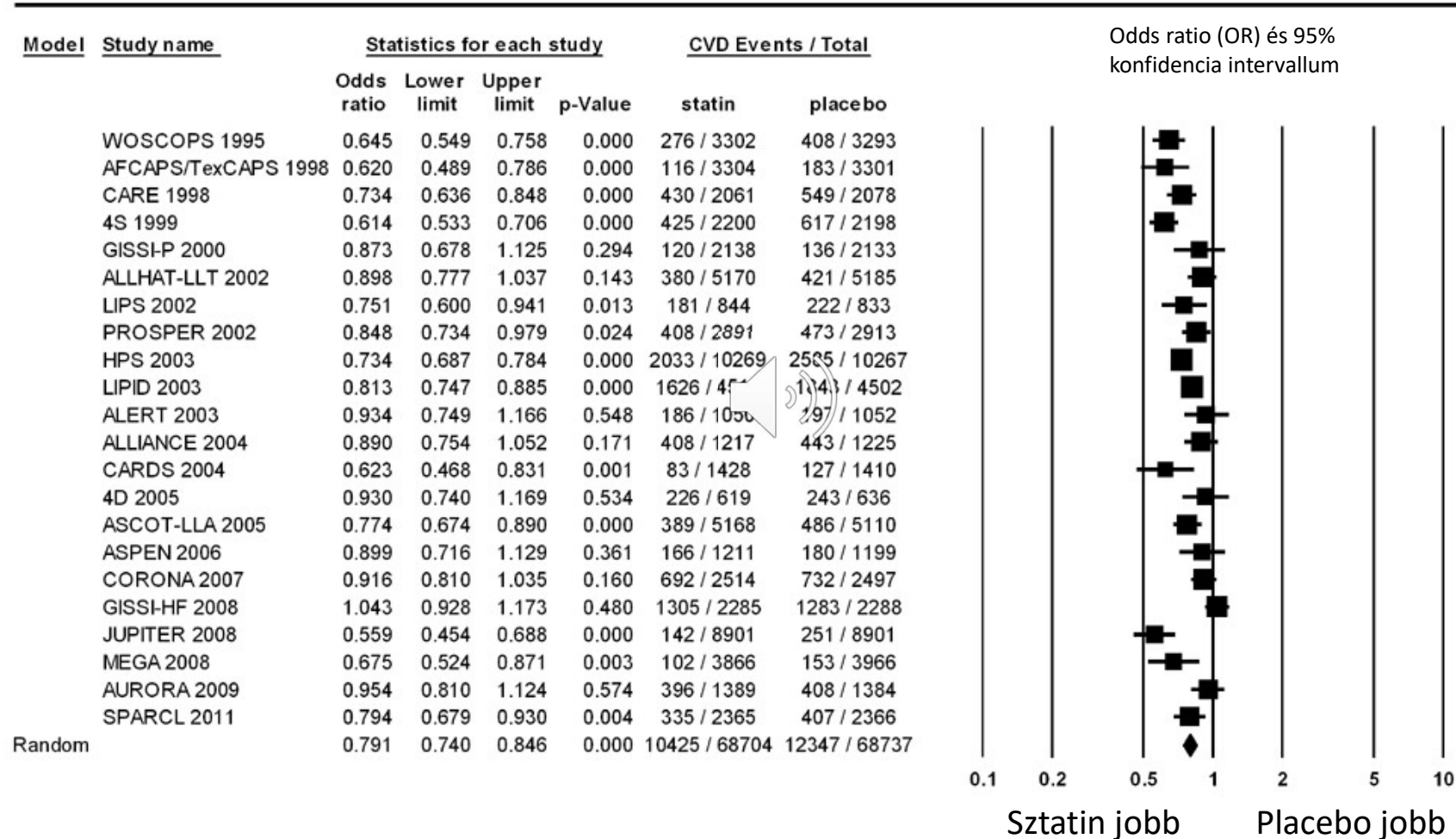
*Avoid due to high risk of toxicity

** Both available for \$10 for 3 months's supply at Wall mart

Roberts WC. Am J Cardiol 2004;93:808



Klinikai siker: Összességében 0.71 OR

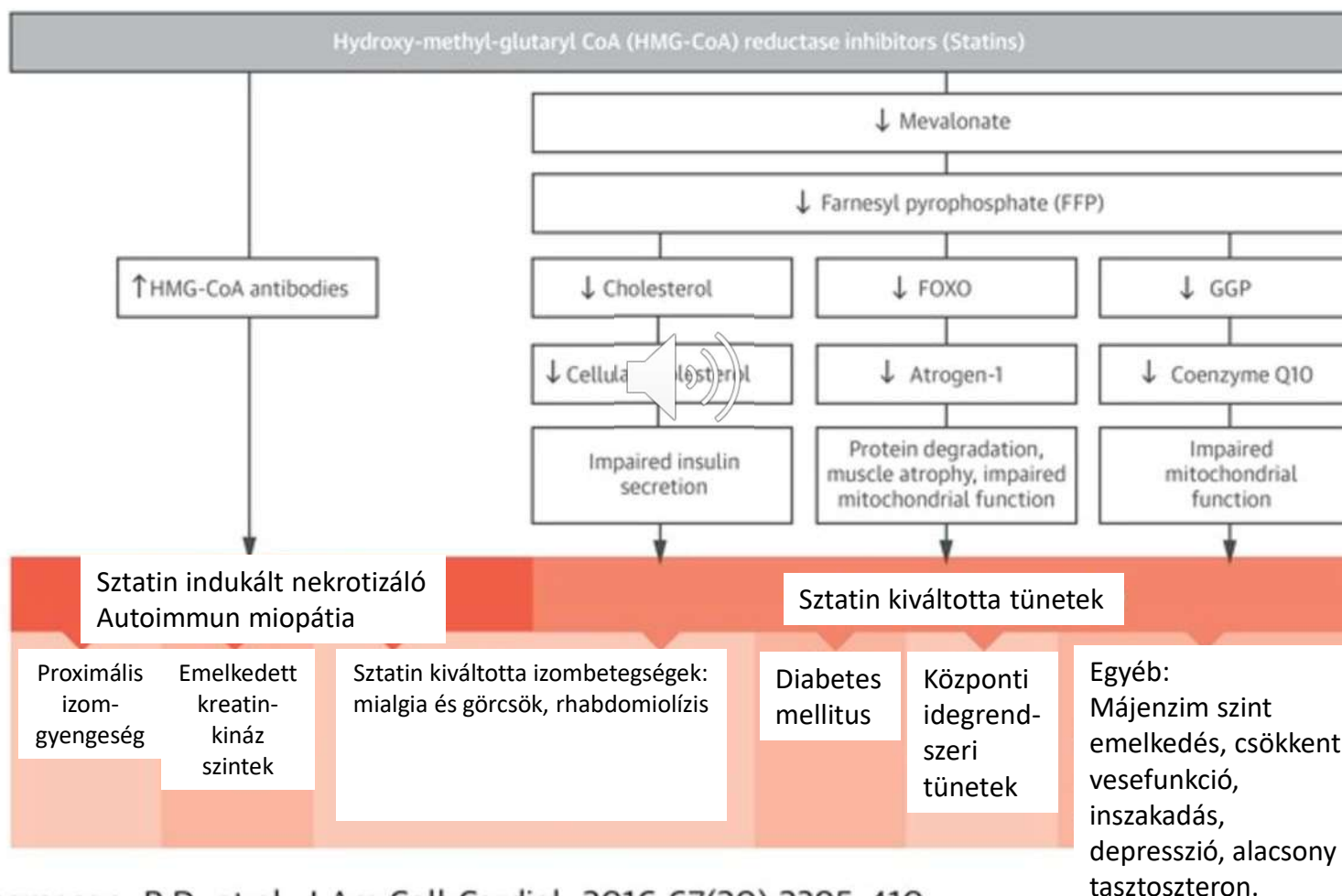


Sztatint mindenkinek?



Korlátok: mellékhatások

CENTRAL ILLUSTRATION: Statin-Associated Side Effects



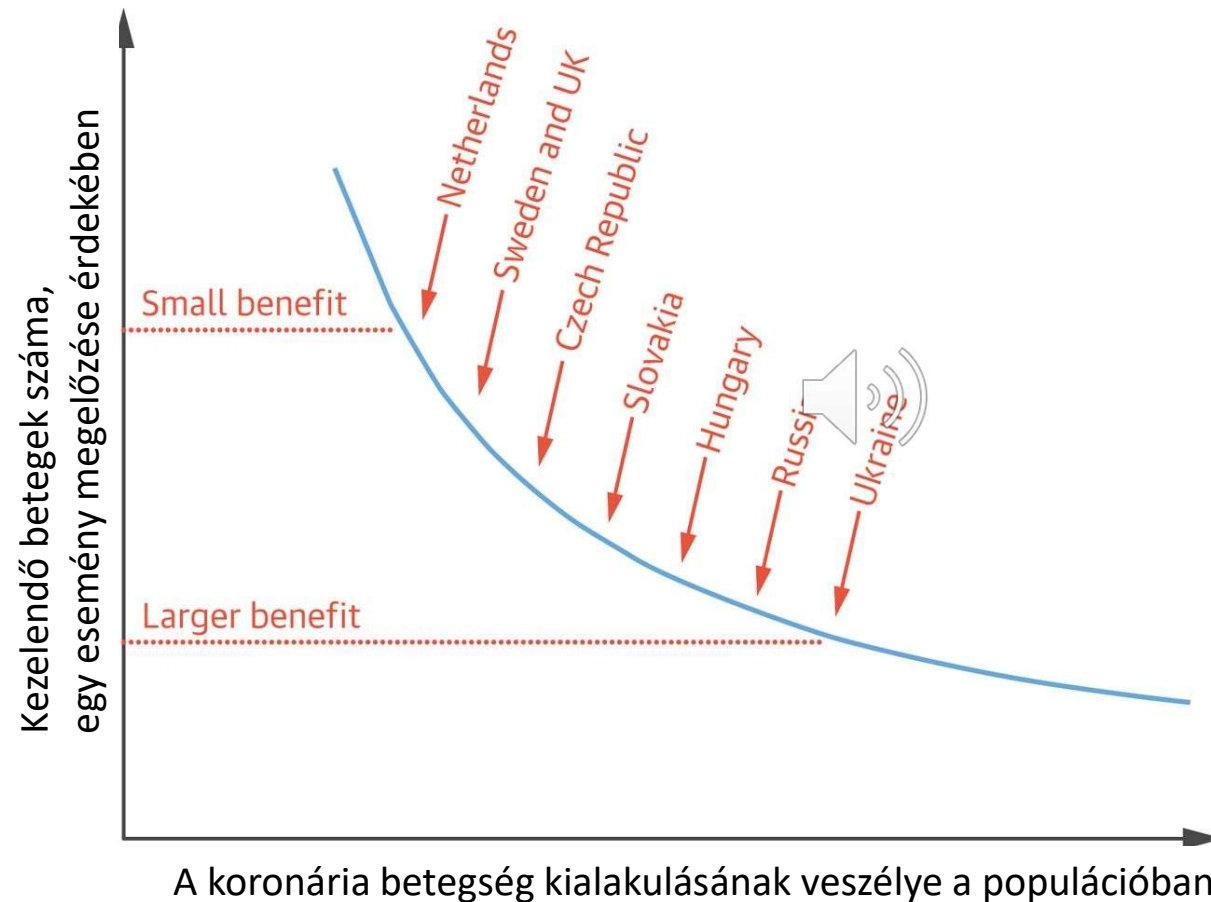
Thompson, P.D. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;67(20):2395-410.

Limitáció: kölcséghatékonyság

Age (years)	10-year vascular risk*	QALYs								
No statins	Statins	Absolute risk reduction	Statins	No statins	Incremental QALYs	Statins	No statins	Incremental costs (€)		ICER(€ per QALY)
45										
	1.0%	0.9%	0.1%	9,162	9,166	-0,005	1192	236	956	NA
	2.5%	2.1%	0.4%	9,143	9,144	-0,001	1409	494	916	NA
	5.0%	4.3%	0.7%	9,111	9,107	0,004	1774	925	848	195 372
	7.5%	6.5%	1.0%	9,079	9,069	0,01	2141	1360	781	78 136
	10.0%	8.6%	1.4%	9,047	9,032	0,016	2511	1796	715	45 669
	15.0%	13.0%	2.0%	8,981	8,954	0,027	3262	2678	584	21 651
55										
	2.5%	2.1%	0.4%	8,937	8,938	0	1501	603	898	NA
	5.0%	4.3%	0.7%	8,893	8,893	0,007	1856	1024	832	125 544
	7.5%	6.5%	1.0%	8,849	8,849	0,013	2215	1448	767	57 442
	10.0%	8.6%	1.4%	8,804	8,804	0,02	2577	1875	702	34 995
	15.0%	13.0%	2.0%	8,746	8,712	0,033	3311	2737	574	17 158
	20.0%	17.4%	2.6%	8,666	8,619	0,047	4059	3611	448	9 572
	25.0%	21.8%	3.2%	8,584	8,523	0,06	4823	4499	324	5 395
65										
	5.0%	4.3%	0.7%	8,277	8,266	0,01	2052	1265	787	75 237
	7.5%	6.5%	1.0%	8,228	8,21	0,019	2374	1644	729	38 613
	10.0%	8.7%	1.3%	8,18	8,152	0,027	2698	2026	672	24 607
	15.0%	13.0%	2.0%	8,08	8,036	0,044	3357	2799	558	12 652
	20.0%	17.5%	2.5%	7,978	7,917	0,061	4030	3585	445	7 323
	25.0%	21.9%	3.1%	7,873	7,795	0,077	4719	4384	334	4 319
75										
	5.0%	4.3%	0.7%	6,928	6,912	0,016	2382	1696	686	42 439
	7.5%	6.5%	1.0%	6,865	6,838	0,027	2604	1961	643	23 846
	10.0%	8.7%	1.3%	6,802	6,764	0,038	2829	2230	600	15 901
	15.0%	13.1%	1.9%	6,673	6,614	0,059	3288	2774	514	8 695
	20.0%	17.5%	2.5%	6,54	6,46	0,08	3758	3328	429	5 343
	25.0%	21.9%	3.1%	6,403	6,301	0,101	4241	3895	346	3 410
	30.0%	26.4%	3.6%	6,26	6,138	0,122	4739	4475	264	2 156

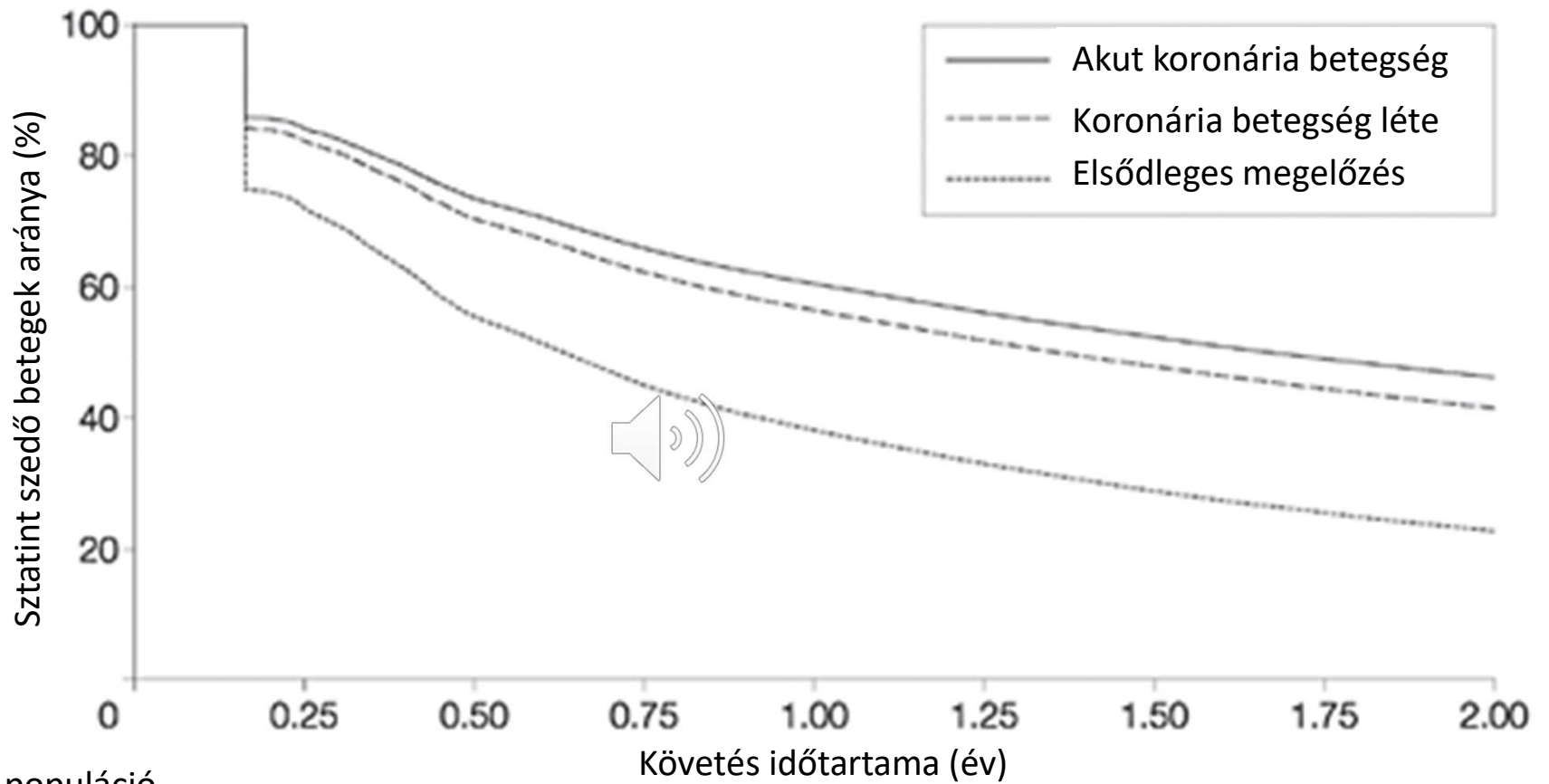
Limitációk: nemzeti különbségek

Average "intermediate-risk" Europeans in HOPE-3:
number needed to treat *versus* background risk



Erling Falk, and Martin Bødtker Mortensen JACC
2016;68:2903-2906

Valós helyzet: adherencia hiánya

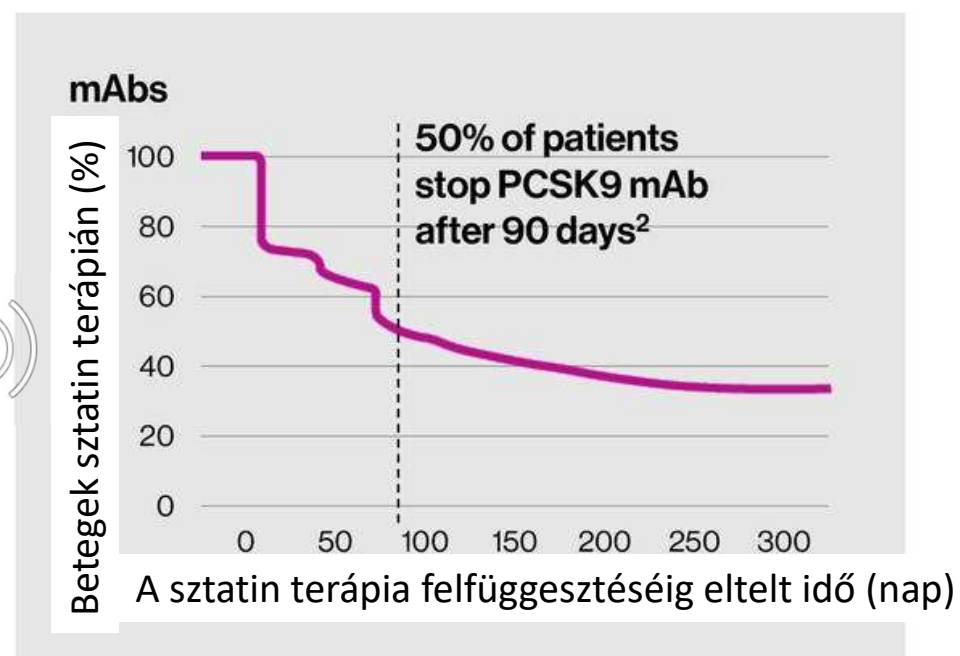
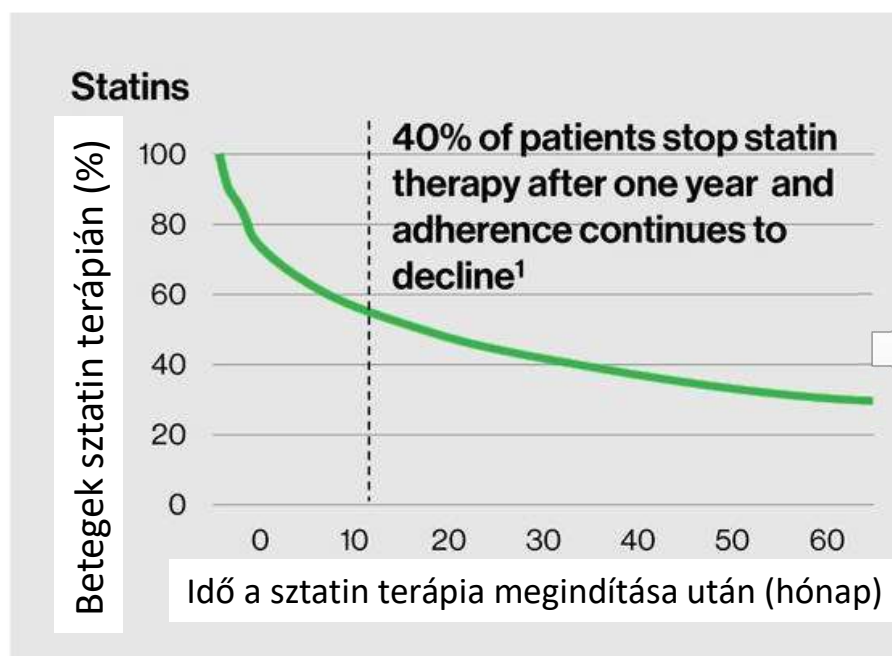


Veszélyeztetett populáció

Akut koronária betegség	22379	16312	12901	10662	8977
Koronária betegség léte	36106	25416	19558	15823	13094
Elsődleges megelőzés	85020	47685	33564	26401	21602

Jackevicius et al., JAMA. 2002;288(4):462-467.

Valós helyzet: adherencia hiánya

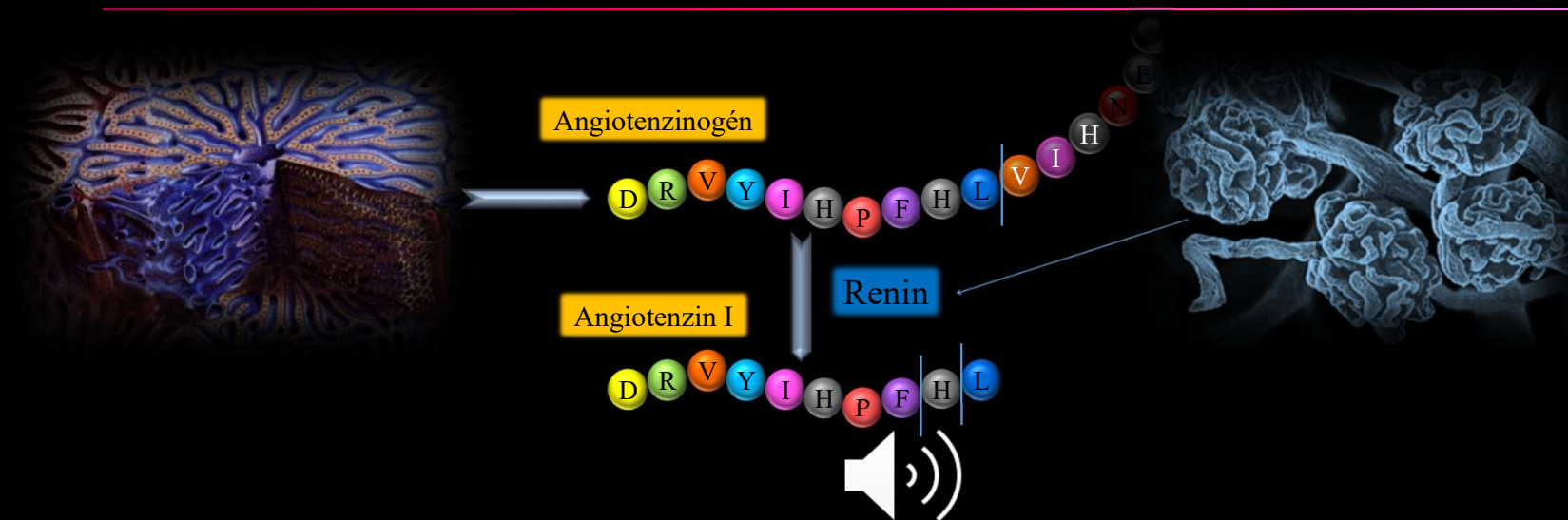


1. Lin, et al. *J Manag Care Pharm* 2016. 2. Hines DM et al. Poster presented at ACC 2017.

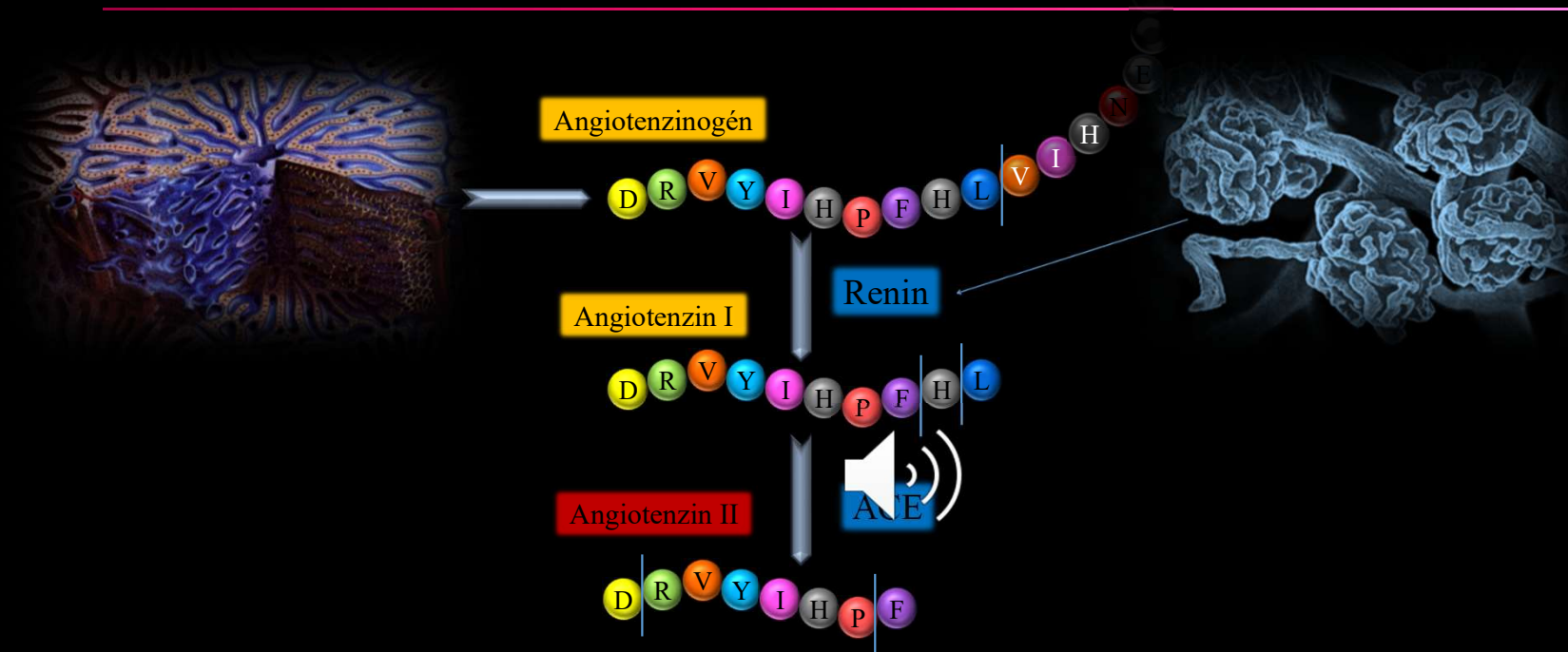
2. példa: angiotenzin konvertáló enzim (ACE) inhibitorok



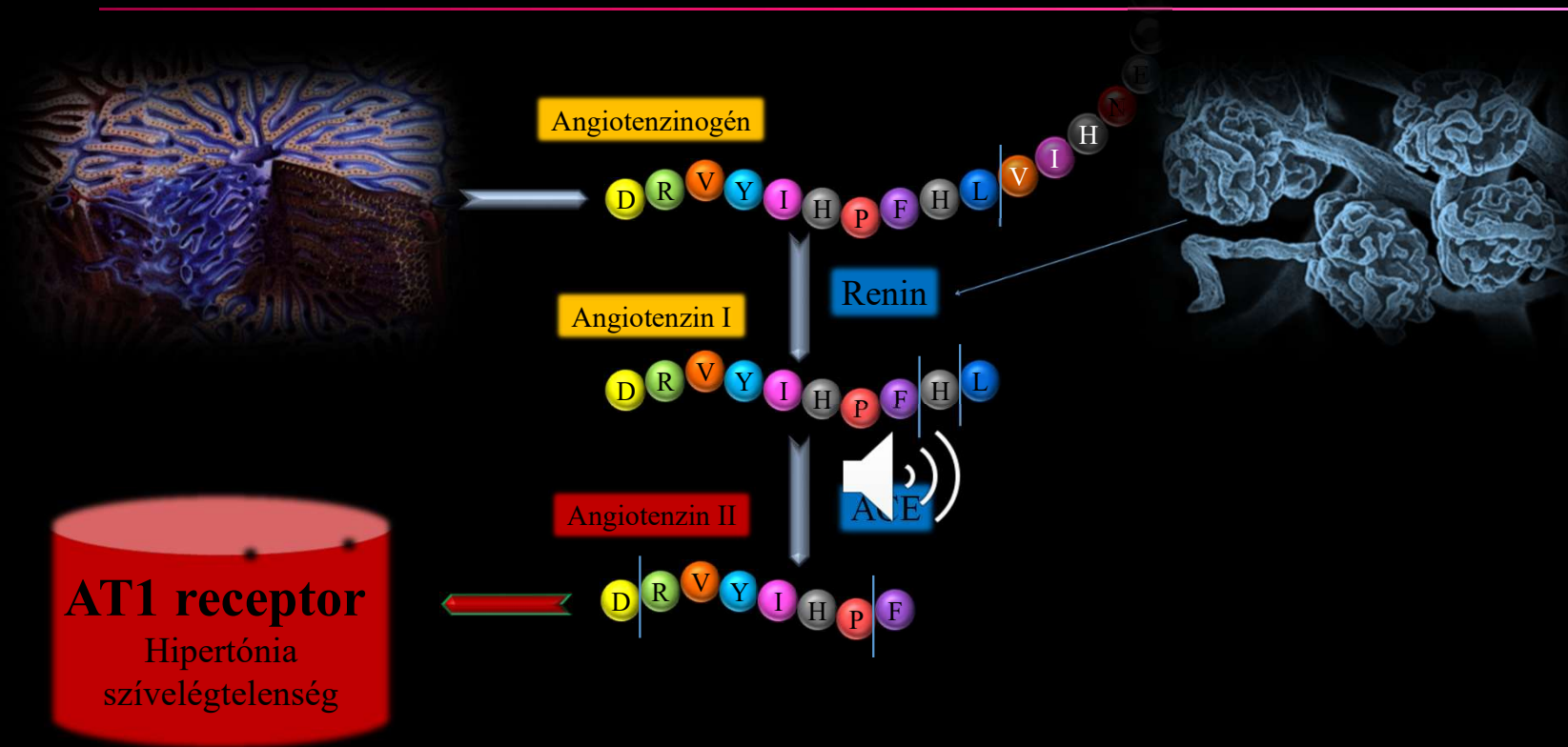
A renin-angiotenzin rendszer



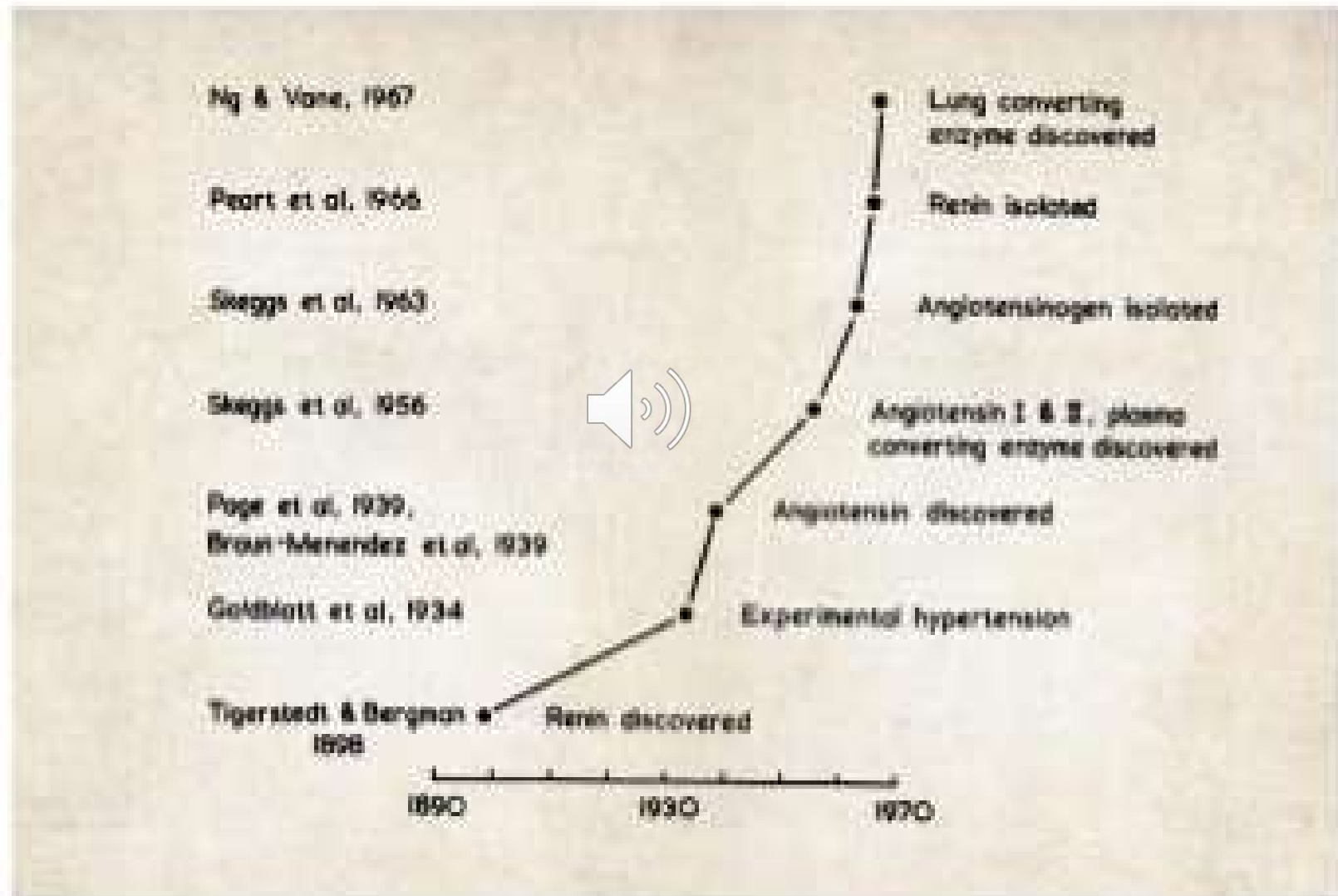
A renin-angiotenzin rendszer



A renin-angiotenzin rendszer

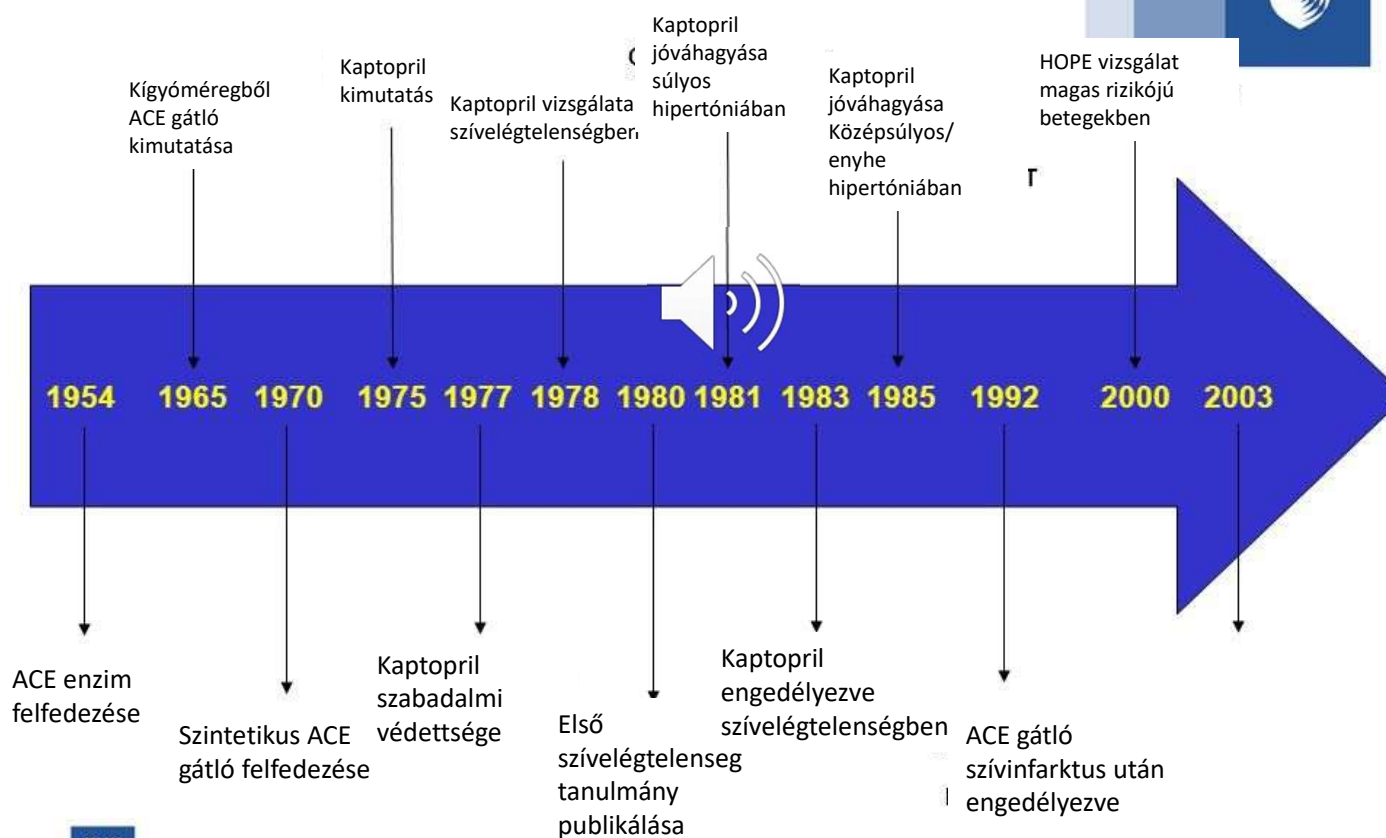


RAS múltja

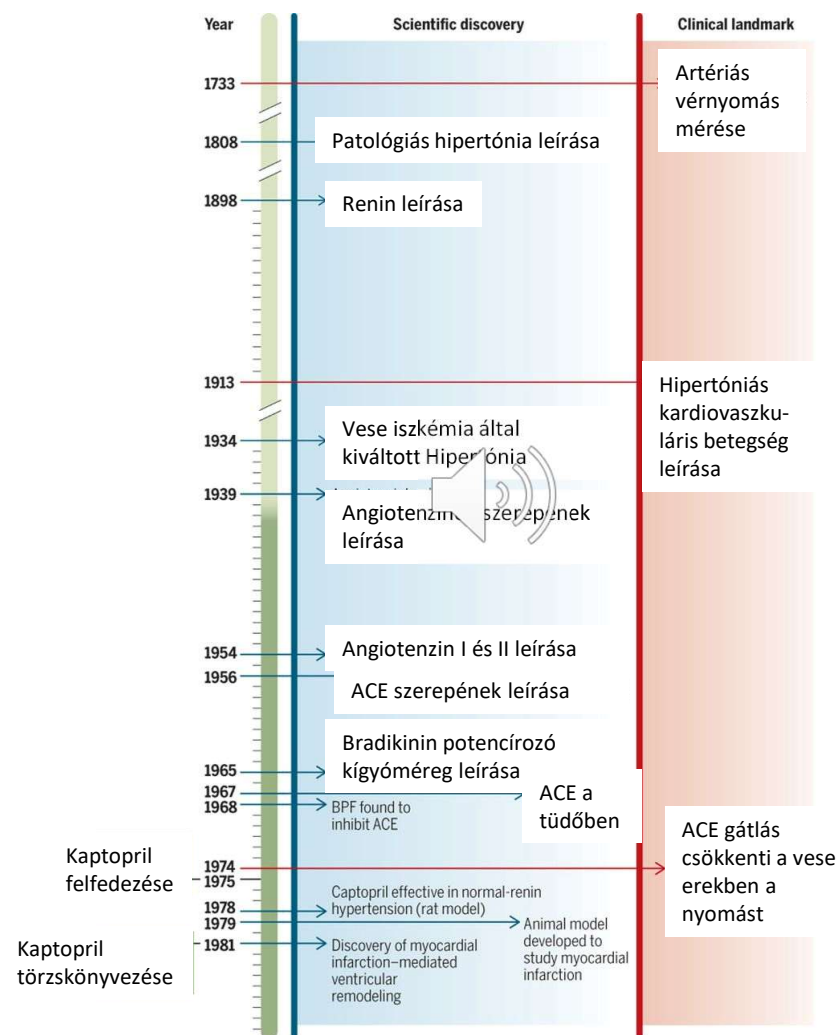


ACE inhibitorok múltja

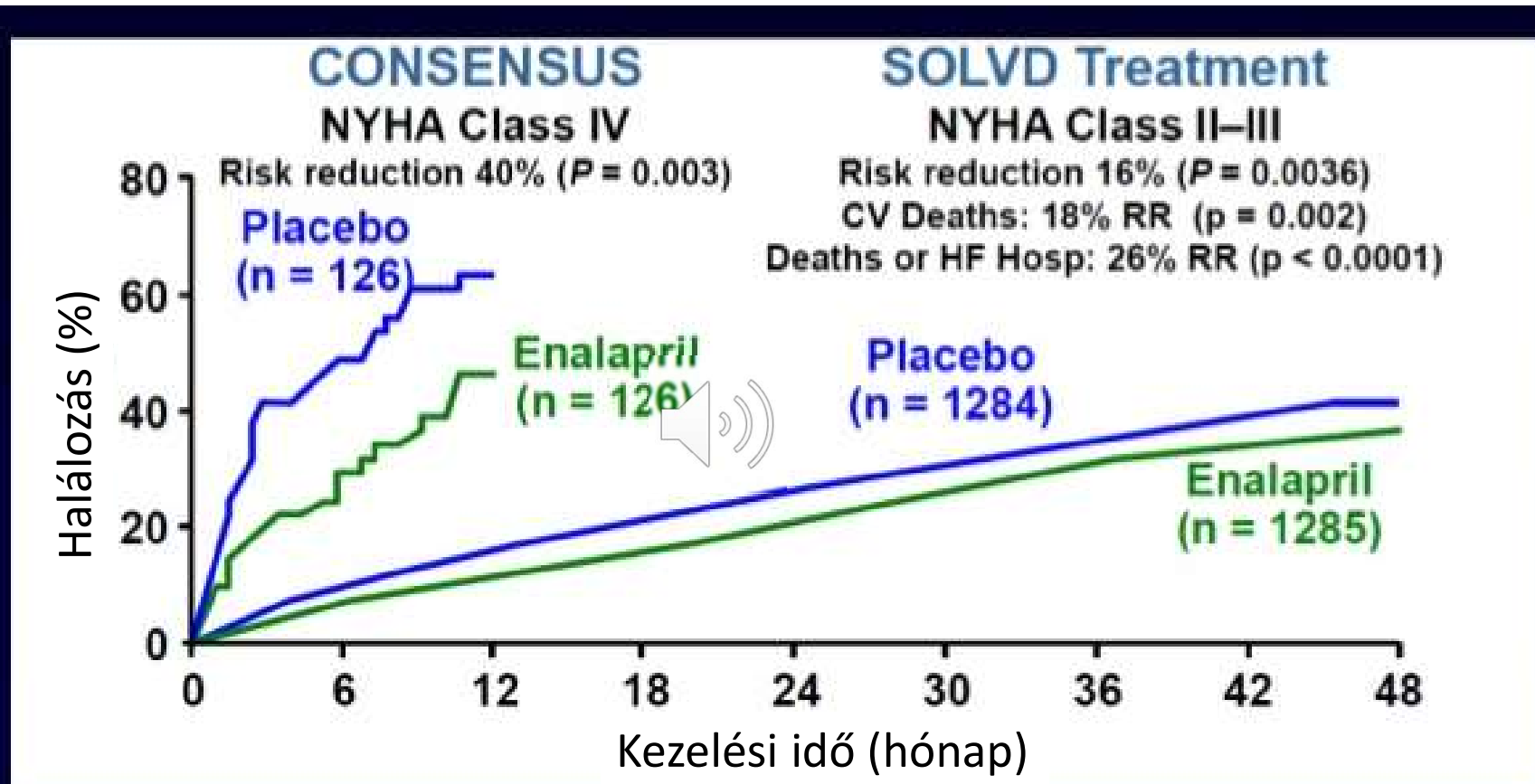
Example: milestones in ACE inhibition



RAS timeline



Klinikai siker: jelentősen javuló mortalitás



Swedberg K et al for the CONSENSUS Trial Study Group. Circulation 1990;82:1730-1736. The SOLVD investigators. N Eng J Med 1991;325:293-302.

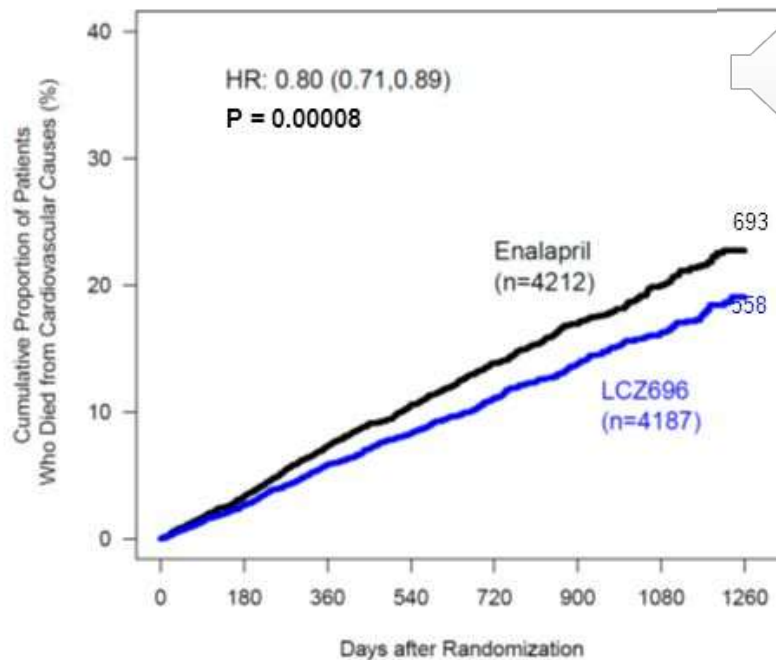
PARADIGM-HF

Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial

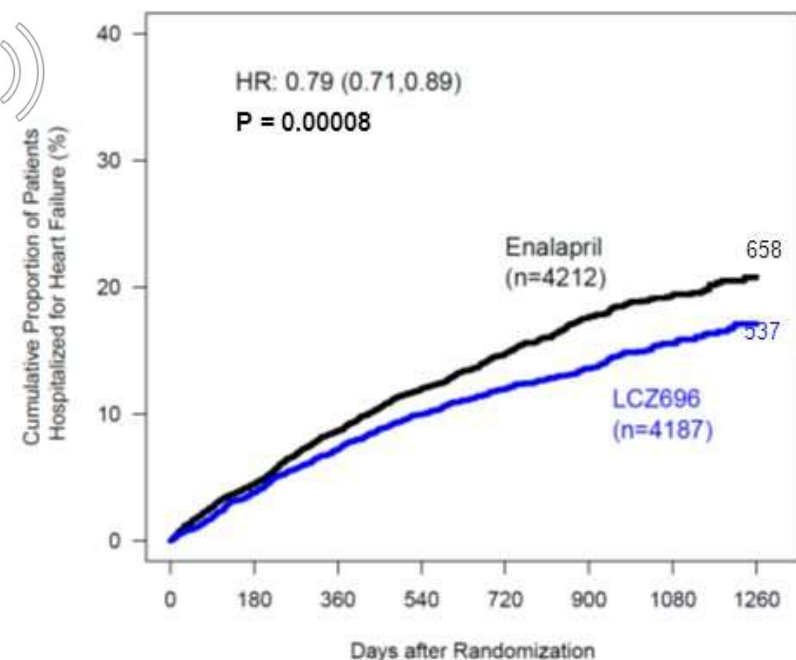
Primary composite outcome

HR: 0.80 (0.73, 0.87) $p = 0.0000004$

Death from CV causes
20% risk reduction

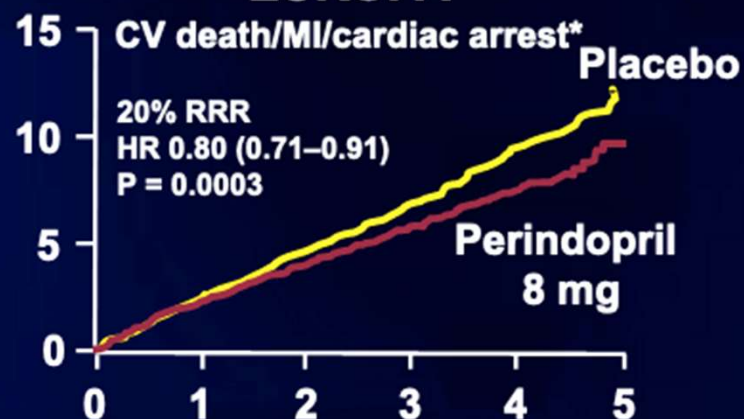


HF hospitalization
21% risk reduction

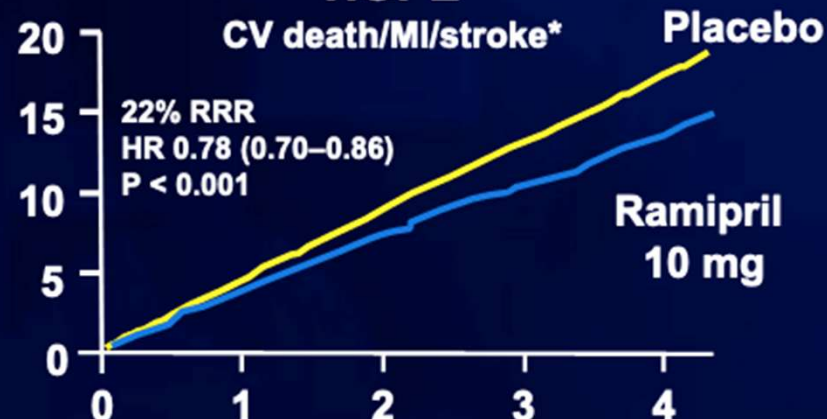


McMurray, Packer et al NEJM 2014

EUROPA

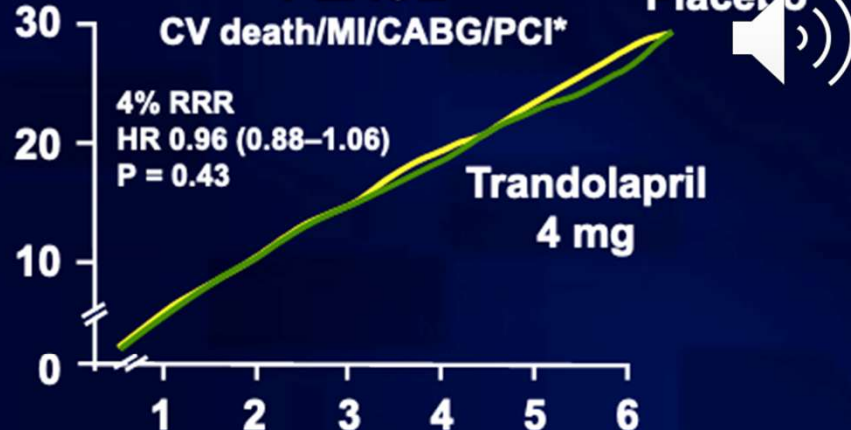


HOPE

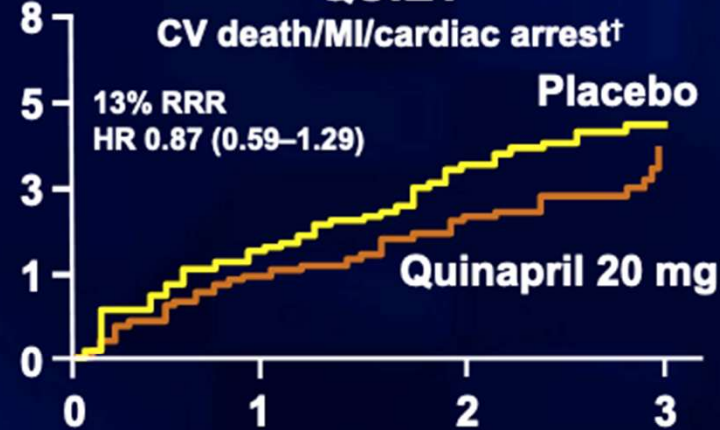


Patients
(%)

PEACE



QUIET



Time (years)

*Primary end point

†Secondary end point

EUROPA Investigators. *Lancet*. 2003; HOPE Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;
PEACE Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2004; Pitt B et al. *Am J Cardiol*. 2001.

Limitáció: mellékhatások

SIDE EFFECTS OF CAPTOPRIL / ACE INHIBITORS

C	Köhögés
A	Akut veseelégtelenség
P	Terhesség
T	Ízérzékelés változása
O	Angioödéma
P	Proteinuria
R	Viszkető pörsenések
I	Magas szérum K+
L	Alacsony vérnyomás



OTHER MEMBERS

Enalapril, Lisinopril, Perindopril,
Ramipril, Fosinopril

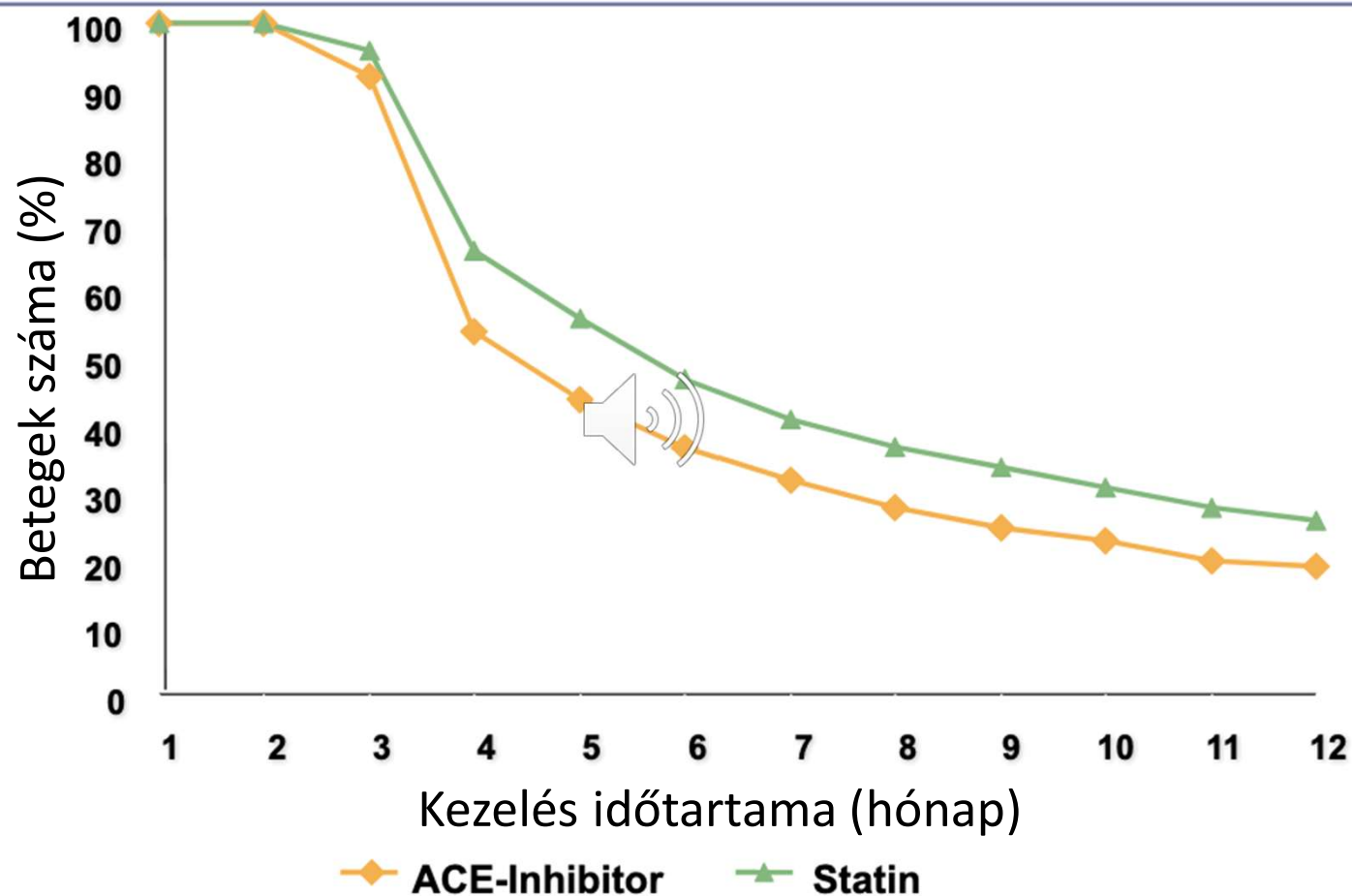
ONLY L & C ARE NOT PRODRUGS



Valós helyzet: adherencia hiánya

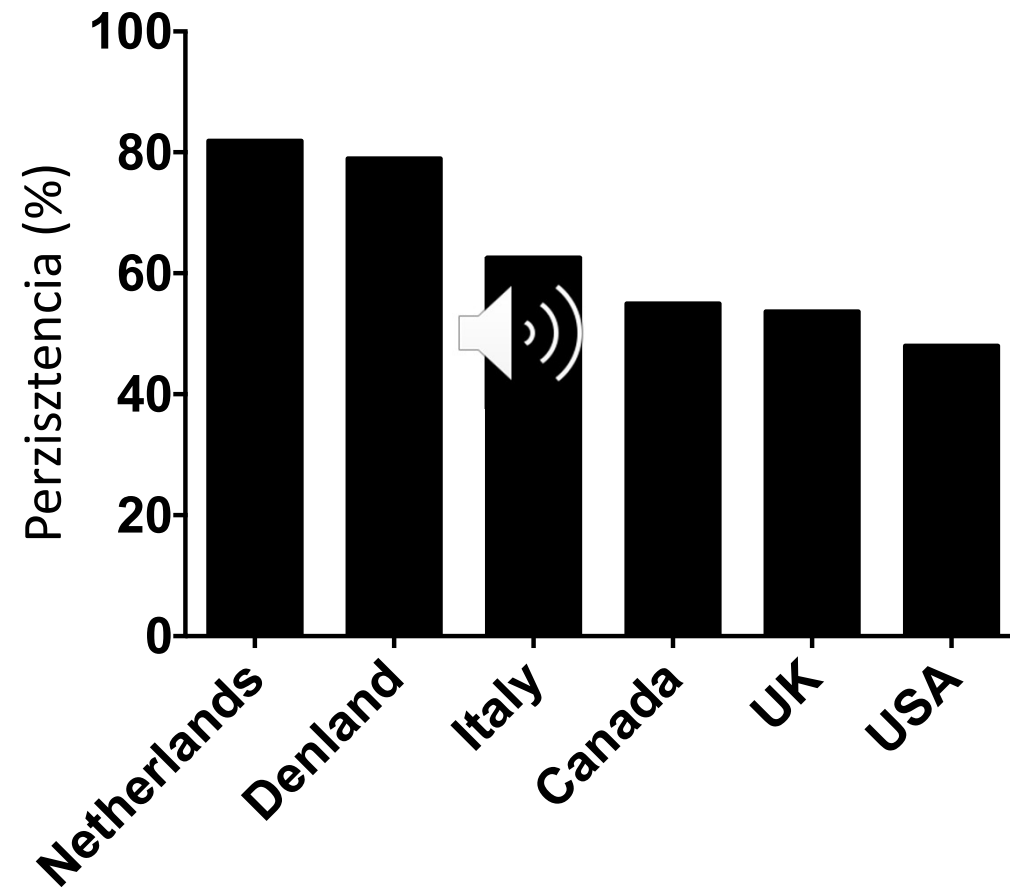


Valós helyzet: adherencia hiánya

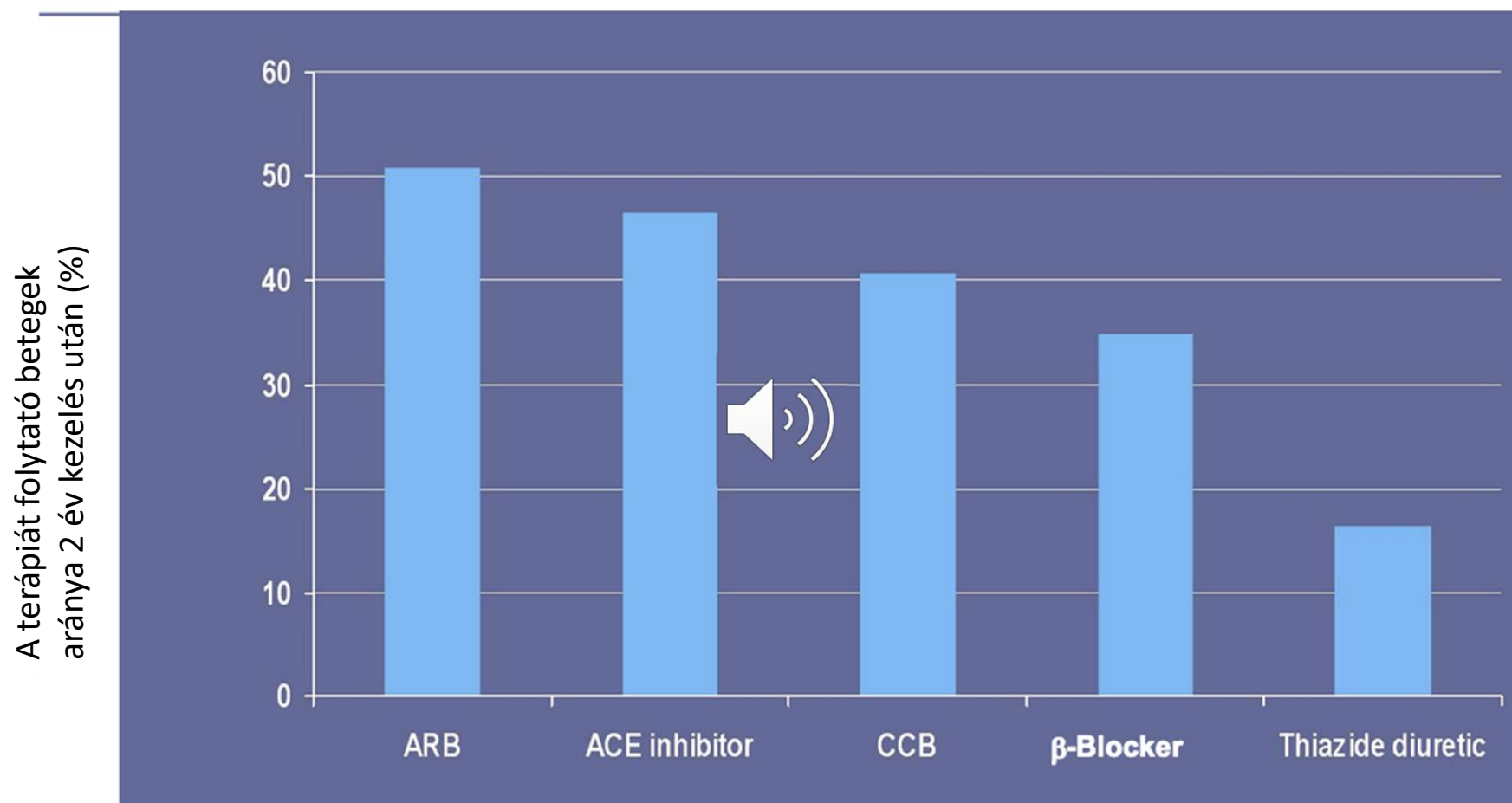


Courtesy: Ockene IS; Source: IMS Health data, 1996.

Perzisztencia az ACE gátlókra, globális helyzet



Perzisztencia a kardiovaszkuláris gyógyszerekre



Retrospective, records-based, cohort study of patients on antihypertensive medication using the Merck-Medco Managed Care LLC Research Convenience Sample database (N=15,175).

Conlin PR et al. *Clin Ther*. 2001;23:1999-2010.

Perszonalizált medicina

Perszonalizált orvoslás, precíziós medicina egy olyan gyógyítási modell, amely a betegeket különböző csoportokba sorolja, majd a klinikai állapot, gyakorlat, beavatkozások a beteg egyéni állapotához szabva kerülnek kialakításra.

Amíg a betegek kezelésének személyre szabása Hippokratészig nyúlik vissza, ez a fogalom az utóbbi években teret nyert. Ennek oka a betegség molekuláris hátterének, a genetikai háttérnek pontosabb megismerése. Ez teret nyit a betegnek egyénileg legmegfelelőbb terápiás eljárások kiválasztásának.

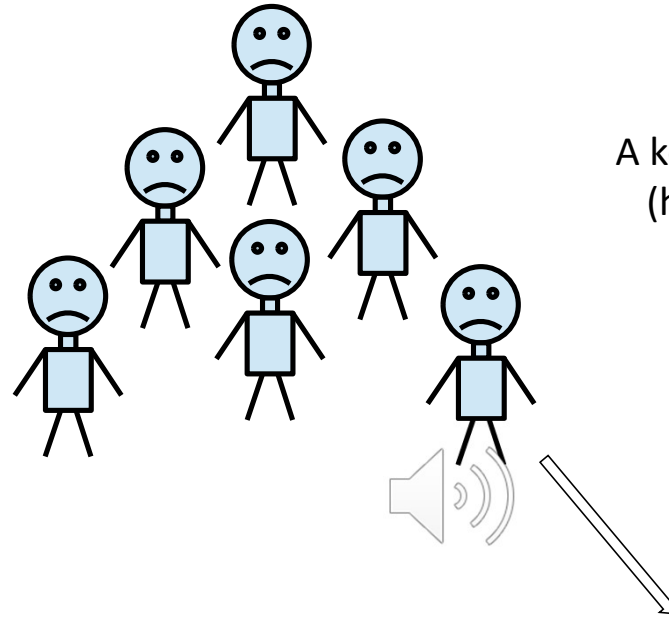


www.wikipedia.org

[A precíziós medicina elsősorban a beteg genetikai hátteréből von le a kezelésre irányuló következtetéseket.](#)

www.cancer.gov

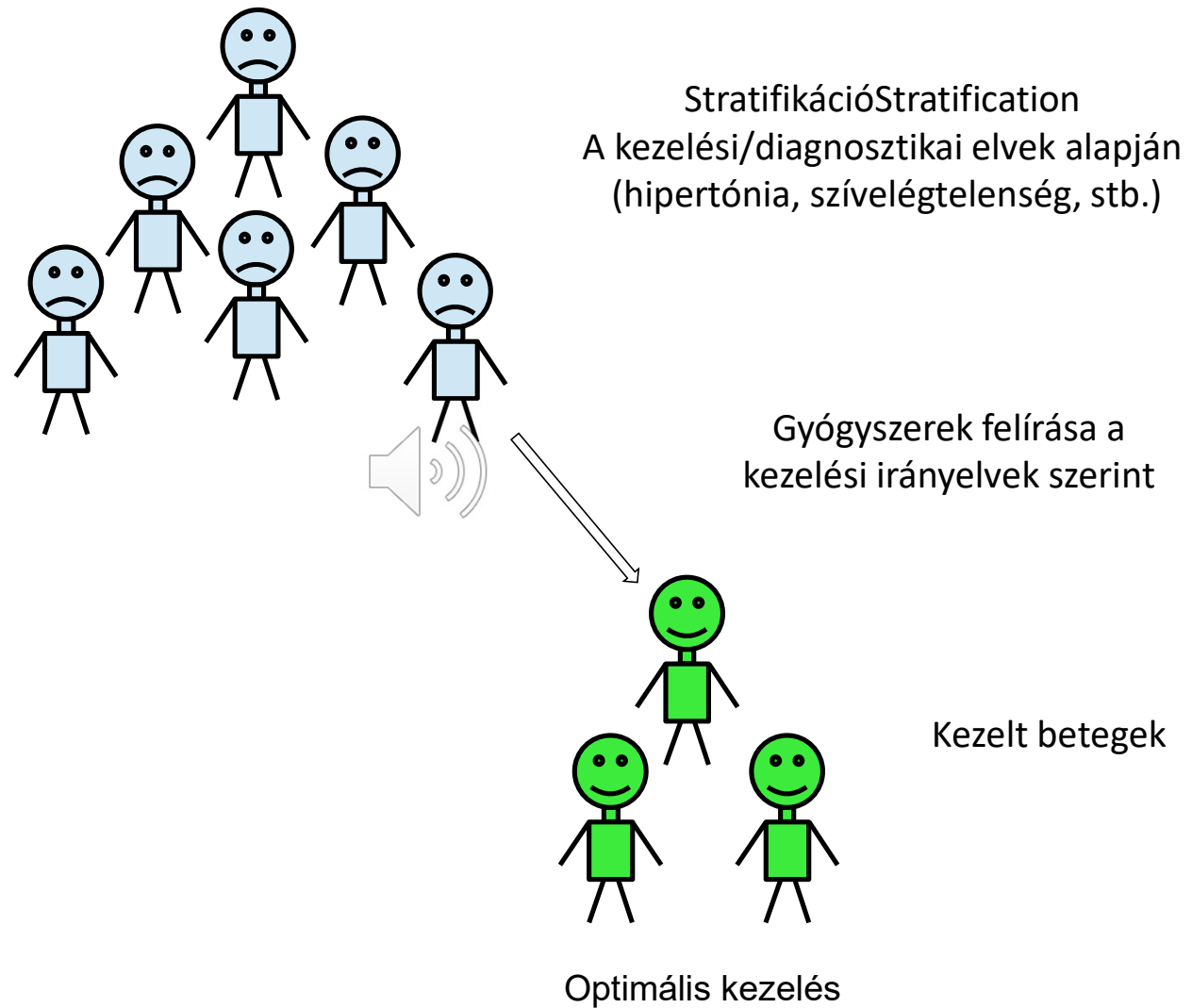
Evidencia alapú orvoslás



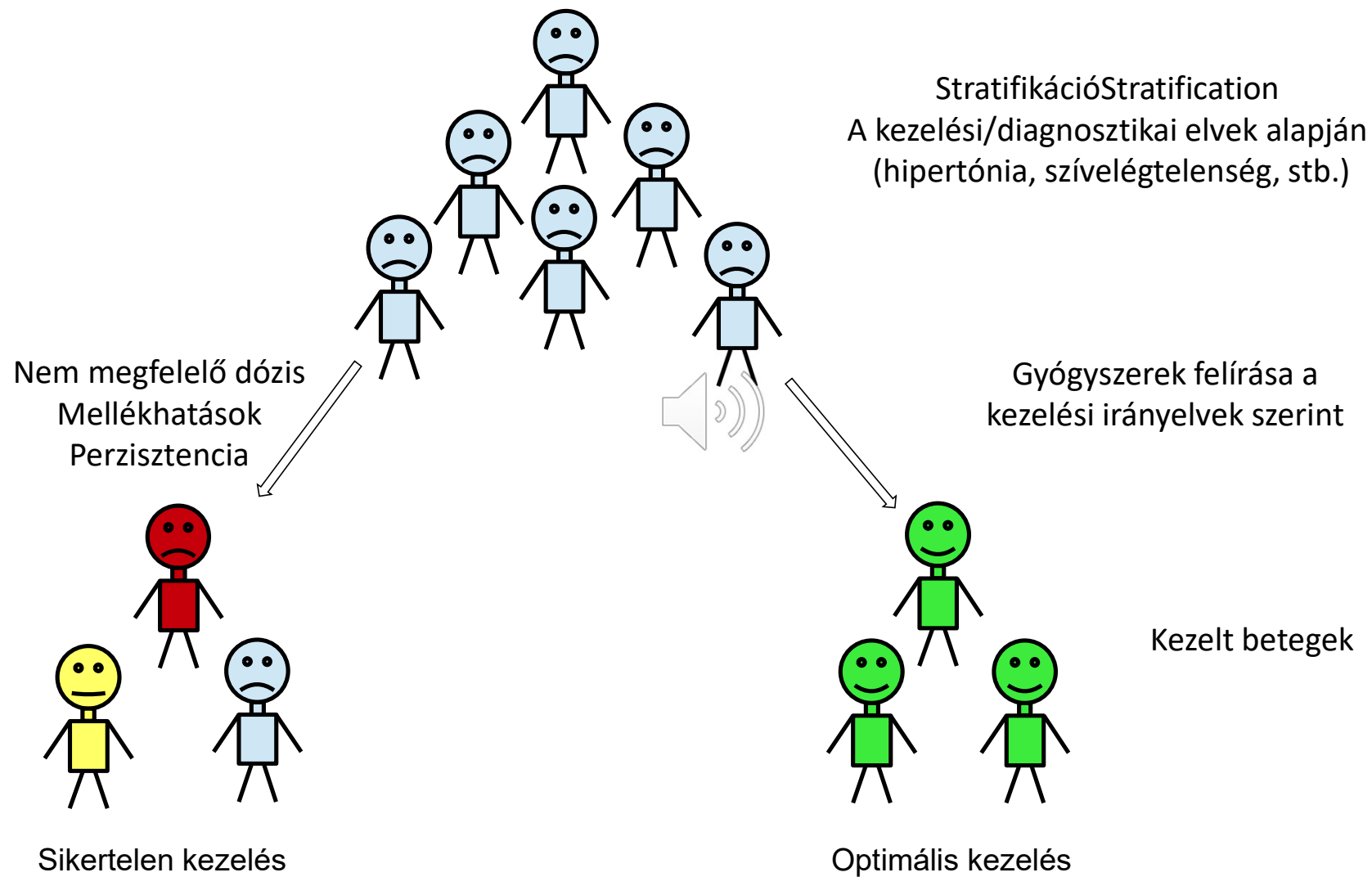
Stratifikáció Stratification
A kezelési/diagnosztikai elvek alapján
(hipertónia, szívelégtelenség, stb.)

Gyógyszerek felírása a
kezelési irányelvek szerint

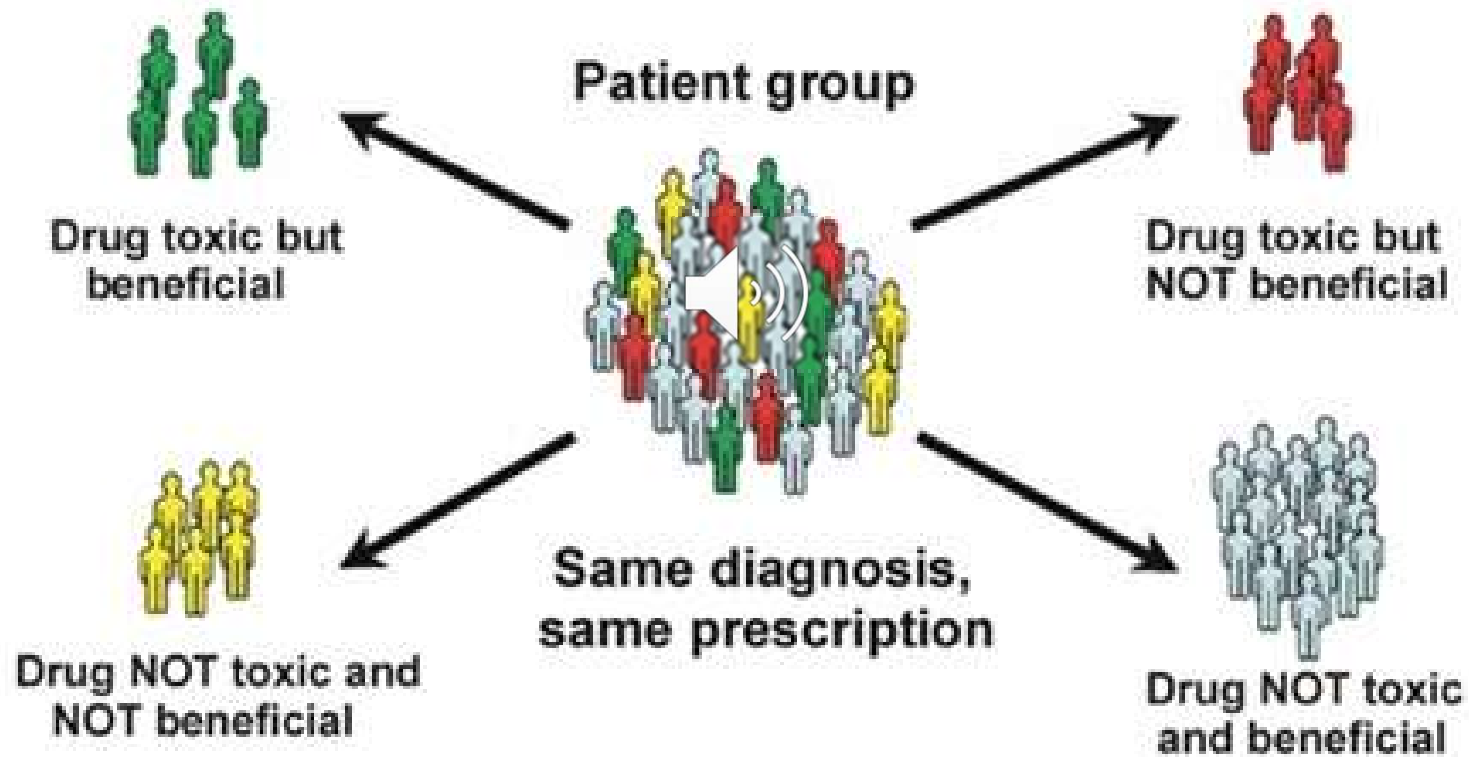
Evidencia alapú orvoslás



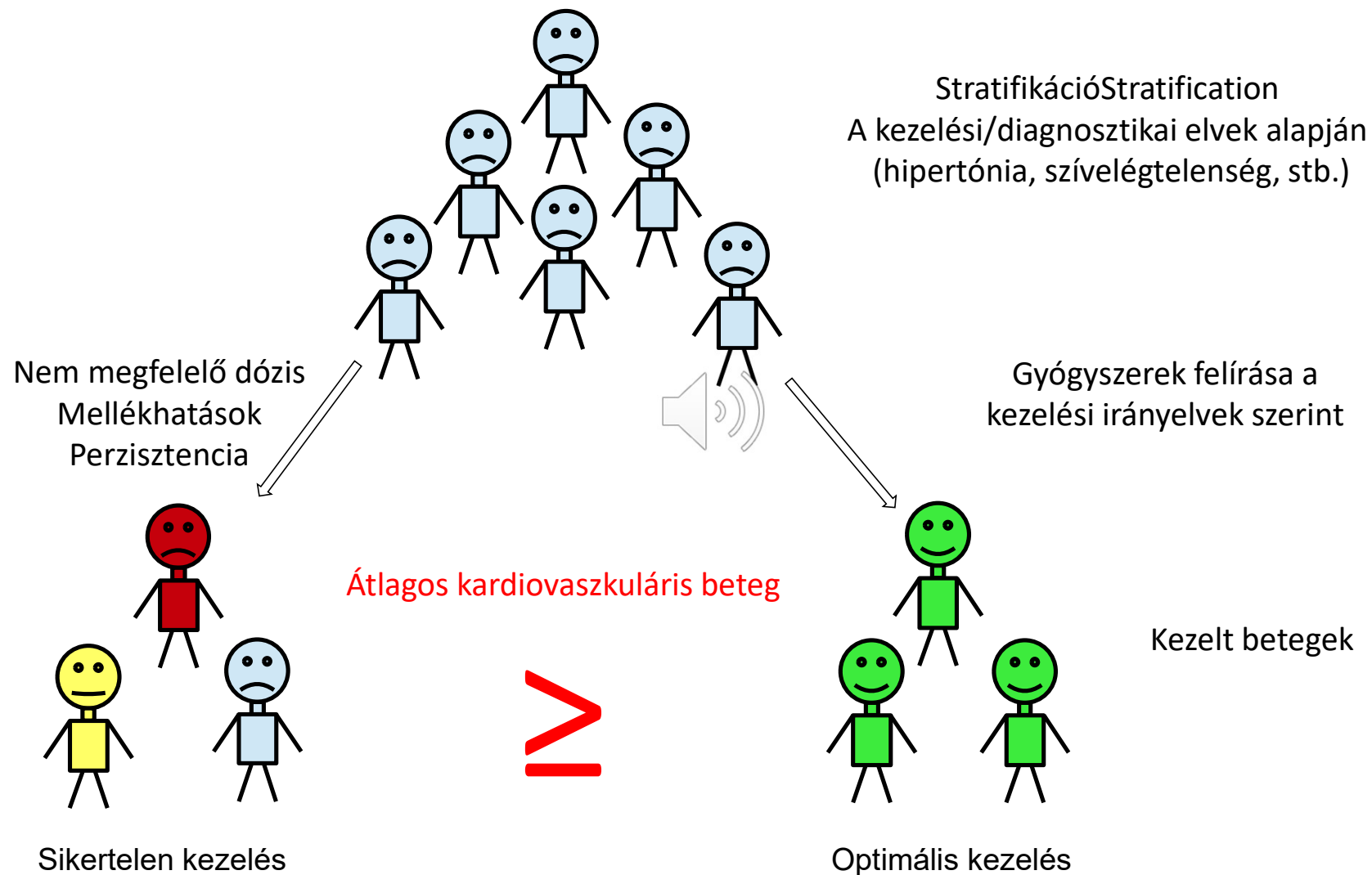
Evidencia alapú orvoslás



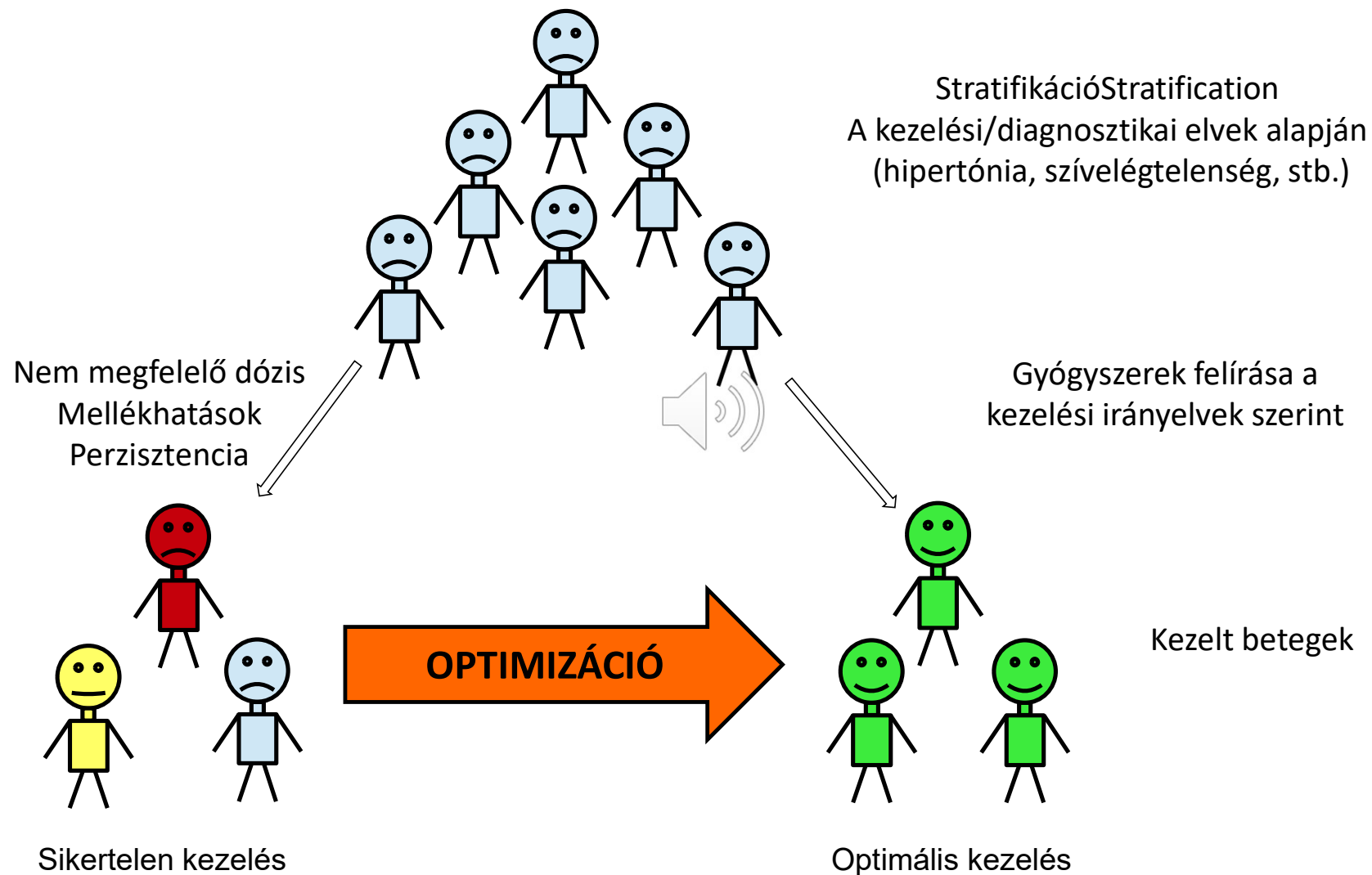
Appropriate dose



Evidencia alapú orvoslás

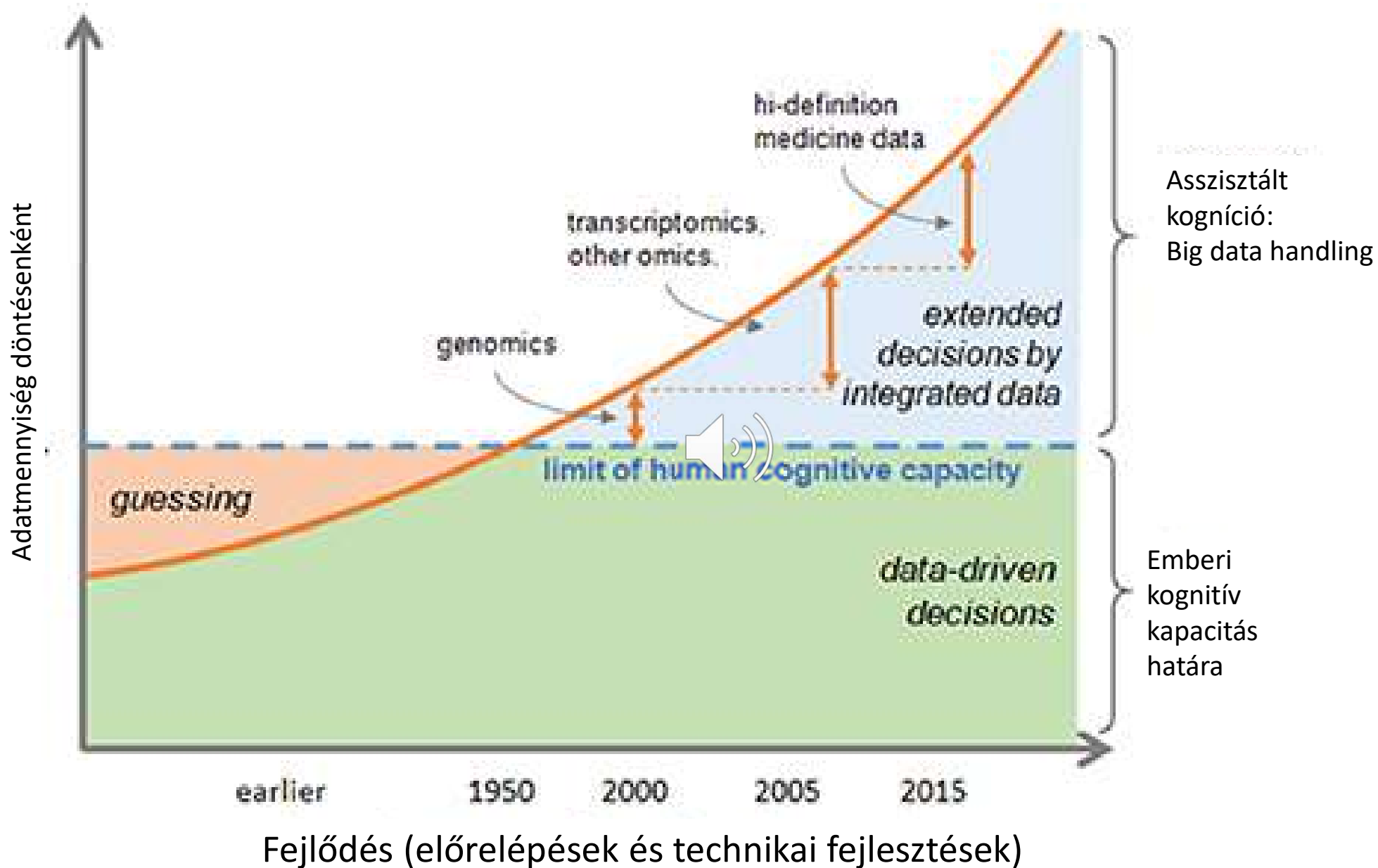


Evidencia alapú orvoslás

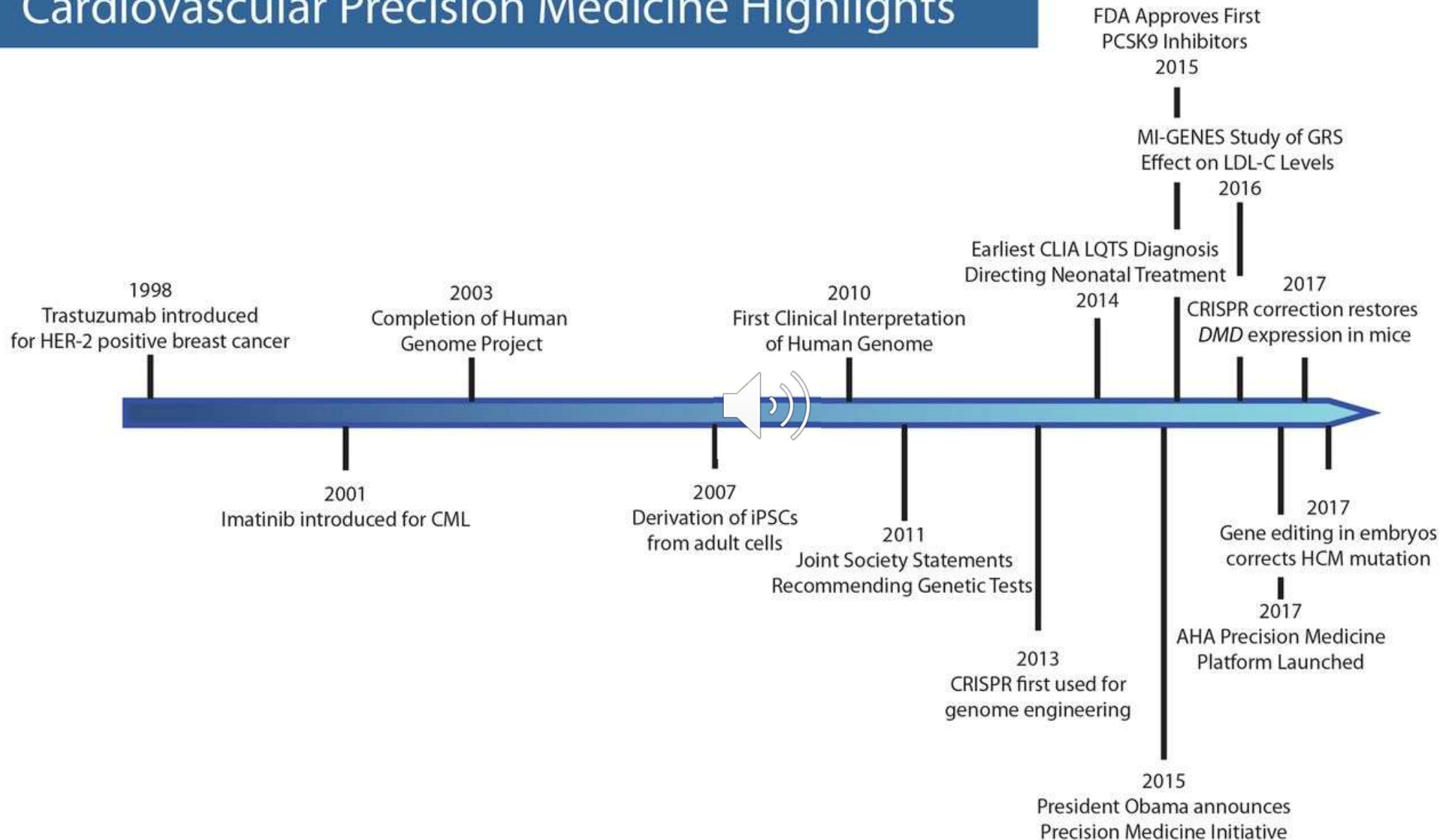


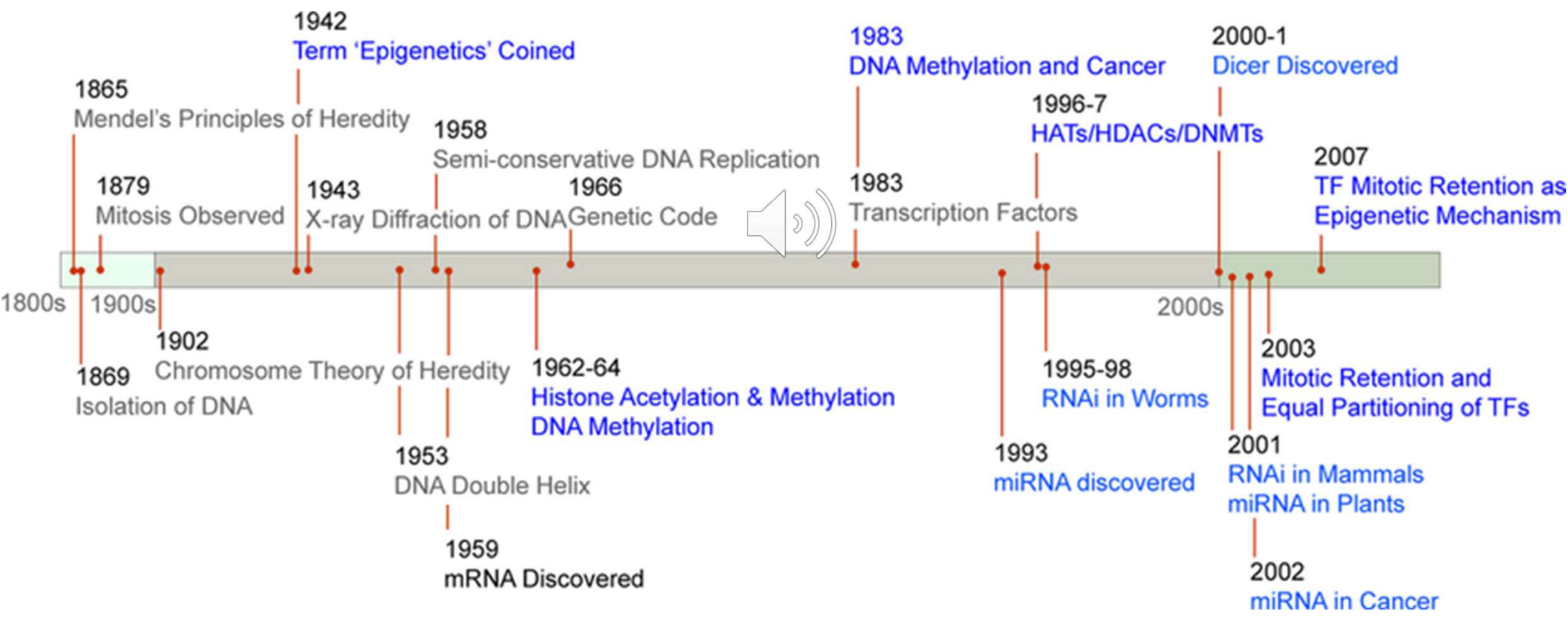
A genomikai megközelítés





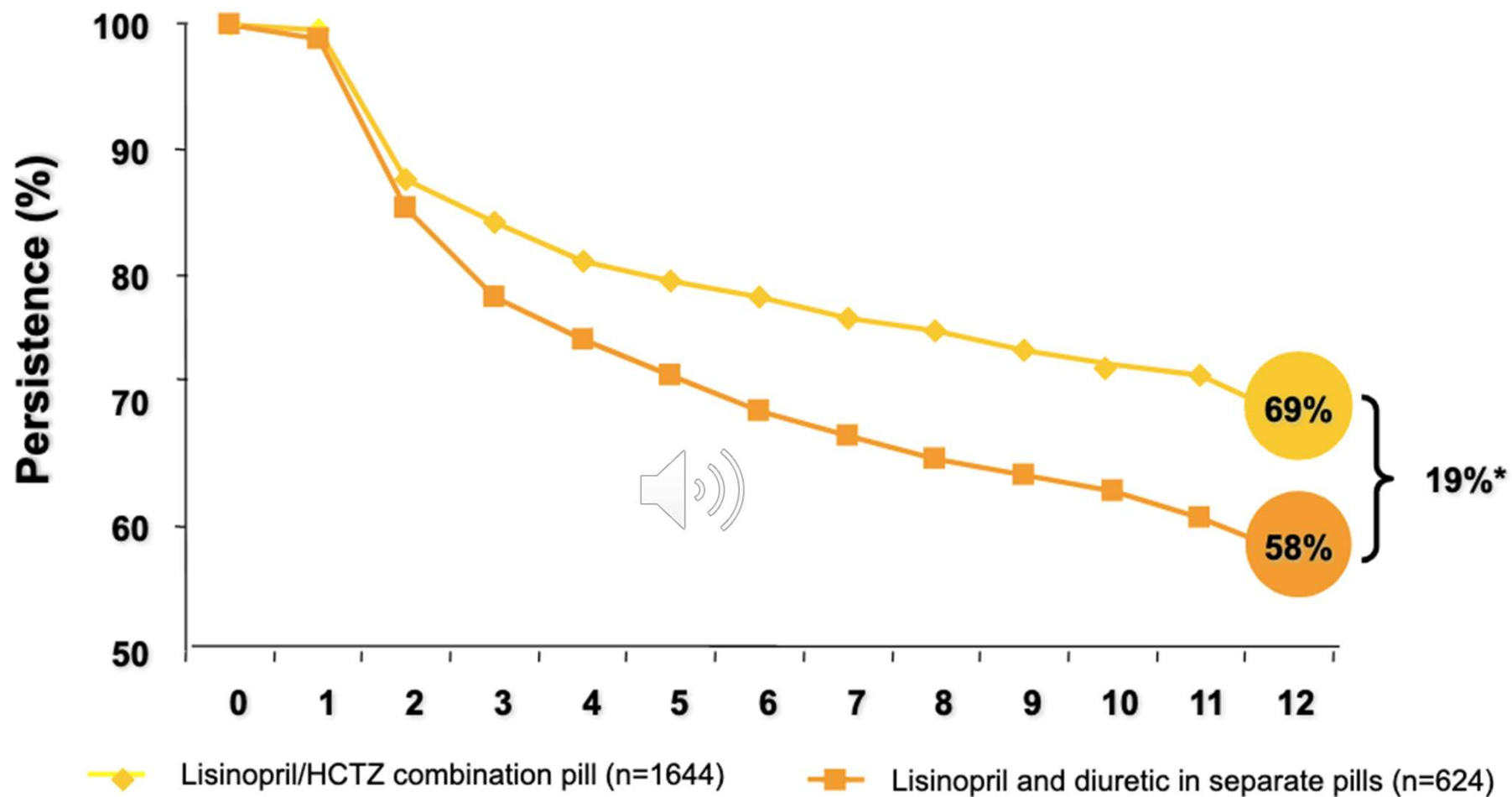
Cardiovascular Precision Medicine Highlights





The combination approach: one pill for all





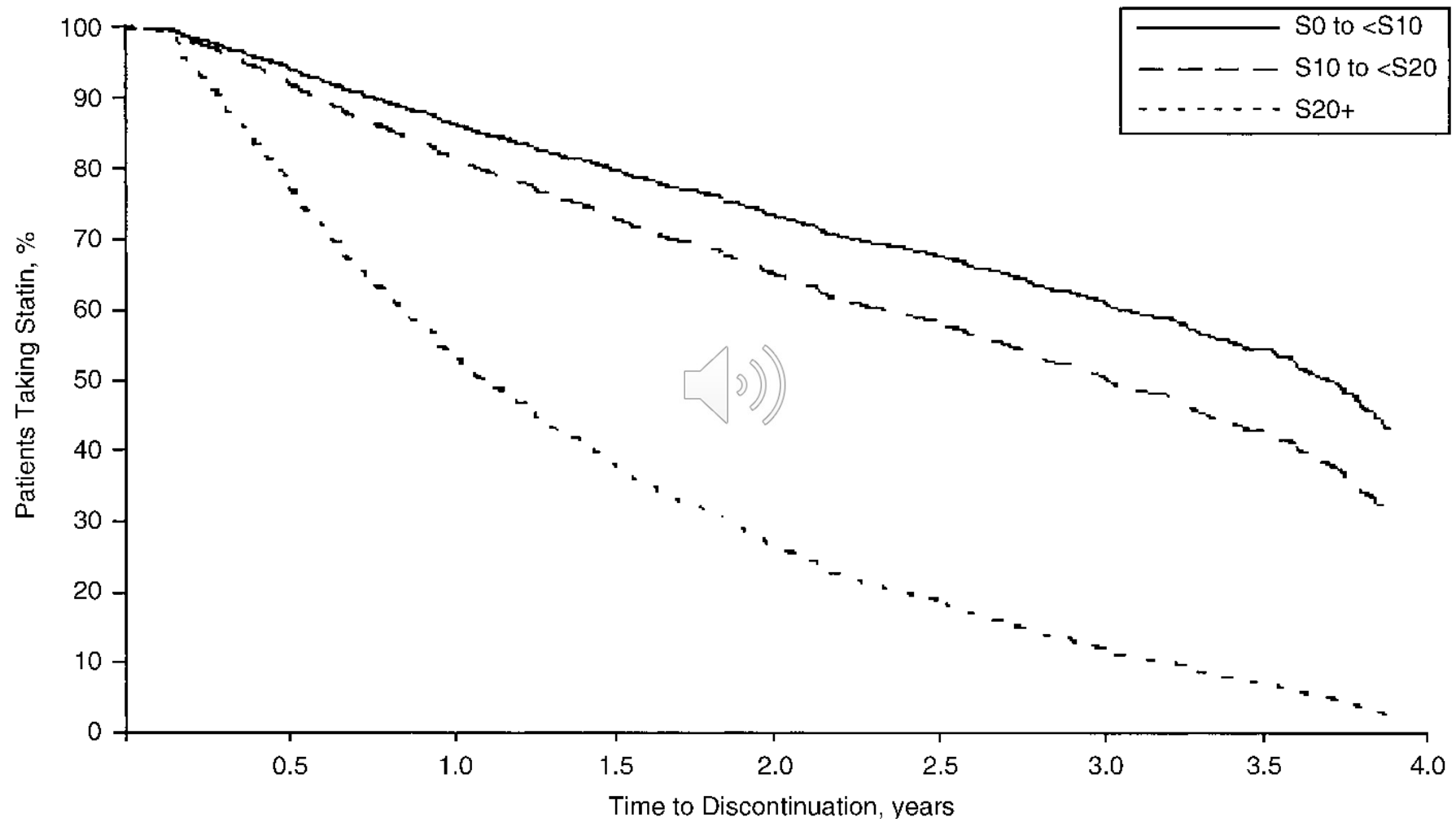
* $P < 0.05$ vs. fixed-dose combination

Dezii C. *Managed Care*. 2000;(Suppl 2):6-10.

The economic approach

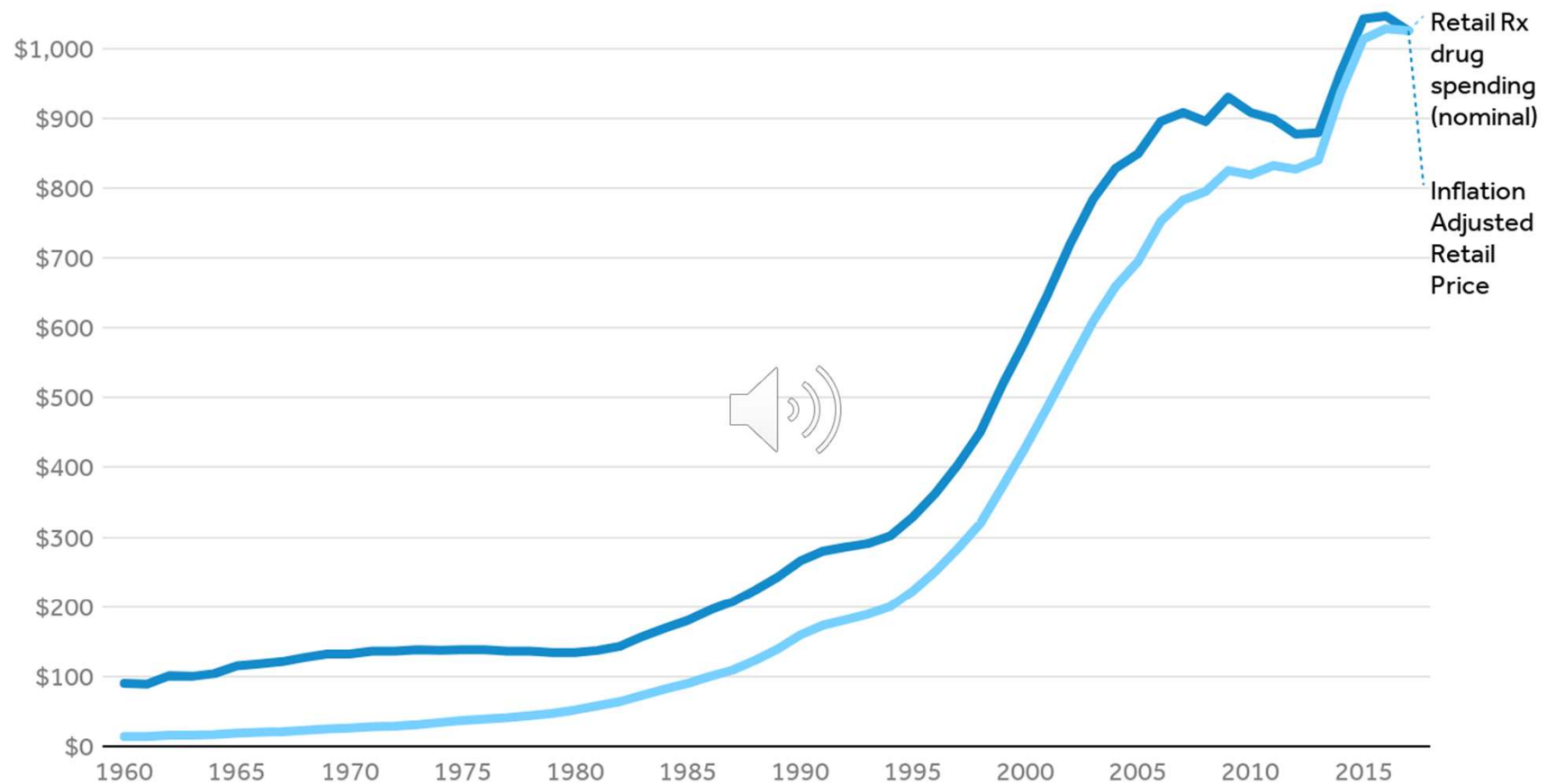


Real world situation: cost of treatment



Bernstein et al., Journal of General Internal Medicine, 19, 638-645.

Nominal and inflation-adjusted per capita spending on retail prescription drugs, 1960-2017

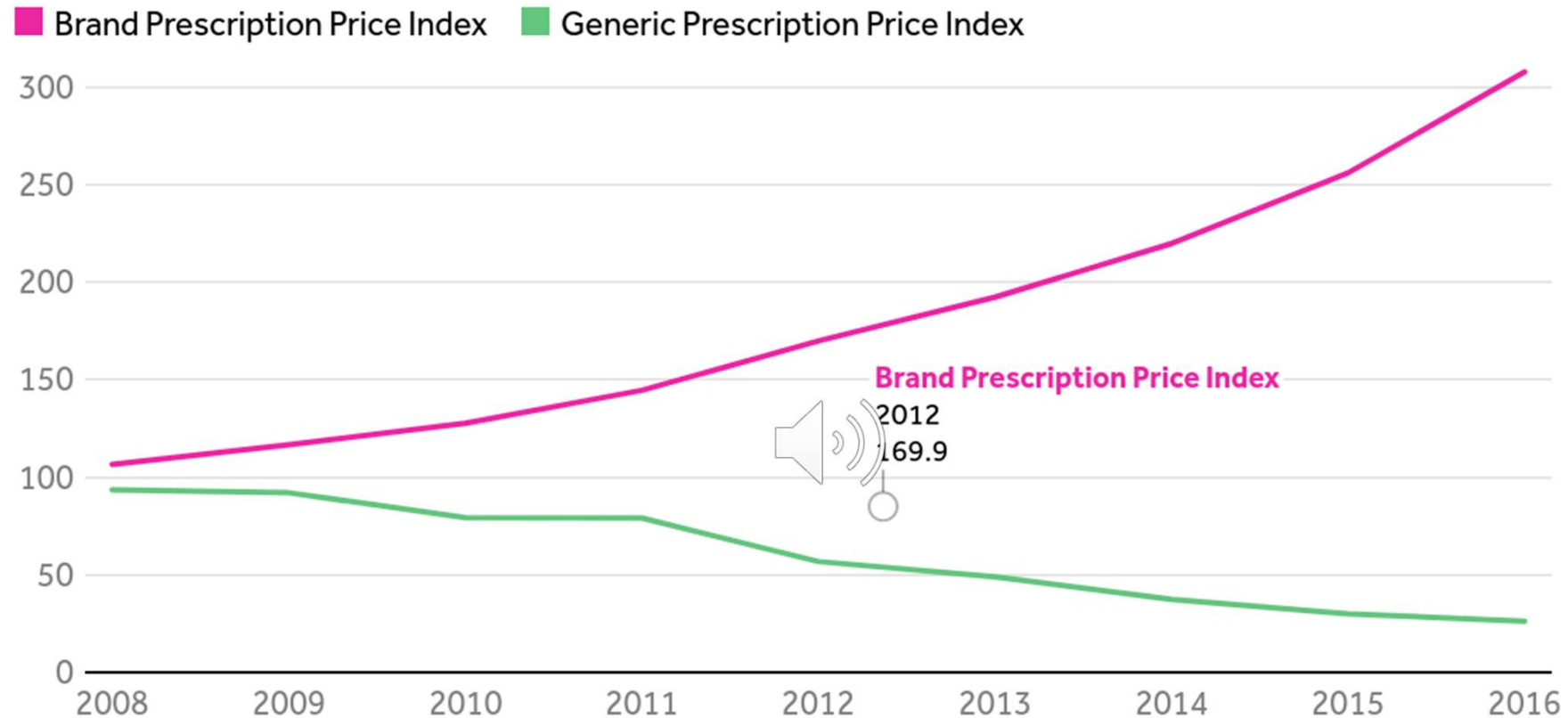


Source: [Kaiser Family Foundation Analysis of National Health Expenditures Account](#)
• [Get the data](#) • [PNG](#)

Peterson-Kaiser

Health System Tracker

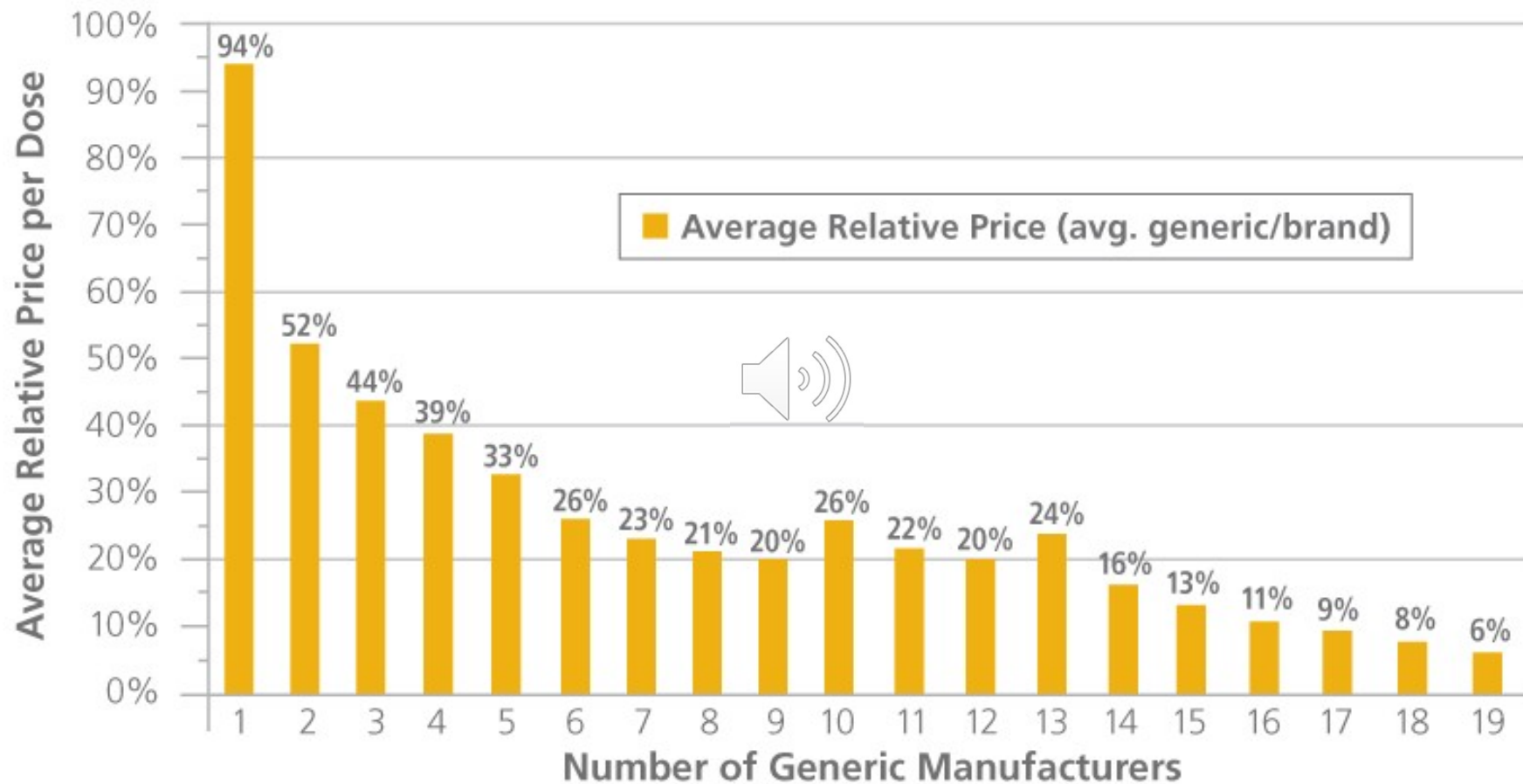
Express Scripts Prescription Price Index, 2008 - 2016



Source: Express Scripts Prescription Price Index • [Get the data](#) •
PNG

Peterson-Kaiser
Health System Tracker

Generic Competition and Drug Prices



Source: FDA analysis of retail sales data from IMS Health, IMS National Sales Perspective (TM), 1999-2004, extracted February 2005

FDA. Generic Competition and Drug Prices 03/01/2010. Accessed at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm129385.htm> on 12.02.2014.

The biomarker approach

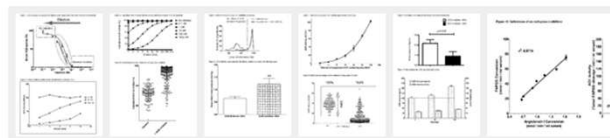


Dilution based inhibition assay

Abstract

The present invention provides for a process to assess the level of reversible inhibition of an enzyme by an inhibitor, in particular in the field of assessment the effectiveness of a medical treatment. In a particularly preferred embodiment the effectiveness of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor (ACEi) therapy is disclosed. The invention also relates to uses of enzyme substrates and kits for the assessment of inhibition level as well as an apparatus designed for use in a process of the present invention.

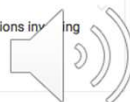
Images (8)



Classifications

C12Q1/37 Measuring or testing processes involving enzymes, nucleic acids or microorganisms; Compositions therefor; Processes of preparing such compositions involving hydrolase involving peptidase or proteinase

[View 1 more classifications](#)



EP2664920A1

European Patent Office

[Download PDF](#) [Find Prior Art](#) [Similar](#)**Other languages:** [German](#), [French](#)**Inventor:** [Attila Dr. Tóth](#), [Miklós Dr. Fagyas](#), [Zoltán Prof. Dr. Papp](#), [István Prof. Dr. Édes](#)**Current Assignee:** [Debreceni Egyetem \(Debrecen University\)](#)

Worldwide applications

2012 · [HU](#) 2013 · [EP](#)

Application EP13168263.5A events

2012-05-18 · [Priority to HU1200299A](#)2013-05-17 · [Application filed by Debreceni Egyetem \(Debrecen University\)](#)2013-11-20 · [Publication of EP2664920A1](#)2019-04-01 · [Application status is Pending](#)**Info:** [Patent citations \(8\)](#), [Non-patent citations \(63\)](#), [Legal events](#), [Similar documents](#), [Priority and Related Applications](#)**External links:** [Espacenet](#), [EPO GPI](#), [EP Register](#), [Global Dossier](#), [Discuss](#)

Description

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention provides for a process to assess the level of reversible inhibition of an enzyme by an inhibitor, in particular in the field of assessment the effectiveness of a medical treatment. In a particularly preferred embodiment the effectiveness of an anti-hypertensive reversible enzyme inhibitor drug was tested. In particular the method was tested in angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor (ACEi) therapy. The invention also relates to uses of enzyme substrates and kits for the assessment of inhibition level as well as an apparatus designed for use in a process of the present invention.

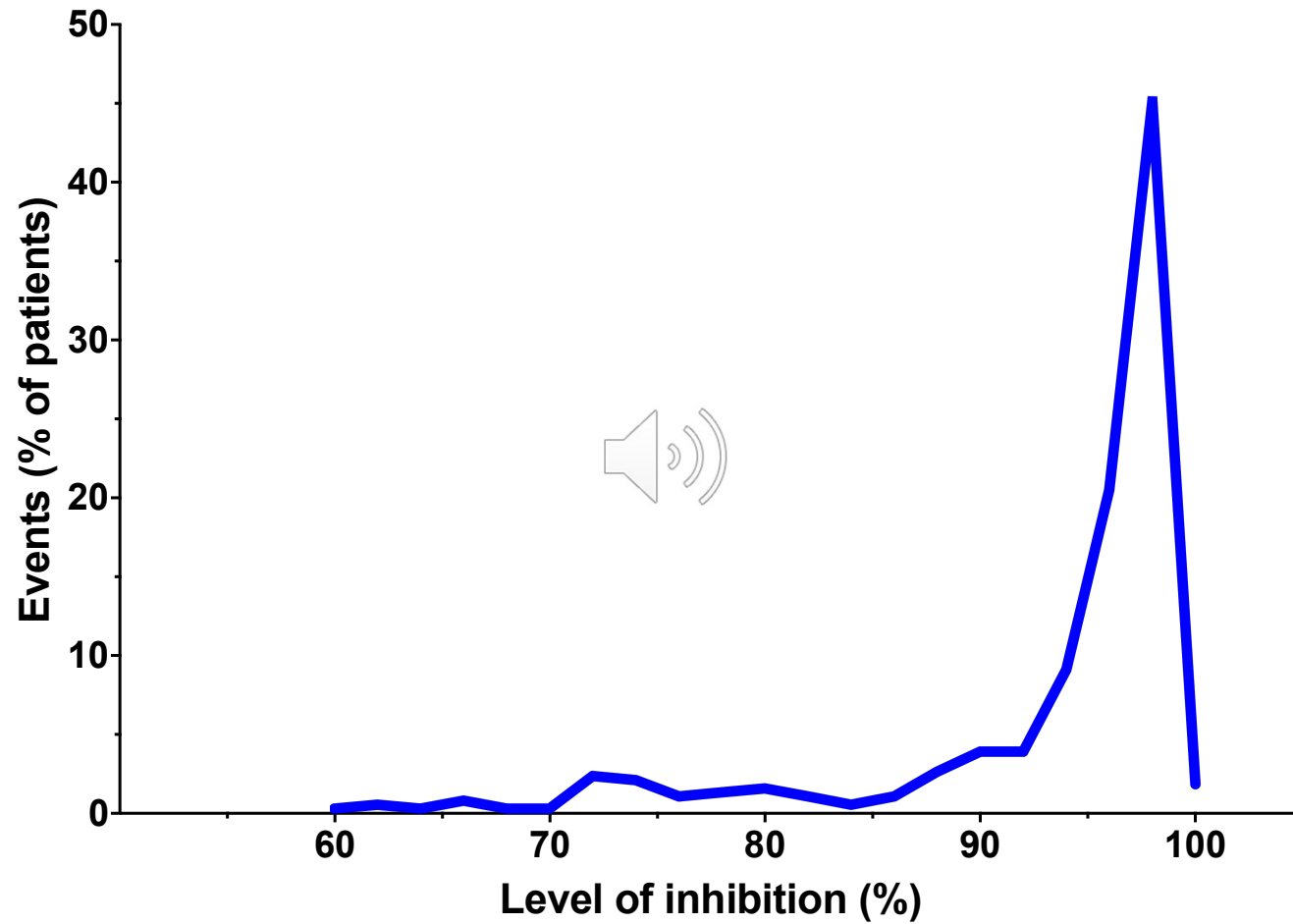
BACKGROUND ART

[0002] The problem to assess efficiency or efficacy of enzyme inhibitor therapies obviously has been raised in the art. In these methods first of all a specific condition of the experiment is set, wherein typically enzyme activity of the patient treated is compared to the "normal" activity level of a healthy control group or a control group wherein the therapy is effective. However, this traditional method raises several issues. For example, a control group of subjects may be required, whereas said subjects necessarily have different pathophysiological properties (i.e. do not suffer in the same

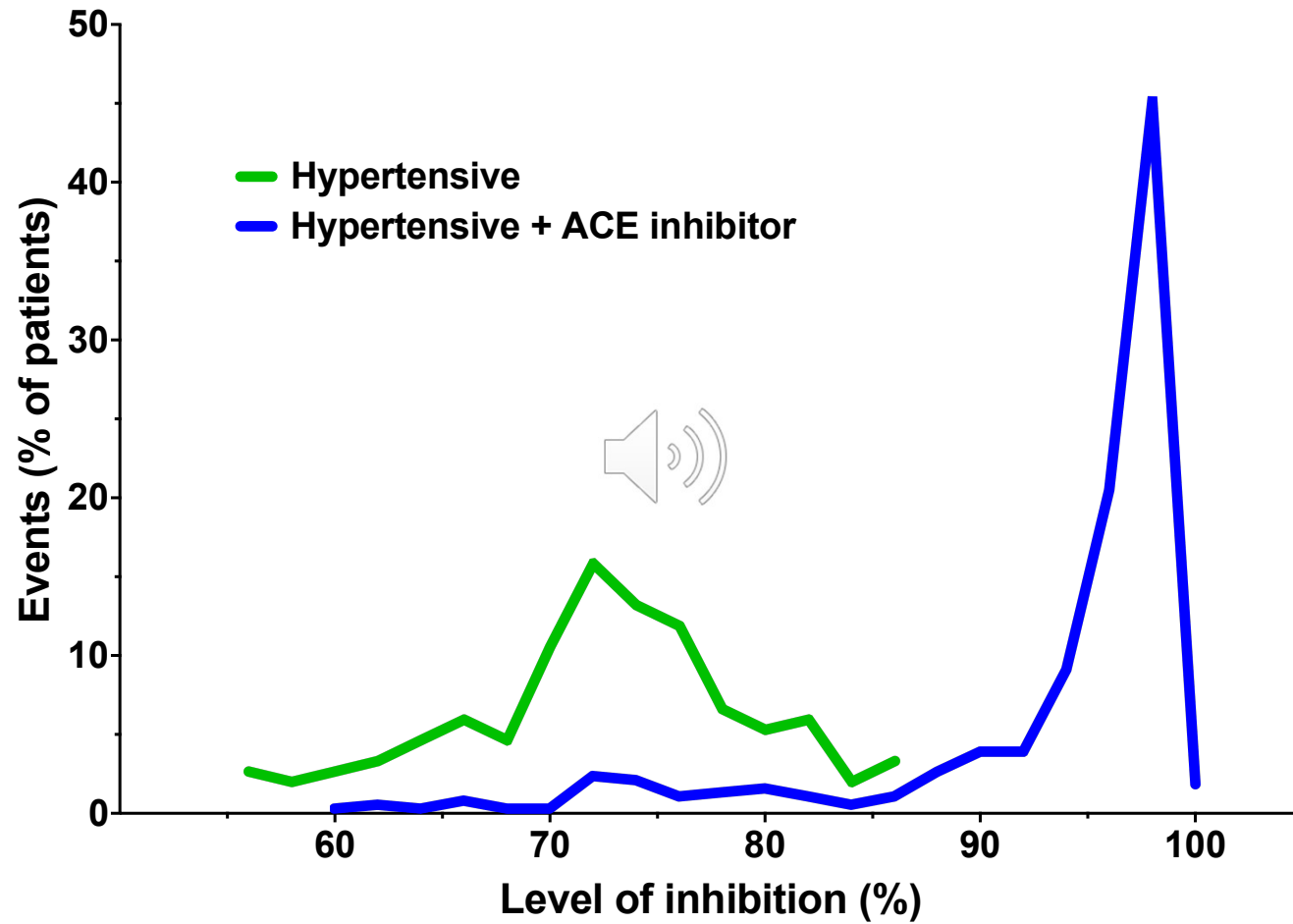
Claims (15)

1. A process to assess the effectiveness of a medical treatment by an enzyme inhibitor by assessment of the level of reversible inhibition of the enzyme by the inhibitor, which process comprises:
 - (a) obtaining at least one initial sample;
 - (b) taking at least two aliquots from said at least one initial sample;
 - (c) preparing reaction samples containing the aliquots and if desired further constituents to dilute said aliquots by different dilution factors thereby obtaining different ratios of the active and inhibited forms of said enzyme in said reaction samples, provided that said inhibitor is present;
 - (d) measuring the activity of said enzyme in said reaction samples to obtain measured activity values;
 - (e) multiplying the measured activity values by the respective dilution factors to obtain calculated enzyme activity values.
 - (f) assessing the level of reversible inhibition of said at least one

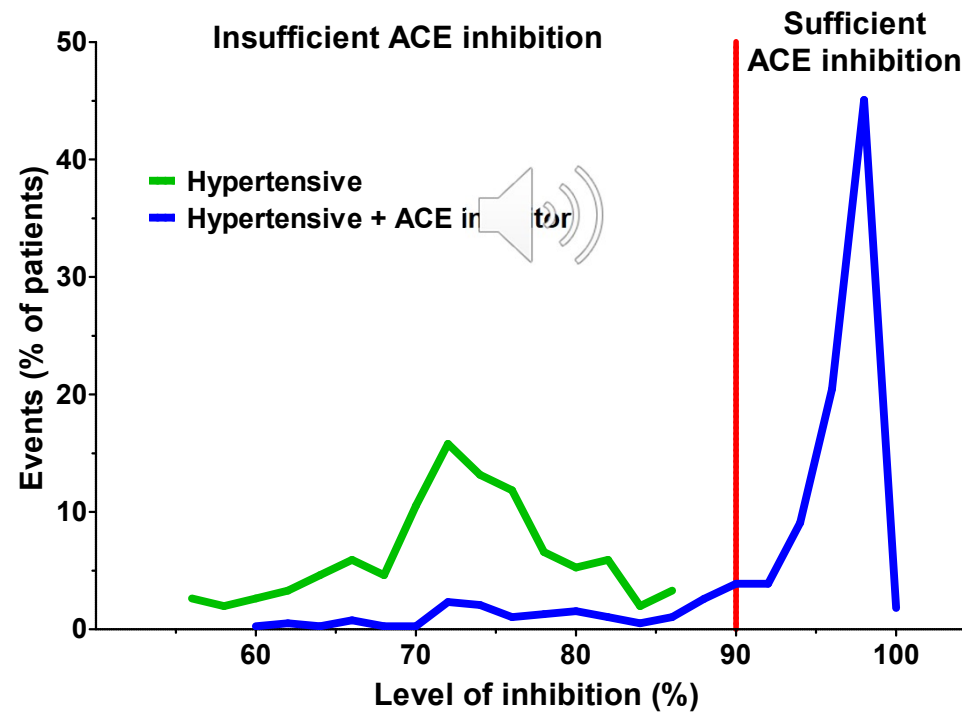
Biochemical effectiveness of ACE inhibition



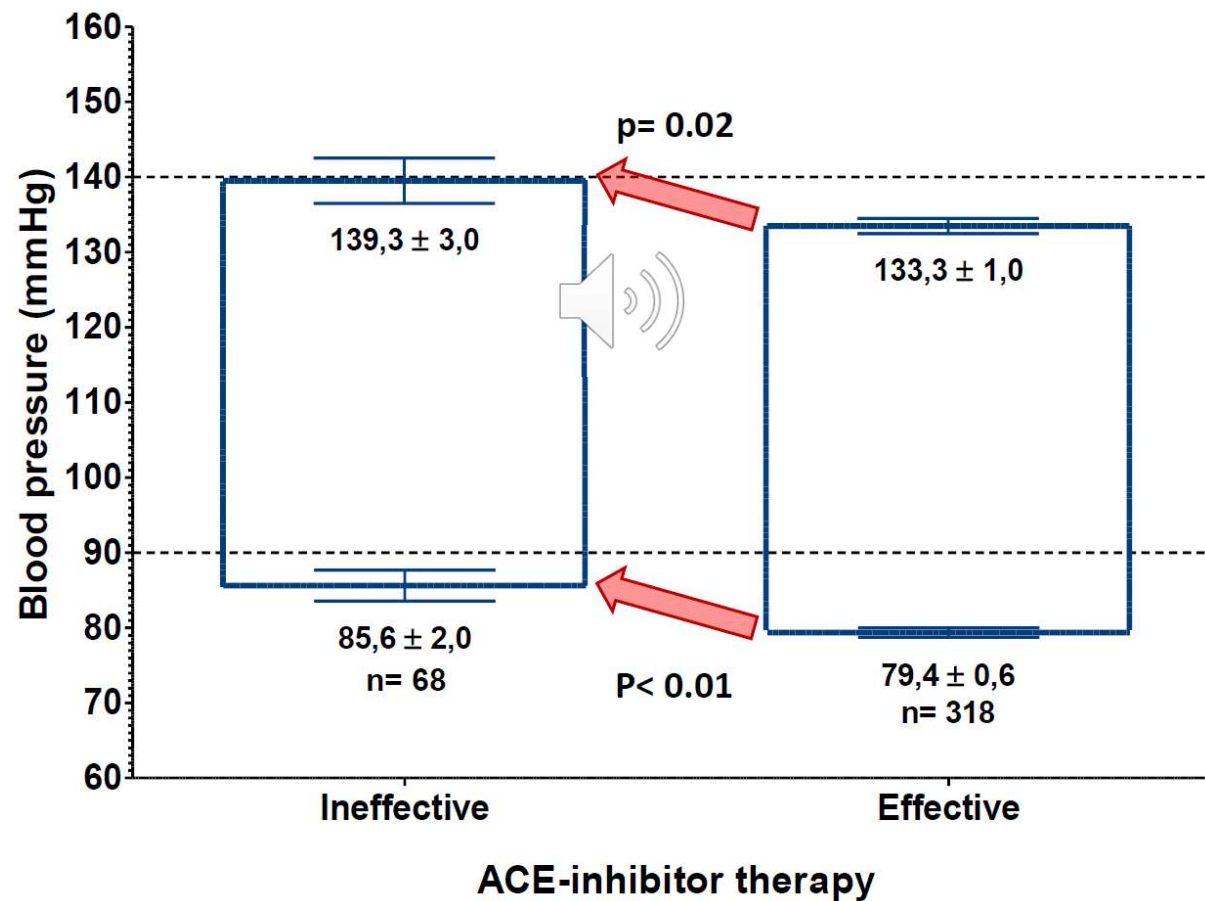
Endogenous ACE inhibition



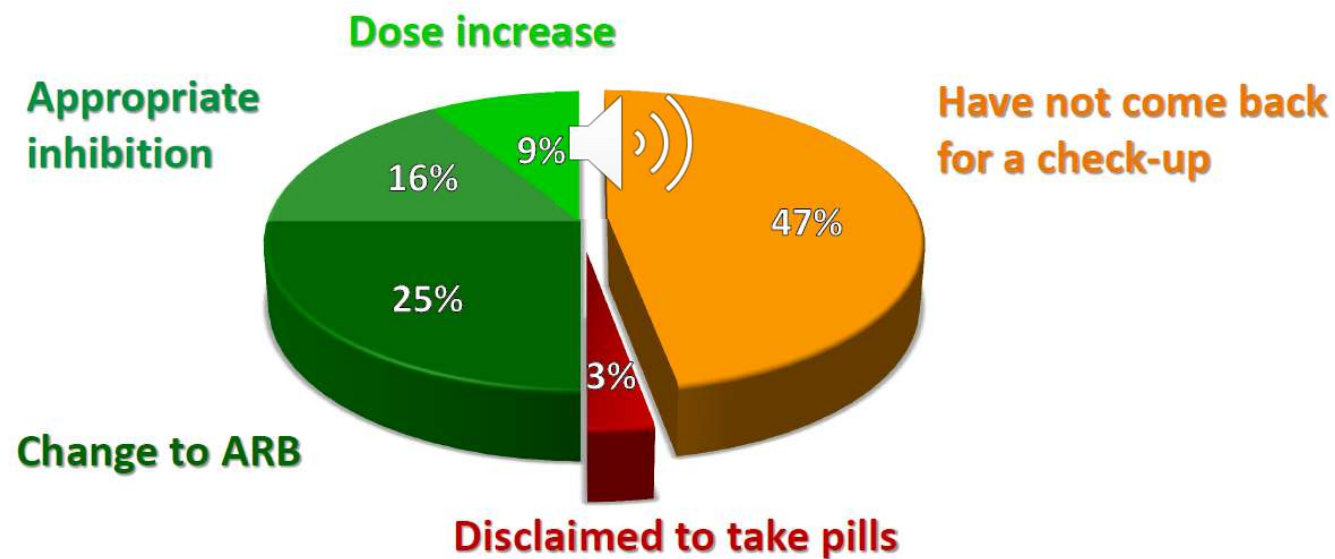
Optimize the effectiveness of ACE inhibition



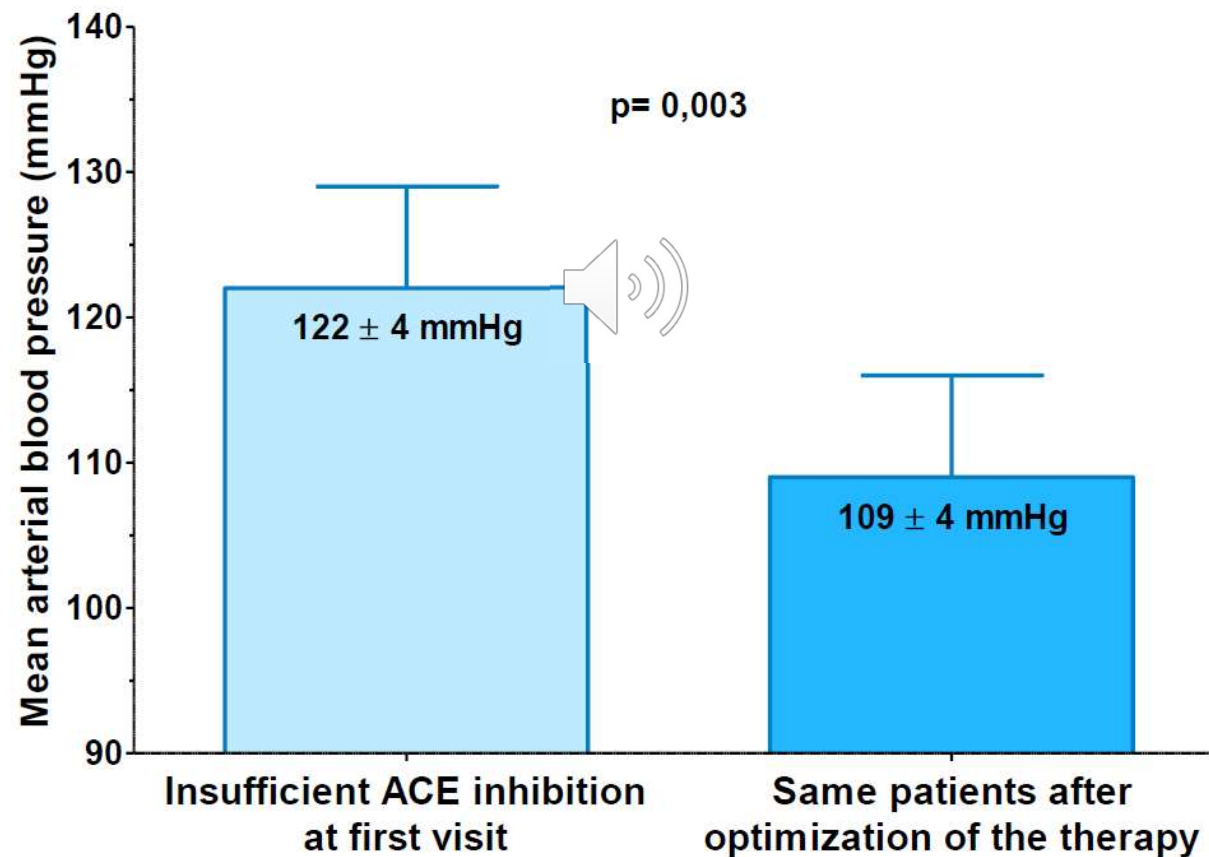
Optimize the effectiveness of ACE inhibition



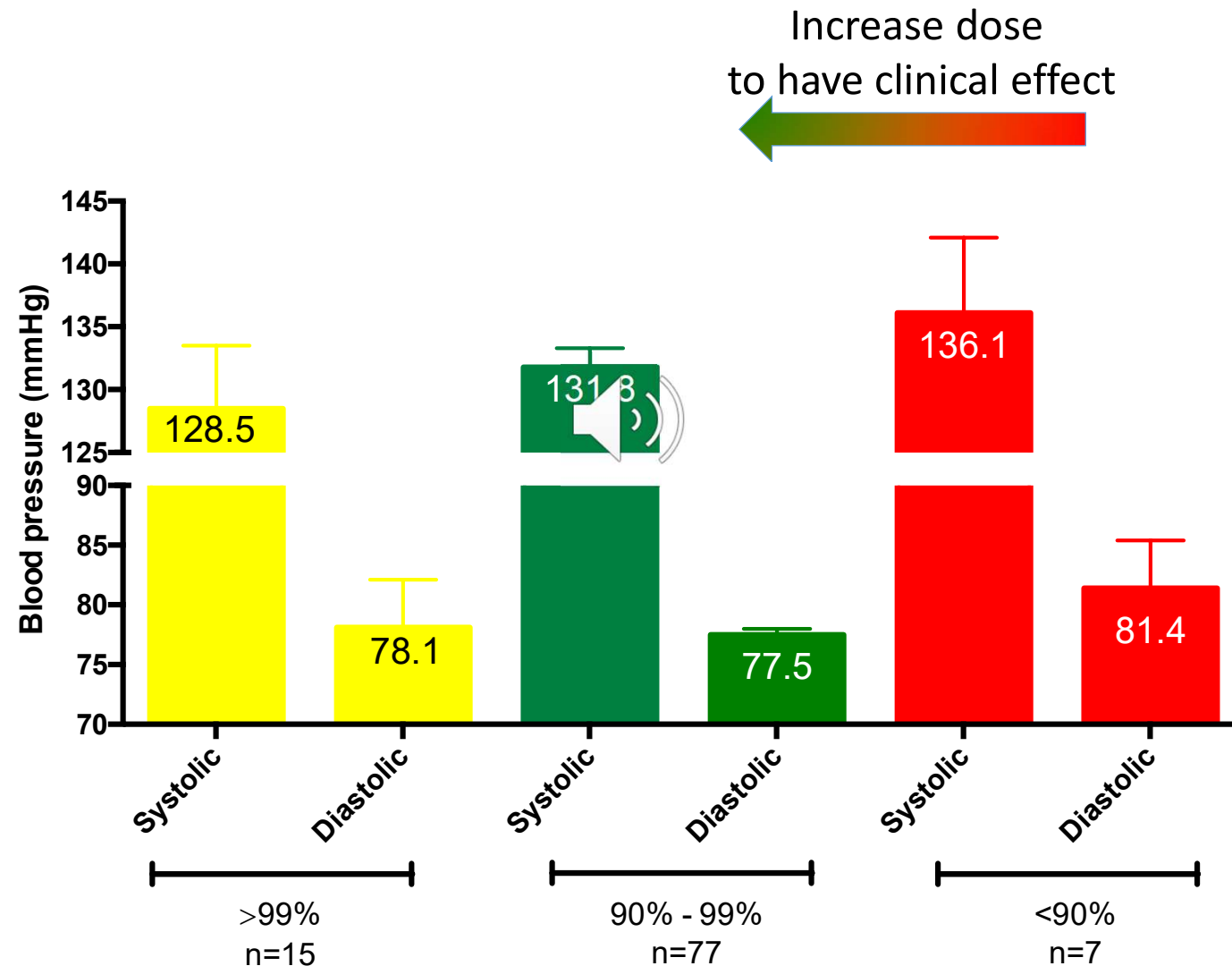
Optimize the effectiveness of ACE inhibition



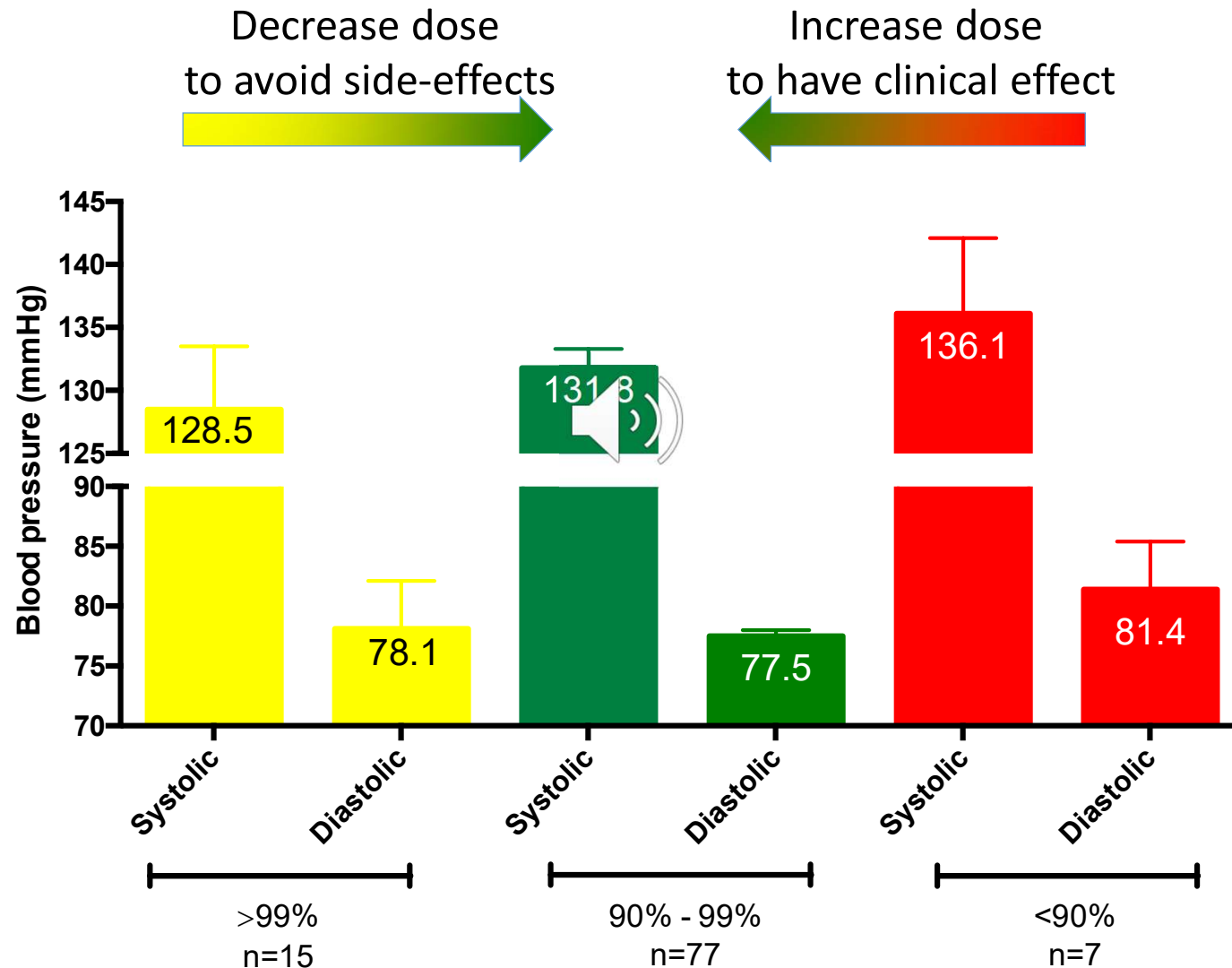
Optimize the effectiveness of ACE inhibition



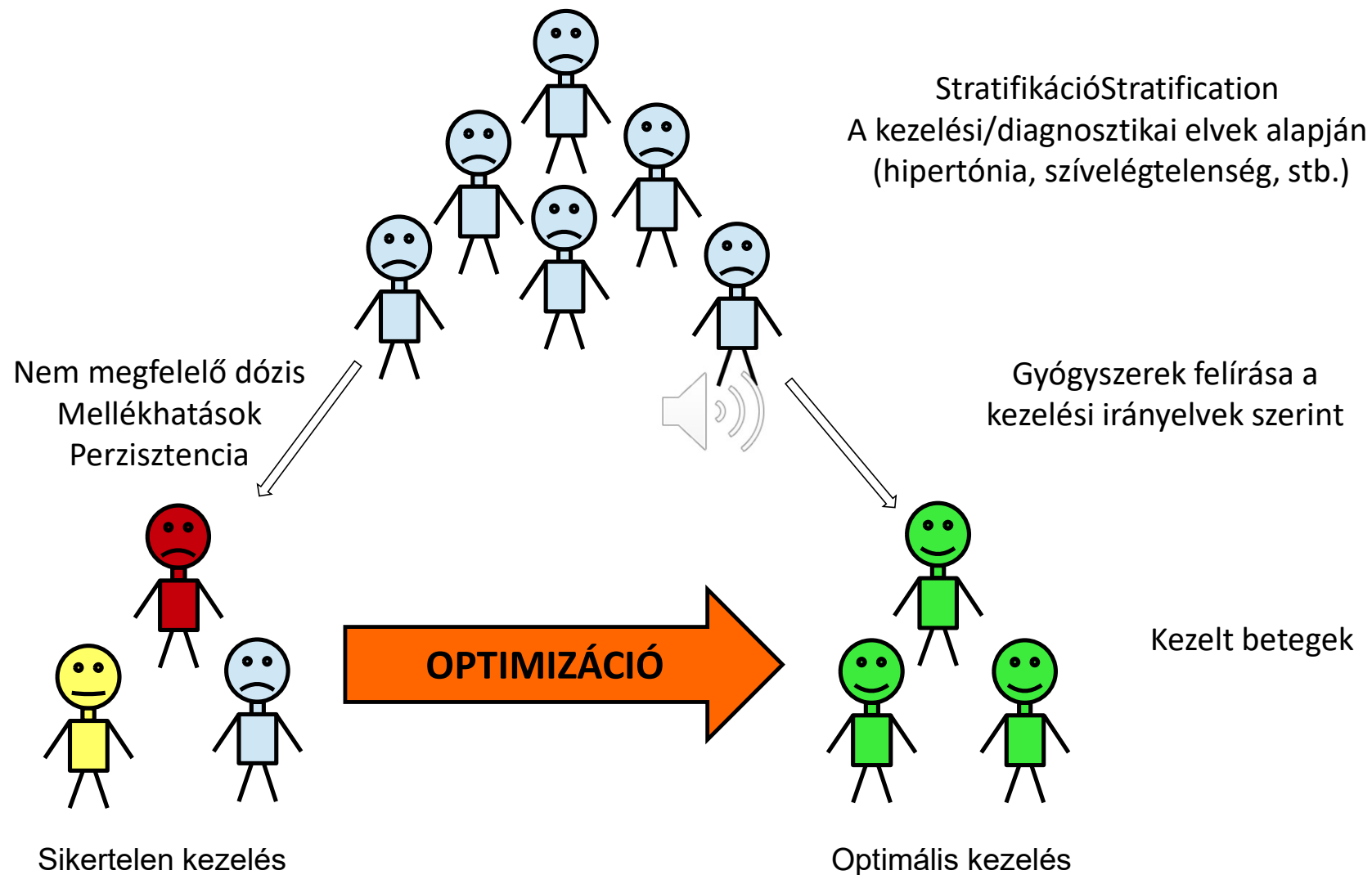
Optimize the effectiveness of ACE inhibition



Optimize the effectiveness of ACE inhibition



Evidencia alapú orvoslás



Üzenetek

A mai napon az egyetemen tanult gyógykezelés alighanem elavultnak fog számítani akkor, amikor szakorvosokká válnak.

A transzlációs medicinai szemlélet fontos abban a tekintetben, hogy az új tudást megfelelően tudják hasznosítani.

A transzlációs medicina egy fontos eszköz abban, hogy a gyógyszercégek adatözönében limitációkat azonosítsanak:

- A szájon át szedhető gyógyszerekkel hatékonyan kezelhető számos betegség.
- Ezek a gyógyszerek csaknem kizárólag a betegek kezelésére alkalmasak, a betegség gyógyítására nem.
- A gyógyszerek egy gazdasági vállalkozás termékei, a profit növelése mentén születtek.
- A gyógyszerek gyakran nem teljesítik azt az elvárást, amelyet a marketingjuk során velük asszociálnak.
- A gyógyszerek gyakran okoznak olyan mellékhatásokat, melyek a velük zajló kezelést nehezítéssé teszik.

A személyre szabott terápiák a jövő. Jelenleg fejlődik:

- A genomikai eszköztár limitált, a nagy adattömeg miatt jelenleg kevés klinikai hozadéka van.
- A génterápia eszköztára azonban már elérhető, etikai, regulációs és a gyógyszercégek gazdasági ellenérdekeltsége a probléma.
- A gyógykezelés költségei exponenciálisan (feltarthatatlan módon) emelkednek.
- Biomarker alapú módszerek sikerrel kecsegtetnek.
- A személyre szabott medicina áttörést jelenthet: a gyógykezelés segítségével hatékonyabb és olcsóbb is lehet.
- A személyre szabott terápiákat alkalmazni kell és hatékonyságukat kiaknázni.

Orvosként fontos lenne, a kreatív gondolkodás. Az ismeretlen felismerése, a szokatlan, újszerű befogadása. VESZÉLY!
Jelenlegi oktatási rendszerünk ezt nem feltétlenül támogatja.