

# IMPACTO DEL POLIMORFISMO rs1143634 DE LA IL1 $\beta$ EN LA FARMACOCINETICA DE INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Lorena Rodríguez-Alonso<sup>1</sup>, Ariadna Padullés<sup>2</sup>, Ariadna Padró<sup>3</sup>, Núria Padullés<sup>2</sup>, Helena Colom<sup>4</sup>, Eugènia Santacana<sup>2</sup>, Clàudia Arajol<sup>1</sup>, Sara Cobo<sup>2</sup>, Alexandra Ruiz<sup>1</sup>, Pau Gilabert<sup>1</sup>, Jordi Bas<sup>5</sup>, Joan Climent<sup>5</sup>, Francisco Morandeira<sup>5</sup>, Francisco Rodríguez-Moranta<sup>1</sup>, Jordi Guardiola<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servei de Gastroenterologia. Hospital Universitari de Bellvitge. Idibell

<sup>2</sup>Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Bellvitge. Idibell

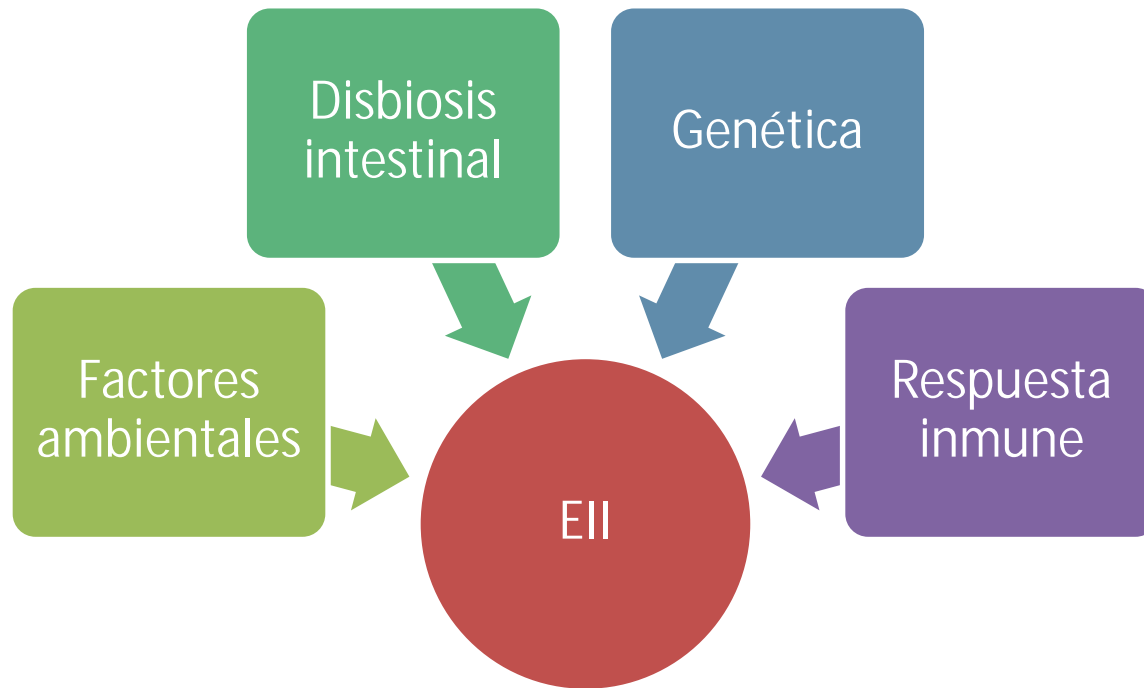
<sup>3</sup>Laboratori de Bioquímica. Hospital Universitari de Bellvitge

<sup>4</sup>Unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona

<sup>5</sup>Servicio de Immunología. Hospital Universitari de Bellvitge. Idibell. Barcelona

# INTRODUCCIÓN

ü Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) etiología multifactorial



Ü Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) etiología multifactorial

Ü Incremento de citoquinas pro inflamatorias

- Factor de necrosis tumoral
- IL 1 $\beta$
- IL 6
- IL 17A

ü Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) etiología multifactorial

Inicio y mantenimiento

ü Incremento de citoquinas pro inflamatorias

- Factor de necrosis tumoral
- IL 1 $\beta$
- IL 6
- IL 17A

ü Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) etiología multifactorial

Inicio y mantenimiento



ü Incremento de citoquinas pro inflamatorias

- Factor de necrosis tumoral
- IL 1 $\beta$
- IL 6
- IL 17A



IFX: Ac monoclonal quimérico

- ü Existe una elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética (PK) del IFX y la exposición a IFX
- ü Las propiedades PK del IFX podrían verse afectadas por diferentes factores del paciente

Evaluación de respuesta a fármaco

## Evaluación de respuesta a fármacos

### Concentración Anti TNF

- ü Exposición óptima a IFX à respuesta al fármaco
- ü Niveles predosis à optimización dosis de IFX
- ü Limitación à inducción
- ü Marcadores farmacogenéticos predictivos

### Polimorfismos genéticos

- ü Población de múltiples alelos de un gen
- ü Modificación en la estructura de una proteína o expresión

*Ben-Horin S et al. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:987-95*  
*Imaeda H et al. J Gastroenterol. 2014;49(4):674-82.*  
*Steenholdt C et al. Gut 2014;63(6):919-27*



## **Influence of polymorphisms and TNF and IL1 $\beta$ serum concentration on the infliximab response in Crohn's disease and ulcerative colitis**

Diana Lacruz-Guzmán • Daniel Torres-Moreno •  
Francisco Pedrero • Patricia Romero-Cara •  
Iván García-Tercero • Javier Trujillo-Santos •  
Pablo Conesa-Zamora

- ü El primer estudio realizado en EI tratados con IFX
- ü Polimorfismo de TNF e IL 1 $\beta$
- ü Alelo C de la IL 1 $\beta$  se ha asociado a una menor respuesta al tratamiento con IFX

ORIGINAL ARTICLE

# Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF $\alpha$ therapy

Raquel Franco Leal,<sup>1,2</sup> Núria Planell,<sup>1,3</sup> Radhika Kajekar,<sup>4,5</sup> Juan J Lozano,<sup>3</sup> Ingrid Ordás,<sup>1</sup> Isabella Dotti,<sup>1</sup> Miriam Esteller,<sup>1</sup> M Carme Masamunt,<sup>1</sup> Harsukh Parmar,<sup>4,6</sup> Elena Ricart,<sup>1</sup> Julián Panés,<sup>1</sup> Azucena Salas<sup>1</sup>

## What are the new findings?

- ▶ Anti-TNF $\alpha$  therapy regulates a subset of inflammation-dependent genes, including IL6 and IL23p19, regardless of response to treatment.
- ▶ Modulation of TNF $\alpha$ -dependent genes in non-responsive patients suggests that lack of a response to anti-TNF $\alpha$  does not result from the absence of biological activity of the administered antibody.
- ▶ Patients who are refractory to anti-TNF $\alpha$  therapy maintain deregulated transcription of a set of genes including IL1B, S100A8, S100A9, CXCL2, CXCL6 and S100A12.
- ▶ Pathway analysis of TNF $\alpha$ -resistant genes identified IL17A as a potential mediator driving anti-TNF $\alpha$  refractory inflammation.

ORIGINAL ARTICLE

# Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF $\alpha$ therapy

Raquel Franco Leal,<sup>1,2</sup> Núria Planell,<sup>1,3</sup> Radhika Kajekar,<sup>4,5</sup> Juan J Lozano,<sup>3</sup> Ingrid Ordás,<sup>1</sup> Isabella Dotti,<sup>1</sup> Miriam Esteller,<sup>1</sup> M Carme Masamunt,<sup>1</sup> Harsukh Parmar,<sup>4,6</sup> Elena Ricart,<sup>1</sup> Julián Panés,<sup>1</sup> Azucena Salas<sup>1</sup>

## What are the new findings?

- ▶ Anti-TNF $\alpha$  therapy regulates a subset of inflammation-dependent genes, including IL6 and IL23p19, regardless of response to treatment.
- ▶ Modulation of TNF $\alpha$ -dependent genes in non-responsive patients suggests that lack of a response to anti-TNF $\alpha$  does not result from the absence of biological activity of the administered antibody.
- ▶ Patients who are refractory to anti-TNF $\alpha$  therapy maintain deregulated transcription of a set of genes including IL1B, S100A8, S100A9, CXCL2, CXCL6 and S100A12.
- ▶ Pathway analysis of TNF $\alpha$ -resistant genes identified IL17A as a potential mediator driving anti-TNF $\alpha$  refractory inflammation.

ORIGINAL ARTICLE

# Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF $\alpha$ therapy

Raquel Franco Leal,<sup>1,2</sup> Núria Planell,<sup>1,3</sup> Radhika Kajekar,<sup>4,5</sup> Juan J Lozano,<sup>3</sup> Ingrid Ordás,<sup>1</sup> Isabella Dotti,<sup>1</sup> Miriam Esteller,<sup>1</sup> M Carme Masamunt,<sup>1</sup> Harsukh Parmar,<sup>4,6</sup> Elena Ricart,<sup>1</sup> Julián Panés,<sup>1</sup> Azucena Salas<sup>1</sup>

## What are the new findings?

- ▶ Anti-TNF $\alpha$  therapy regulates a subset of inflammation-dependent genes, including IL6 and IL23p19, regardless of response to treatment.
- ▶ Modulation of TNF $\alpha$ -dependent genes in non-responsive patients suggests that lack of a response to anti-TNF $\alpha$  does not result from the absence of biological activity of the administered antibody.
- ▶ Patients who are refractory to anti-TNF $\alpha$  therapy maintain deregulated transcription of a set of genes including IL1B, S100A8, S100A9, CXCL2, CXCL6 and S100A12.
- ▶ Pathway analysis of TNF $\alpha$ -resistant genes identified IL17A as a potential mediator driving anti-TNF $\alpha$  refractory inflammation.

Ü Respuesta a anti-TNF $\alpha$   
Regulación de múltiples genes  
IL1B, S100A8, CXCL1, ...

ORIGINAL ARTICLE

# Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF $\alpha$ therapy

Raquel Franco Leal,<sup>1,2</sup> Núria Planell,<sup>1,3</sup> Radhika Kajekar,<sup>4,5</sup> Juan J Lozano,<sup>3</sup> Ingrid Ordás,<sup>1</sup> Isabella Dotti,<sup>1</sup> Miriam Esteller,<sup>1</sup> M Carme Masamunt,<sup>1</sup> Harsukh Parmar,<sup>4,6</sup> Elena Ricart,<sup>1</sup> Julián Panés,<sup>1</sup> Azucena Salas<sup>1</sup>

## What are the new findings?

- ▶ Anti-TNF $\alpha$  therapy regulates a subset of inflammation-dependent genes, including IL6 and IL23p19, regardless of response to treatment.
- ▶ Modulation of TNF $\alpha$ -dependent genes in non-responsive patients suggests that lack of a response to anti-TNF $\alpha$  does not result from the absence of biological activity of the administered antibody.
- ▶ Patients who are refractory to anti-TNF $\alpha$  therapy maintain deregulated transcription of a set of genes including IL1B, S100A8, S100A9, CXCL2, CXCL6 and S100A12.
- ▶ Pathway analysis of TNF $\alpha$ -resistant genes identified IL17A as a potential mediator driving anti-TNF $\alpha$  refractory inflammation.

## Ü Respuesta a anti-TNF $\alpha$

Regulación de múltiples genes

IL1B, S100A8, CXCL1, ...

## Ü No respondedores a anti-TNF $\alpha$

Incremento de expresión

IL1B, IL17A y S100A8

Modulación de otros genes

IL6 y IL23p19

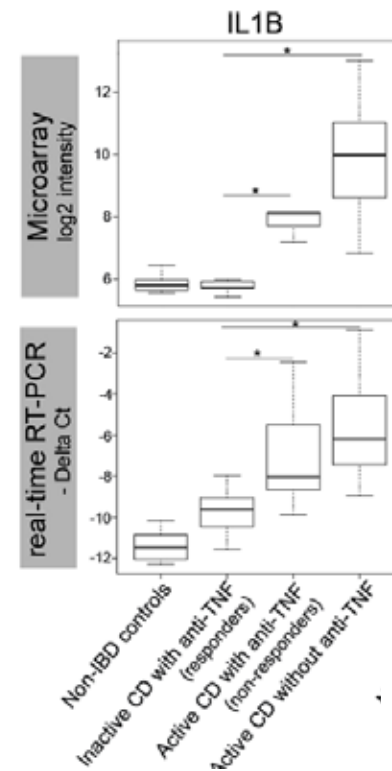
## ORIGINAL ARTICLE

# Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF $\alpha$ therapy

Raquel Franco Leal,<sup>1,2</sup> Núria Planell,<sup>1,3</sup> Radhika Kajekar,<sup>4,5</sup> Juan J Lozano,<sup>3</sup> Ingrid Ordás,<sup>1</sup> Isabella Dotti,<sup>1</sup> Miriam Esteller,<sup>1</sup> M Carme Masamunt,<sup>1</sup> Harsukh Parmar,<sup>4,6</sup> Elena Ricart,<sup>1</sup> Julián Panés,<sup>1</sup> Azucena Salas<sup>1</sup>

## What are the new findings?

- ▶ Anti-TNF $\alpha$  therapy regulates a subset of inflammation-dependent genes, including IL6 and IL23p19, regardless of response to treatment.
- ▶ Modulation of TNF $\alpha$ -dependent genes in non-responsive patients suggests that lack of a response to anti-TNF $\alpha$  does not result from the absence of biological activity of the administered antibody.
- ▶ Patients who are refractory to anti-TNF $\alpha$  therapy maintain deregulated transcription of a set of genes including IL1B, S100A8, S100A9, CXCL2, CXCL6 and S100A12.
- ▶ Pathway analysis of TNF $\alpha$ -resistant genes identified IL17A as a potential mediator driving anti-TNF $\alpha$  refractory inflammation.



# OBJETIVO

ü Conocer el efecto del polimorfismo rs1143634 de un solo nucleótido (SNP) de la IL1 $\beta$  sobre la exposición y la PK del IFX en pacientes con EII



# METODOLOGÍA

- ü Estudio unicéntrico observacional y prospectivo
- ü Datos recogidos entre julio de 2013 y marzo de 2014 en el Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona)
- ü Pacientes adultos con EII en tratamiento con IFX en equilibrio estacionario

## Ü Los niveles de IFX (Cmin) y anticuerpos anti-IFX (ATI)

Determinados antes de la infusión del fármaco

ELISA (Promonitor®)

## Ü Genotipado

Discriminación alélicas de 10 ng de DNA por reacción.

Se utilizarán sondas TaqMan (life Technologies) marcadas en el extremo 5' para identificar el SNP IL1 $\beta$ \_rs1143634.

Como polimerasa se utilizará TaqMan genotyping IQ supermix (biorad) en placas con pocillos de un volumen final de reacción de 5  $\mu$ l.

## Ü Determinación de niveles de IFX

- Niveles terapéuticos 3-7 mg/L
- Límite inferior de detección 0.035 mg/l

## Ü Determinación de anticuerpos anti IFX

- Límite de detección 2-200 kint.u./L

*Vande Casteele N et al et al. Results on the optimization phase of the prospective controlled Trough level adapted IFX treatment (TAXIT) trial. Gastroenterology 2012*

- ü Los valores de los parámetros de exposición normalizados por la dosis se van a comparar despues de ser logtransformados
- ü Análisis estadístico mediante SPSSv19
- ü Análisis fue realizado mediante Nonmem®7.2 Software análisis paramétricos
  - Modelos farmacocinéticos poblacional de Fasanmade

*Fasanmade AA et al. Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. Clin Ther 2011;33:946-64*

# Aproximación PK poblacional

# Aproximación PK poblacional

Características  
población

# Aproximación PK poblacional

Características  
población

Análisis PK  
Poblacional





# Aproximación PK poblacional

Características  
población



Análisis PK  
Poblacional

Descripción PK  
Variabilidad interindividual  
**Identificación factores  
predictivos**

# Aproximación PK poblacional

Características  
población



Análisis PK  
Poblacional



Descripción PK  
Variabilidad interindividual  
**Identificación factores  
predictivos**

# Aproximación PK poblacional

Características población



Software de métodos no lineales  
Nonmem<sup>®</sup>7.2

Análisis PK Poblacional



Descripción PK  
Variabilidad interindividual  
Identificación factores predictivos

Predicción Bayesiana

# Aproximación PK poblacional

Características población



ü Software de métodos no lineales  
Nonmem<sup>®</sup>7.2

Análisis PK Poblacional

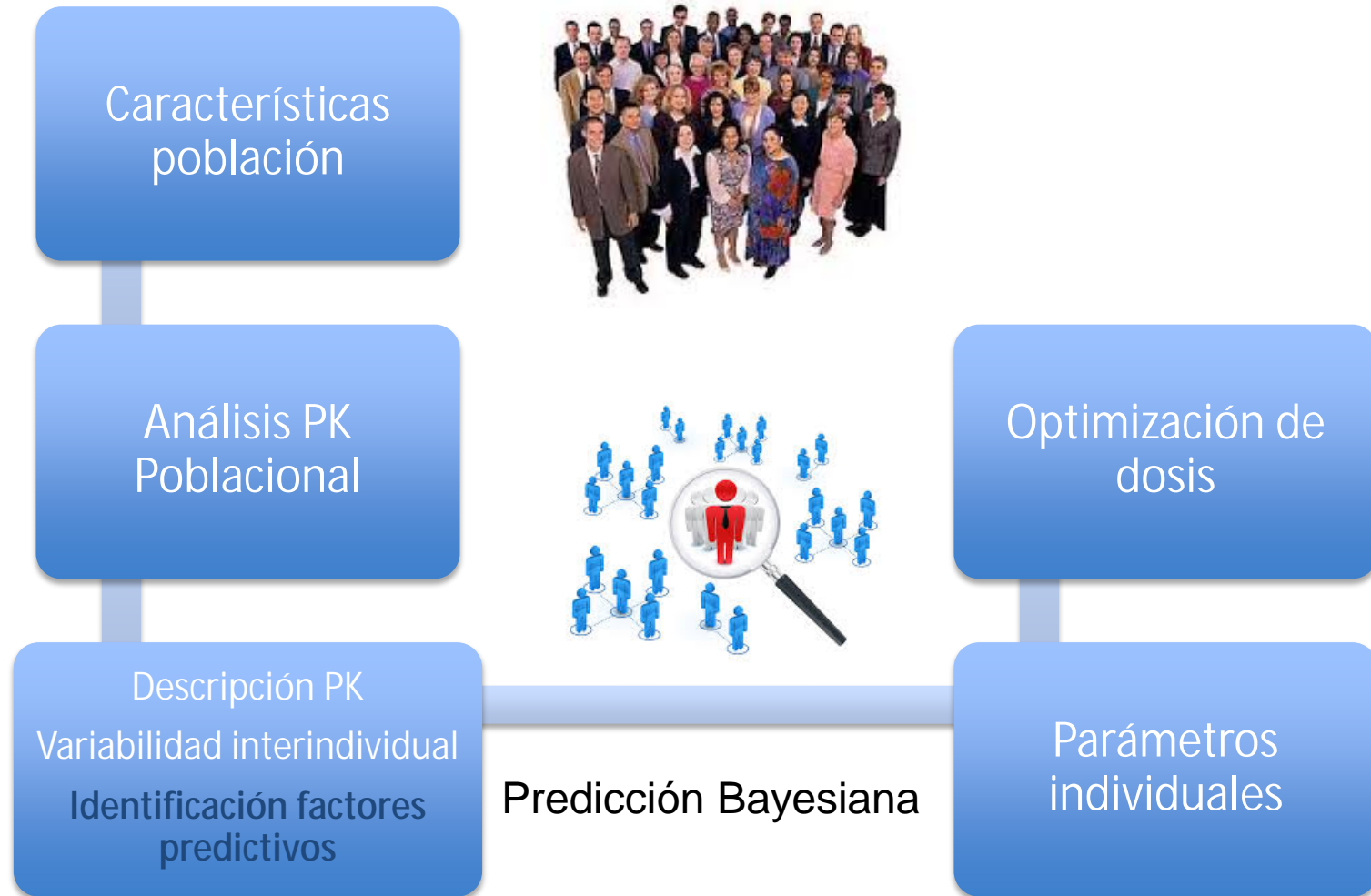


Descripción PK  
Variabilidad interindividual  
Identificación factores predictivos

Predicción Bayesiana

Parámetros individuales

# Aproximación PK poblacional



**Monitorització PK Infiximab:**

**Model PopPK utilitzat:** Fasanmade et al. Pharmacokinetic properties of Infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. Clinical Therapeutics 2011;33(7):946-962

**Nivells IFX i títol anti-IFX pre-dosi:**

14/04/2014: IFX 4.612 mg/L, anti-IFX < 2 K.int.u/L  
10/06/2014: IFX 2.264 mg/L, anti-IFX < 2 K.int.u/L  
No està en tractament amb immunosupressor concomitant

**Pauta actual IFX: 5mg/kg/8 setmanes**

Cmàx: 95.741 mg/L. Cmin real 2.264 mg/L (predicció: 2.0287 mg/L). AUC: 22919 mg/h/L  
Paràmetres PK individuals: Cl=4.80 ml/kg/dia; V1=54.60 ml/kg; Q=2.40 ml/kg/dia; V2=23.6 ml/kg

**Prediccions:**

**A) Augment dosi total**

Pauta	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>min</sub> (mg/L)	AUC (mg/h/L)
7 mg/Kg/8 setmanes	2.8384	130.55	32169
8 mg/Kg/8 setmanes	3.2439	149.2	36765
<b>9 mg/kg/8 setmanes</b>	<b>3.6487</b>	<b>167.85</b>	<b>41360</b>
10 mg/Kg/8 setmanes	4.0542	186.5	45956

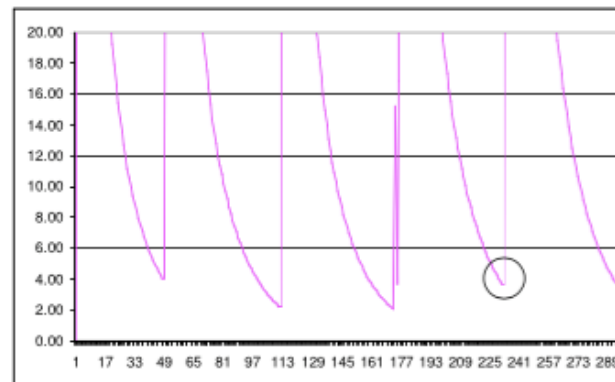
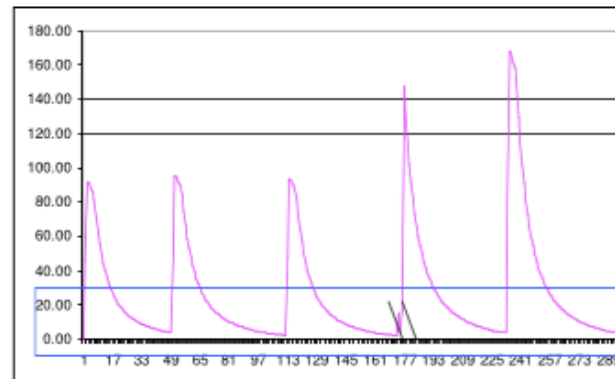
**B) Reducció de l'interval**

Pauta	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>min</sub> (mg/L)	AUC (mg/h/L)
5 mg/Kg/6 setmanes	4.4018	95.622	22978
7 mg/Kg/6 setmanes	6.1636	133.87	32169
10 mg/Kg/6 setmanes	8.8036	191.24	45956

Paràmetres PK individuals simulats:

Cl=4.80 ml/kg/dia; V1= 54.70 ml/kg; Q= 2.40 ml/kg/dia; V2= 23.6 ml/kg

**Pauta recomanada: 9 mg/Kg/8 setmanes**



Signat per: Eugènia Santacana Juncosa  
Núria Padullés Zamora

Servei de Farmàcia  
Data: 10/10/2014

**Monitorització PK Infiximab:**

**Model PopPK utilitzat:** Fasanmade et al. Pharmacokinetic properties of Infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. Clinical Therapeutics 2011;33(7):946-962

**Nivells IFX i títol anti-IFX pre-dosi:**

14/04/2014: IFX 4.612 mg/L, anti-IFX < 2 K.int.u/L  
 10/06/2014: IFX 2.264 mg/L, anti-IFX < 2 K.int.u/L  
 No està en tractament amb immunosupressor concomitant

**Pauta actual IFX: 5mg/kg/8 setmanes**

Cmàx: 95.741 mg/L. Cmin real 2.264 mg/L (predicció: 2.0287 mg/L). AUC: 22919 mg/h/L  
 Paràmetres PK individuals: Cl=4.80 ml/kg/dia; V1=54.60 ml/kg; Q=2.40 ml/kg/dia; V2=23.6 ml/kg (Poblacional: Cl=5.42 ml/kg; V1=54.70 ml/kg; Q=2.40 ml/kg/dia; V2=23.6 ml/kg)

**Predicció:**

**A) Augment dosi total**

Pauta	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>min</sub> (mg/L)	AUC (mg/h/L)
7 mg/Kg/8 setmanes	2.8384	130.55	32169
8 mg/Kg/8 setmanes	3.2439	149.2	36765
<b>9 mg/kg/8 setmanes</b>	<b>3.6487</b>	<b>167.85</b>	<b>41360</b>
10 mg/Kg/8 setmanes	4.0542	186.5	45956

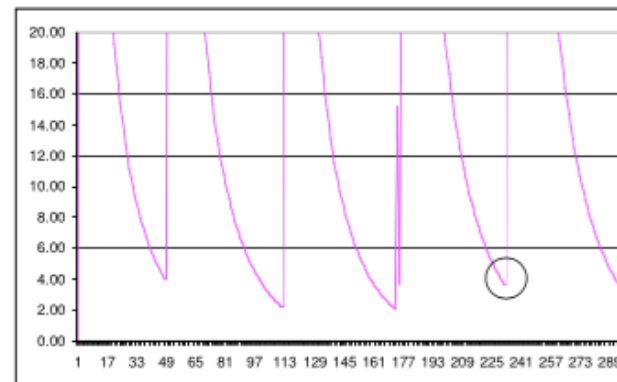
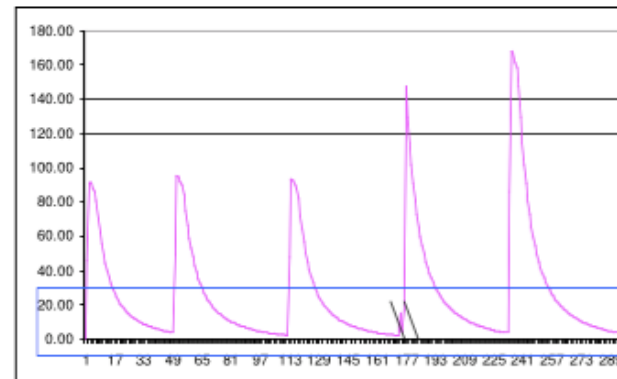
**B) Reducció de l'interval**

Pauta	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>min</sub> (mg/L)	AUC (mg/h/L)
5 mg/Kg/6 setmanes	4.4018	95.622	22978
7 mg/Kg/6 setmanes	6.1636	133.87	32169
10 mg/Kg/6 setmanes	8.8036	191.24	45956

Paràmetres PK individuals simulats:

Cl=4.80 ml/kg/dia; V1=54.70 ml/kg; Q=2.40 ml/kg/dia; V2=23.6 ml/kg

**Pauta recomanada: 9 mg/Kg/8 setmanes**



Signat per: Eugènia Santacana Juncosa  
 Núria Padullés Zamora

Servei de Farmàcia  
 Data: 10/10/2014

**Monitorització PK Infiximab:**

**Model PopPK utilitzat:** Fasanmade et al. Pharmacokinetic properties of Infiximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. Clinical Therapeutics 2011;33(7):946-962

**Nivells IFX i títol anti-IFX pre-dosi:**

14/04/2014: IFX 4.612 mg/L, anti-IFX <2 K.int.u/L  
10/06/2014: IFX 2.264 mg/L, anti-IFX <2 K.int.u/L  
No està en tractament amb immunosupressor concomitant

**Pauta actual IFX: 5mg/kg/8 setmanes**

Cmàx: 95.741 mg/L. Cmin real 2.264 mg/L (predicció: 2.0287 mg/L). AUC: 22919 mg/h/L  
Paràmetres PK individuals: Cl=4.80 ml/kg/dia; V1=54.60 ml/kg; Q=2.40 ml/kg/dia; V2=23.6 ml/kg [Poblacional: Cl=5.42 ml/kg/dia; V1=52.4 ml/kg; Q=2.26 ml/kg/dia; V2=19.6 ml/kg]

**Prediccions:**

**A) Augment dosi total**

Pauta	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>min</sub> (mg/L)	AUC (mg/h/L)
7 mg/Kg/8 setmanes	2.8384	130.55	32169
8 mg/Kg/8 setmanes	3.2439	149.2	36765
<b>9 mg/kg/8 setmanes</b>	<b>3.6487</b>	<b>167.85</b>	<b>41360</b>
10 mg/Kg/8 setmanes	4.0542	186.5	45956

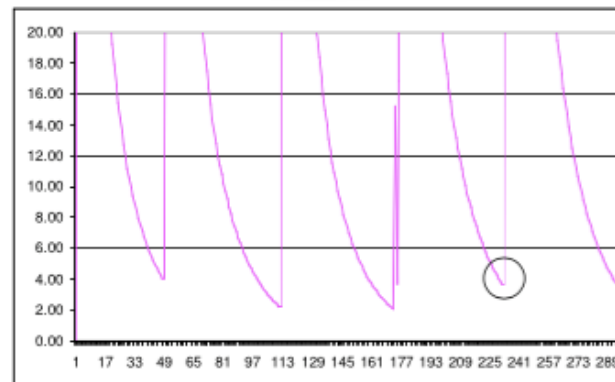
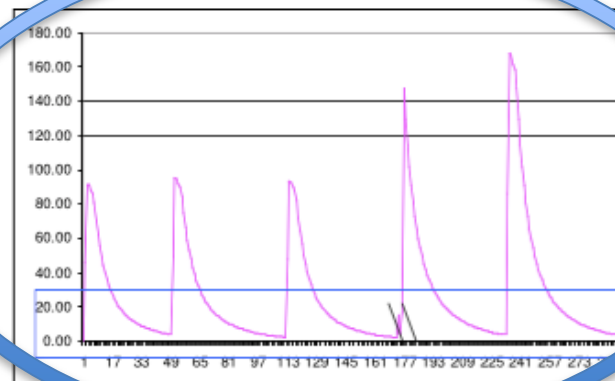
**B) Reducció de l'interval**

Pauta	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>min</sub> (mg/L)	AUC (mg/h/L)
5 mg/Kg/6 setmanes	4.4018	95.622	22978
7 mg/Kg/6 setmanes	6.1636	133.87	32169
10 mg/Kg/6 setmanes	8.8036	191.24	45956

Paràmetres PK individuals simulats:

Cl=4.80 ml/kg/dia; V1= 54.70 ml/kg; Q= 2.40 ml/kg/dia; V2= 23.6 ml/kg

**Pauta recomanada: 9 mg/Kg/8 setmanes**



Signat per: Eugènia Santacana Juncosa  
Núria Padullés Zamora

Servei de Farmàcia  
Data: 10/10/2014



Polimorfismo rs1143634 de la IL1B  
CC CT TT

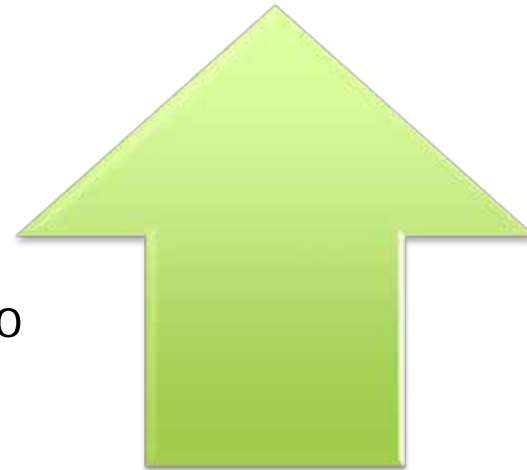


Concentraciones predosis ( $C_{\min}$ , mg/L)

$C_{\min}$  normalizada por dosis ( $C_{\min}/D$ ,  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}/\text{mg}\cdot\text{mes}^{-1}$ )

Area bajo la curva de concentración-tiempo  
(AUC,  $\text{mg}/\text{h}/\text{L}$ )

Semivida biológica ( $t_{1/2}$ , días)

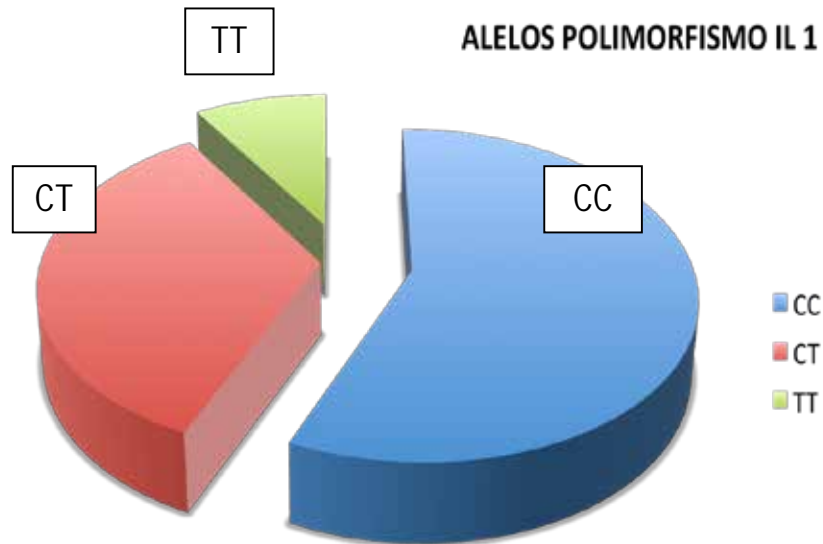


# RESULTADOS

Se incluyeron las determinaciones de SPN, TLI y ATI de 67 pacientes

Características	Número de pacientes (%)
Sexo Mujer/Hombre	34(51)/33(49)
Hábito tabáquico	14 (21)
<b>Pautas de tratamiento</b>	
Dosis estándar	50(75)
Dosis intensificada	17 (25)
<b>Datos farmacológicos</b>	
Tratamiento inmunomodulador	48(72)
<b>Diagnóstico</b>	
Colitis ulcerosa	23 (34)
Enfermedad de Crohn	44 (66)

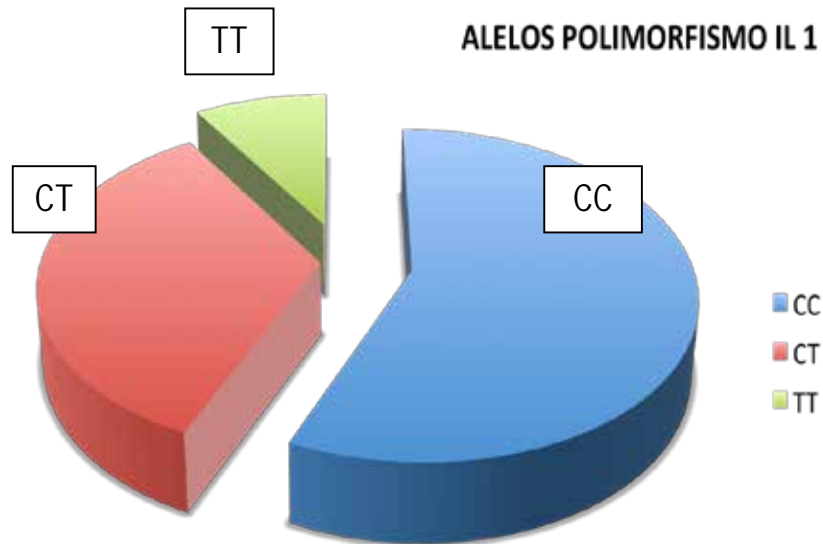
# Frecuencias alélicas



		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	CC	38	56.7
	CT	23	34.3
	TT	6	9.0
	Total	67	100.0

Ü *Frequencies were in accordance with reported in a Caucasian population following a Hardy-Weinberg distribution*

# Frecuencias alélicas



		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	CC	38	56.7
	CT	23	34.3
	TT	6	9.0
	Total	67	100.0

ü *Frequencies were in accordance with reported in a Caucasian population following a Hardy-Weinberg distribution*

ü *Todos los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-IFX (ATI) eran portadores C (15% de los portadores C vs 0% de los TT)*

## INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$

Ü El análisis univariante demostró que las Cmin, Cmin/D y AUC medias son estadísticamente inferiores en portadores C comparado con los pacientes TT.

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	1.38	2.78	6.4	0.013
Cmin/D	0.04	0.069	0.153	0.019
Cmin<3 mg/L	63%	57%	17%	
AUC	21771	27825	35875	0.023
Cmax (mg/L)	100.85	104.03	101.28	0.199
Cl (ml/kg/dia)	5.92	4.71	4.67	0.067
Vc (ml/kg)	51.26	49.76	52.63	0.152
t <sub>1/2</sub> (días)	9.46	13.07	13.43	0.038

\*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

## INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$

Ü El análisis univariante demostró que las Cmin, Cmin/D y AUC medias son estadísticamente inferiores en portadores C comparado con los pacientes TT.

	CC	CT	TT	p
<b>Cmin (mg/L)*</b>	<b>1.38</b>	<b>2.78</b>	<b>6.4</b>	<b>0.013</b>
<b>Cmin/D</b>	<b>0.04</b>	<b>0.069</b>	<b>0.153</b>	<b>0.019</b>
Cmin<3 mg/L	63%	57%	17%	
<b>AUC</b>	<b>21771</b>	<b>27825</b>	<b>35875</b>	<b>0.023</b>
Cmax (mg/L)	100.85	104.03	101.28	0.199
Cl (ml/kg/dia)	5.92	4.71	4.67	0.067
Vc (ml/kg)	51.26	49.76	52.63	0.152
t <sub>1/2</sub> (días)	9.46	13.07	13.43	0.038

\*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

## INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$

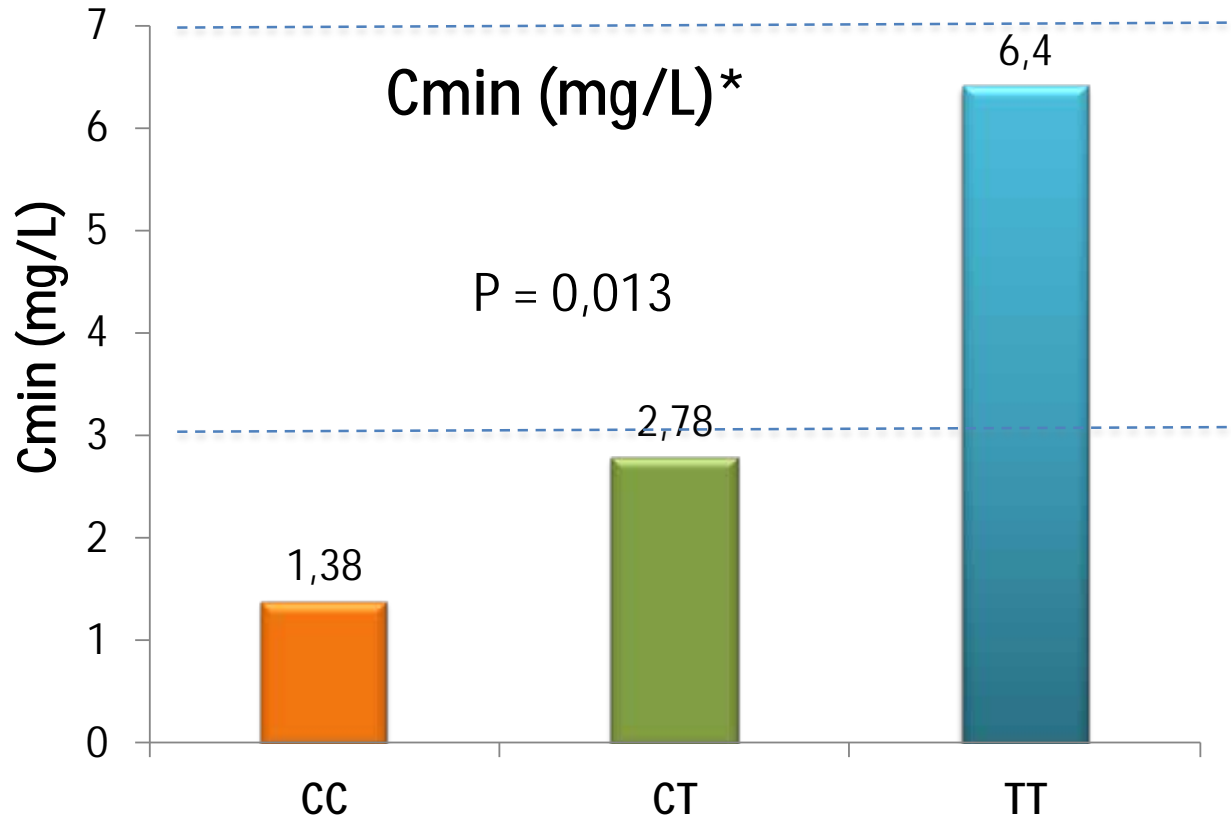
Ü El análisis univariante demostró que las Cmin, Cmin/D y AUC medias son estadísticamente inferiores en portadores C comparado con los pacientes TT.

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	1.38	2.78	6.4	0.013
Cmin/D	0.04	0.069	0.153	0.019
<b>Cmin&lt;3 mg/L</b>	<b>63%</b>	<b>57%</b>	<b>17%</b>	
AUC	21771	27825	35875	0.023
Cmax (mg/L)	100.85	104.03	101.28	0.199
Cl (ml/kg/día)	5.92	4.71	4.67	0.067
Vc (ml/kg)	51.26	49.76	52.63	0.152
t <sub>1/2</sub> (días)	9.46	13.07	13.43	0.038

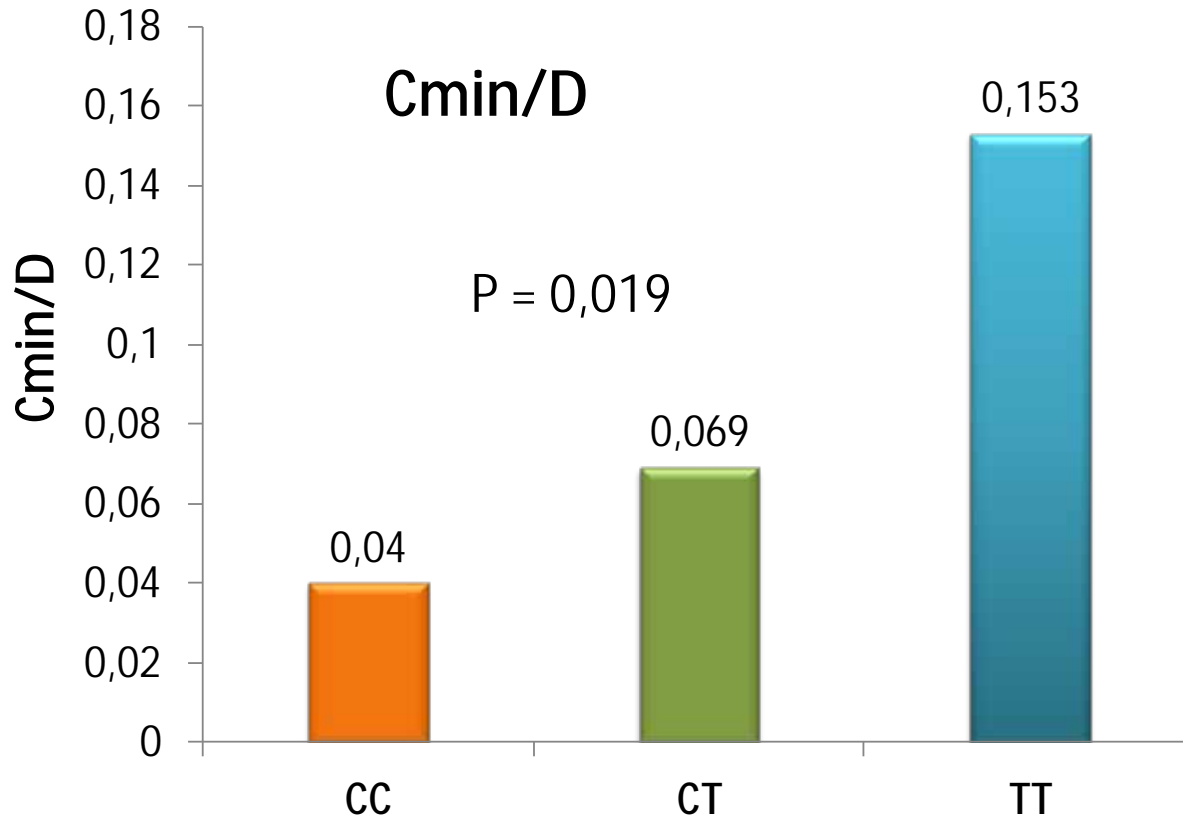
\*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5



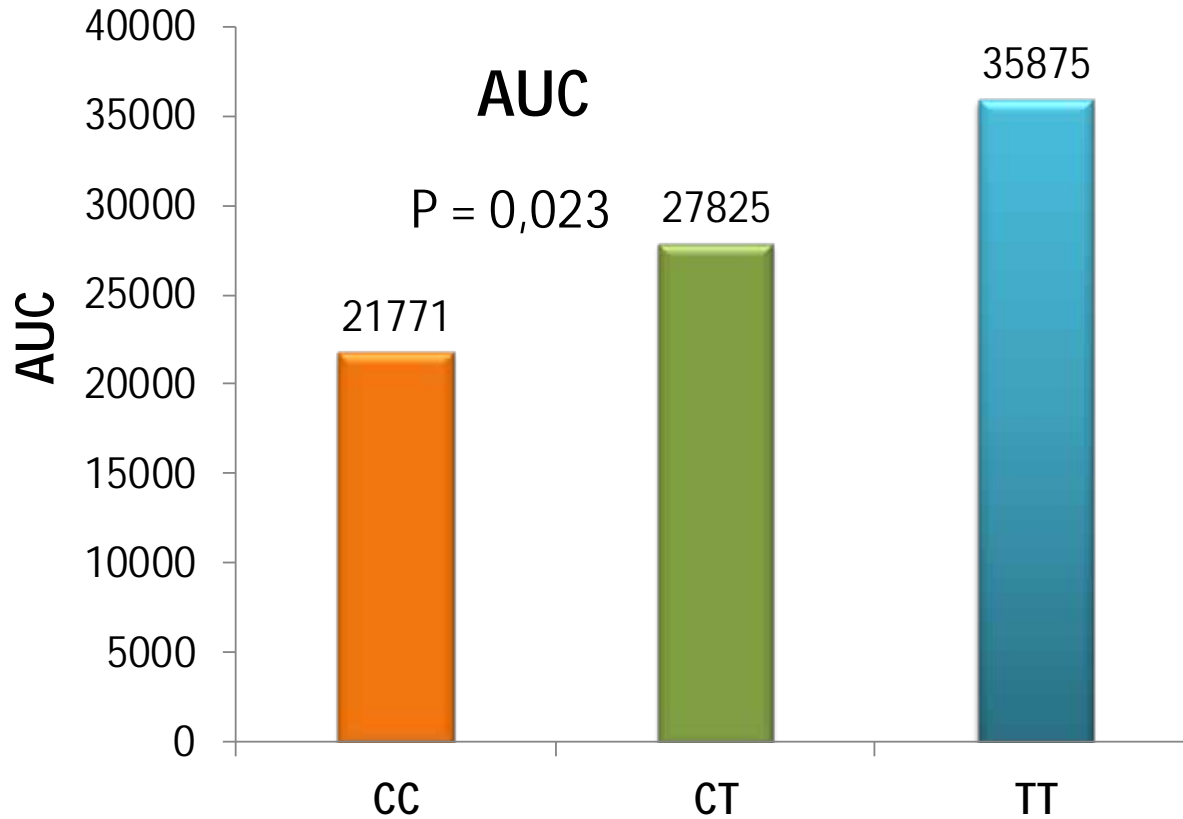
# INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$



# INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$



# INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$



## INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$

Ü El análisis univariante demostró que las Cmin, Cmin/D y AUC medias son estadísticamente inferiores en portadores C comparado con los pacientes TT.

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	1.38	2.78	6.4	0.013
Cmin/D	0.04	0.069	0.153	0.019
Cmin<3 mg/L	63%	57%	17%	
AUC	21771	27825	35875	0.023
Cmax (mg/L)	100.85	104.03	101.28	0.199
Cl (ml/kg/día)	5.92	4.71	4.67	0.067
Vc (ml/kg)	51.26	49.76	52.63	0.152
t <sub>1/2</sub> (días)	9.46	13.07	13.43	0.038

\*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

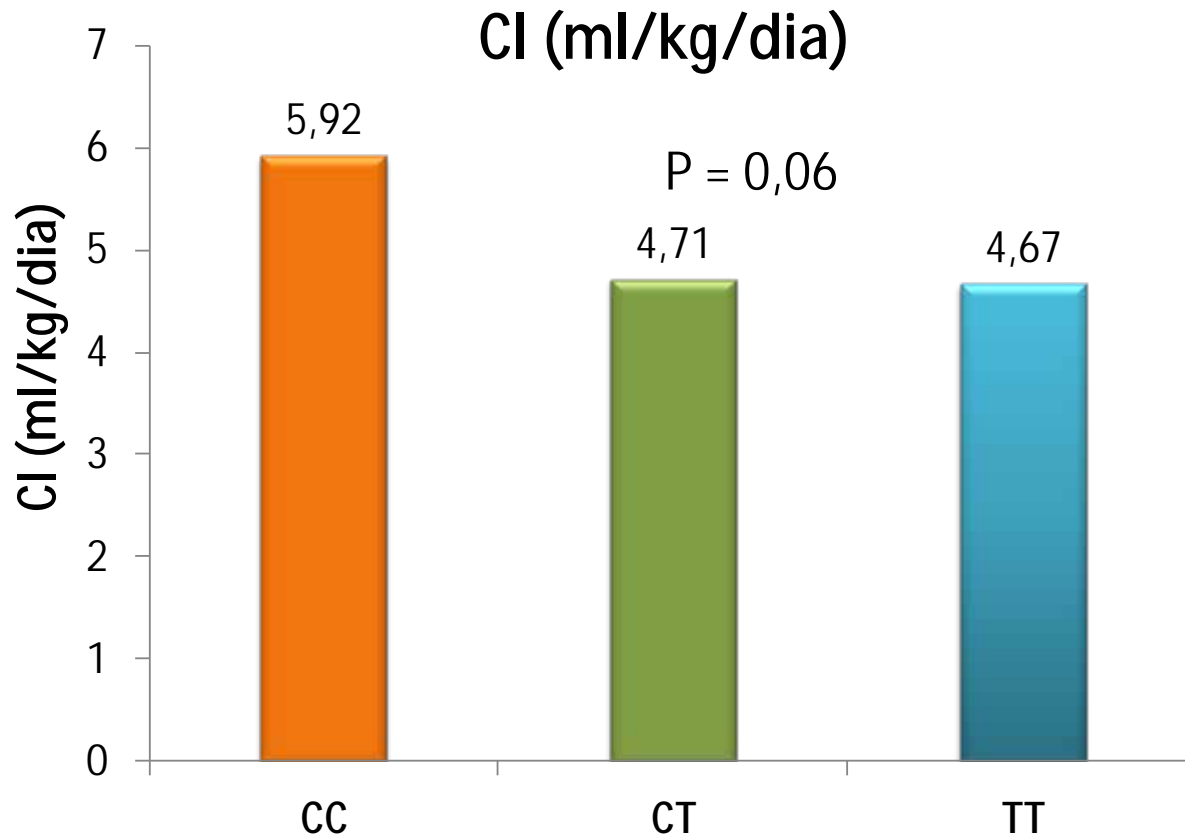
## INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$

Ü El análisis univariante demostró que las Cmin, Cmin/D y AUC medias son estadísticamente inferiores en portadores C comparado con los pacientes TT.

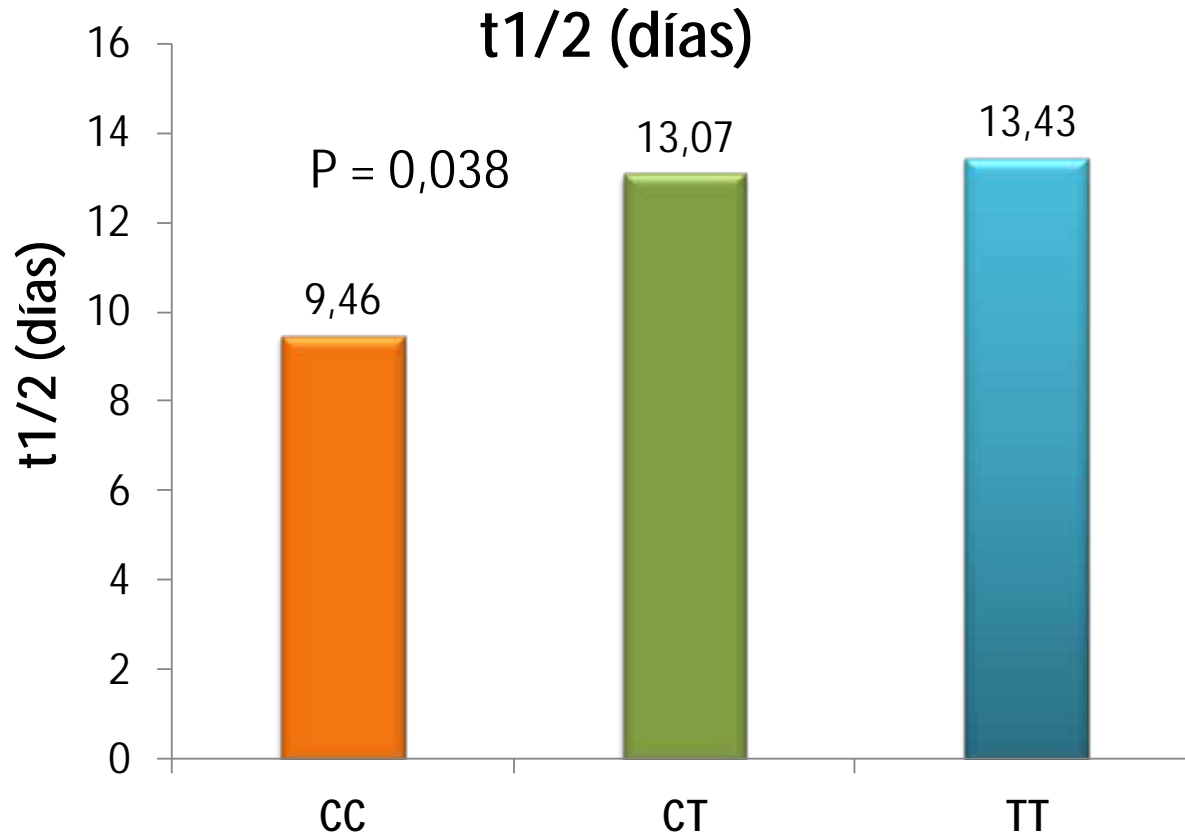
	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	1.38	2.78	6.4	0.013
Cmin/D	0.04	0.069	0.153	0.019
Cmin<3 mg/L	63%	57%	17%	
AUC	21771	27825	35875	0.023
Cmax (mg/L)	100.85	104.03	101.28	0.199
Cl (ml/kg/dia)	<b>5.92</b>	<b>4.71</b>	<b>4.67</b>	<b>0.067</b>
Vc (ml/kg)	51.26	49.76	52.63	0.152
t <sub>1/2</sub> (días)	<b>9.46</b>	<b>13.07</b>	<b>13.43</b>	<b>0.038</b>

\*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

# INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$



# INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$



# INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$

## ATI negativos (n=59)

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	2.05	3.16	6.4	0.044
Cmin/D	0.05	0.079	0.135	0.038
Cmin<3 mg/L	58%	50%	17%	
AUC	25132	28661	34881.5	0.076
Cmax (mg/L)	101.21	103.46	101.28	0.0596
Cl (ml/kg/día)	5.32	4.54	4.67	0.276
Vc (ml/kg)	51.56	50	52.63	0.25
t <sub>1/2</sub> (días)	10.49	13.11	13.44	0.098

\*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5



# INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$

## ATI negativos (n=59)

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	2.05	3.16	6.4	0.044
Cmin/D	0.05	0.079	0.135	0.038
Cmin<3 mg/L	58%	50%	17%	
AUC	25132	28661	34881.5	0.076
Cmax (mg/L)	101.21	103.46	101.28	0.0596
<b>Cl (ml/kg/dia)</b>	<b>5.32</b>	<b>4.54</b>	<b>4.67</b>	<b>0.276</b>
Vc (ml/kg)	51.56	50	52.63	0.25
<b>t<sub>1/2</sub> (días)</b>	<b>10.49</b>	<b>13.11</b>	<b>13.44</b>	<b>0.098</b>

\*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

# INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$

## ATI negativos (n=59)

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	2.05	3.16	6.4	0.044
Cmin/D	0.05	0.079	0.135	0.038
Cmin<3 mg/L	58%	50%	17%	
AUC	25132	28661	34881.5	0.076
Cmax (mg/L)	101.21	103.46	101.28	0.0596
Cl (ml/kg/dia)	5.32	4.54	4.67	0.276
Vc (ml/kg)	51.56	50	52.63	0.25
t <sub>1/2</sub> (días)	10.49	13.11	13.44	0.098

\*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

# INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO IL1 $\beta$

## ATI negativos (n=59)

	CC	CT	TT	p
Cmin (mg/L)*	2.05	3.16	6.4	0.044
Cmin/D	0.05	0.079	0.135	0.038
<b>Cmin&lt;3 mg/L</b>	<b>58%</b>	<b>50%</b>	<b>17%</b>	
AUC	25132	28661	34881.5	0.076
Cmax (mg/L)	101.21	103.46	101.28	0.0596
Cl (ml/kg/día)	5.32	4.54	4.67	0.276
Vc (ml/kg)	51.56	50	52.63	0.25
t <sub>1/2</sub> (días)	10.49	13.11	13.44	0.098

\*Albúmina: CC 4.3, CT 4.25, TT 4.5

# CONCLUSIONES

- ü El polimorfismo rs1143634 de la IL1  $\beta$  influye en la exposición a IFX
- ü El alelo C se asocia a menores  $C_{\min}$  y a  $C_{\min}/D$
- ü Determinación de este polimorfismo podría ser útil para optimizar el tratamiento con IFX
- ü Son necesarios nuevos estudios prospectivos para definir la utilidad del screening IL1  $\beta$  antes de la inducción

*Muchas gracias por su atención*