

Pharmakogenomik und personalisierte Medikamententherapie

PD Dr. med. Alexander Jetter
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
alexander.jetter@usz.ch

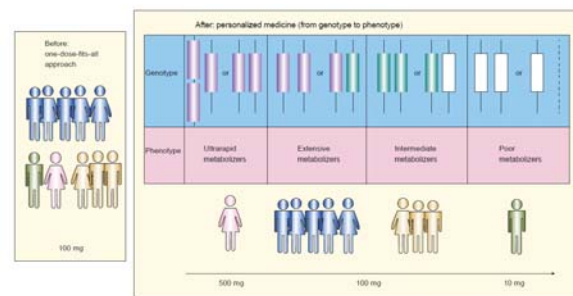
Fallbeispiel #1

65-jähriger Mann
Diagnose eines kolorektalen Karzinoms pT3, pN1, M1a, stage IVa vor 1 Monat.
Leichte sensorische Polyneuropathie seit > 10 Jahren
Neoadjuvante Chemotherapie mit FOLFIRI geplant (5-FU, Folinsäure, Irinotecan, Wiederholung alle 2 Wochen).
Alternative: FOLFOX, jedoch Polyneuropathie als UAW.
Danach Operation.
Risiko einer Neutropenie mit konsekutivem Fieber / Sepsis.
Genetische Testung auf DPYD und UGT1A1-Polymorphismen?

Personalisierung der Arzneitherapie

- Pharmakogenetik und -genomik
 - Quantifizierung pharmakokinetischer Prozesse: Phänotypisierung
 - Dosis-Individualisierungs-Algorithmen
 - Therapeutisches Drug (Konzentrationen-) Monitoring (TDM)
 - Monitoring des therapeutischen Effekts
- ➔ Einsatz vor Therapiebeginn (zur Prävention)
Einsatz während der Therapie (zur Erklärung von UAWs / Wirkungslosigkeit)

Die Versprechen der Pharmakogenetik



Pharmakogenetik in der Schweiz

Änderung der Analysenliste des BAG (SR 832.112.31) seit 2017. Neu aufgeführt «Pharmakogenetische Analyse» zulasten OKV:

1. Nur bei **Indikation** für ein Medikament oder bei Auftreten einer **Nebenwirkung** oder einer verminderten oder **ausbleibenden therapeutischen Wirksamkeit** bei Einsatz eines Medikaments, bei dem ein **wissenschaftlich nachgewiesener Zusammenhang** besteht zwischen signifikanten medikamentösen Nebenwirkungen (inkl. toxische Wirkungen) oder einer verminderten oder ausbleibenden therapeutischen Wirksamkeit und den untersuchten Genmutationen.
2. Darf **nicht für die Diagnose einer genetischen Erkrankung** oder eine HLA-Typisierung ohne Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie verwendet werden.

Pharmakogenetik in der Schweiz

Revision 2017 der Analysenliste (Fortsetzung):

3. Verordnung durch alle Ärzte, wenn die Arzneistoff-Gen-Kombination auf der Liste der «Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie» (SGKPT) aufgeführt ist.
4. Für alle anderen Arzneistoff-Gen-Kombinationen nur Verschreibung zulasten der OKV durch Fachärzte «Klinische Pharmakologie und Toxikologie».
5. + 6. Erstattungslimitationen.

SGKPT Liste der Arzneistoff-Gen-Kombinationen (V 1.0)

Arzneistoff	Gen
Abacavir	HLA-B*5701
Carbamazepin	HLA-A*3101 und HLA-B*1502
6-Mercaptopurin, Azathioprin	TPMT
5-Fluorouracil, Capecitabin	DPYD
Irinotecan	UGT1A1

Liste wird jährlich durch die SGKPT überprüft.
Revisionen werden wenn notwendig vorgenommen.

Empfohlene Tests vor Beginn einer Therapie

Empfohlen in den Schweizerischen Arzneimittelinformationen von Medikamenten, die **Abacavir** enthalten: HLA-B*5701

- Hypersensitivitätsreaktionen (PREDICT1-study)
- Prävalenz HLA-B*5701: 5.6%

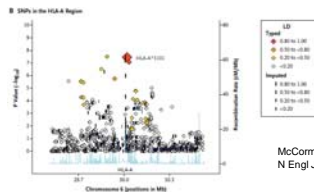
Table 2. Incidence of Hypersensitivity Reaction to Abacavir.^a

Hypersensitivity Reaction	Prospective Screening no. of patients/total no. (%)	Control no. of patients/total no. (%)	Odds Ratio (95% CI) ^b	P Value
Clinically diagnosed				
Total population that could be evaluated	27/803 (3.4)	66/847 (7.8)	0.40 (0.25–0.62)	P<0.001
White subgroup	24/679 (3.5)	61/718 (8.5)	0.38 (0.23–0.62)	P<0.001
Immunologically confirmed				
Total population that could be evaluated	0/802	23/842 (2.7)	0.03 (0.00–0.18)	P<0.001
White subgroup	0/679	22/713 (3.1)	0.03 (0.00–0.19)	P<0.001

Empfohlene Tests vor Beginn einer Therapie

Empfohlen in den Schweizerischen Arzneimittelinformationen von Medikamenten, die **Carbamazepin** enthalten: HLA-A*3101

- Schwere (Haut-) Hypersensitivitätsreaktionen
- HLA-B*1502: SJS bei Han-Chinesen
- Prävalenz HLA-A*3101 bei Nordeuropäern: 2-5%



McCormack et al.,
N Engl J Med 2011; 364: 1134–1143.

HLA-A*3101 und Carbamazepin:

Subgroup	Carbamazepine Reaction No. Positive for HLA-A*3101 Total No.	Controls No. Positive for HLA-A*3101 Total No.	Study Weighting (%)	Odds Ratio (95% CI)
Hypersensitivity syndrome				
EPICLEN	0	9	213	59.4
UK	20	24	1	44
Subtotal	20	33	100	100
Heterogeneity test: I ² =0, chi ² =0.02, P=0.87, P<0.05				
Test for overall effect: z=2.17, P=0.03				
Maculopapular eruptions				
EPICLEN	13	49	9	213
UK	20	17	1	44
Subtotal	33	66	100	100
Heterogeneity test: I ² =0.00, chi ² =0.00, P=0.96, P<0.05				
Test for overall effect: z=3.84, P<0.001				
Skinny-johnson syndrome				
EPICLEN	2	4	9	213
UK	1	1	1	44
Subtotal	3	5	100	100
Heterogeneity test: I ² =0.00, chi ² =0.00, P=0.95, P<0.05				
Test for overall effect: z=3.84, P<0.001				
All phenotypes				
EPICLEN	15	56	9	213
UK	21	41	1	44
Subtotal	36	97	100	100
Heterogeneity test: I ² =0.00, chi ² =0.00, P=0.95, P<0.05				
Test for overall effect: z=3.80, P<0.001				

Risikoerhöhung von 5% auf 26%,
Risikoreduktion von 5% auf 3.8%

McCormack et al., N Engl J Med 2011; 364: 1134–1143.

FDA label Tegretol (carbamazepine)

Hypersensitivity Reactions and HLA-A*3101 Allele

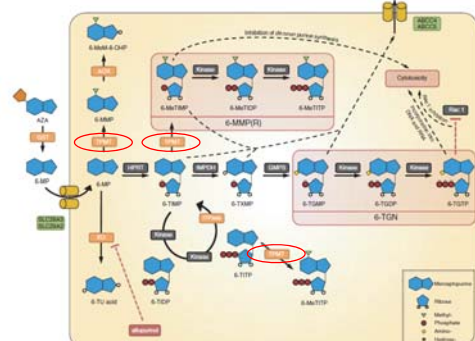
Retrospective case-control studies in patients of European, Korean, and Japanese ancestry have found a moderate association between the risk of developing hypersensitivity reactions and the presence of HLA-A*3101, an inherited allelic variant of the HLA-A gene, in patients using carbamazepine. These hypersensitivity reactions include SJS/TEN, maculopapular eruptions, and Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (see DRESS/Multiorgan hypersensitivity below).

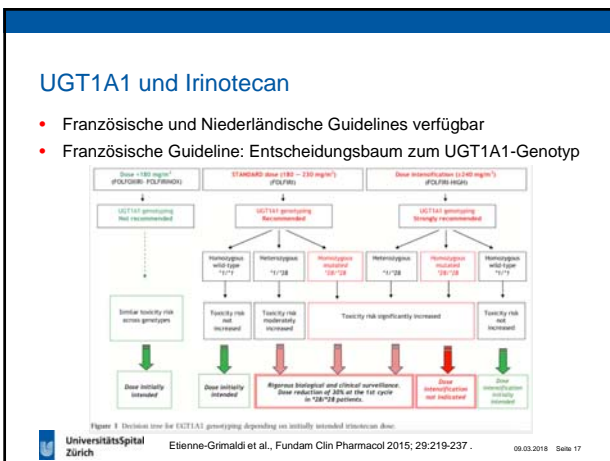
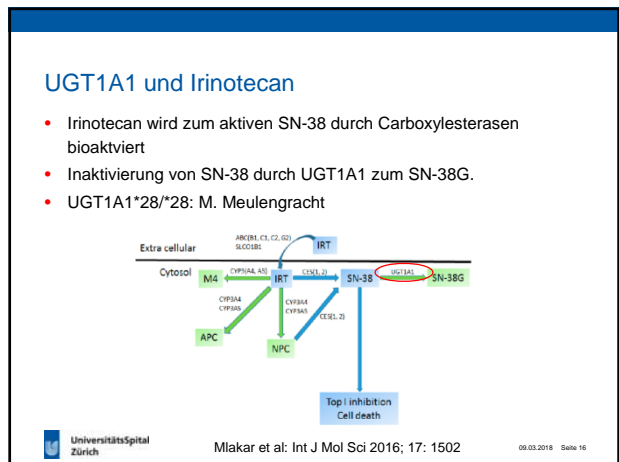
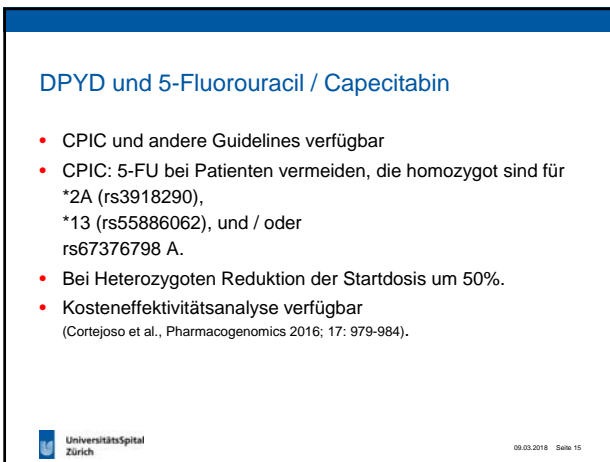
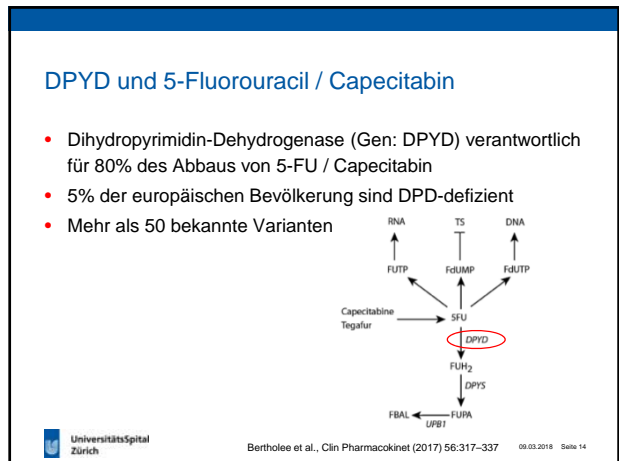
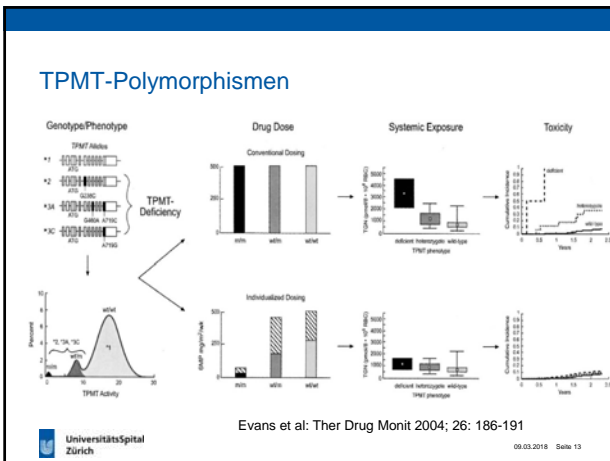
HLA-A*3101 is expected to be carried by more than 15% of patients of Japanese, Native American, Southern Indian (for example, Tamil Nadu) and some Arabic ancestry; up to about 10% in patients of Han Chinese, Korean, European, Latin American, and other Indian ancestry; and up to about 5% in African-Americans and patients of Thai, Taiwanese, and Chinese (Hong Kong) ancestry.

The risks and benefits of Tegretol therapy should be weighed before considering Tegretol in patients known to be positive for HLA-A*3101.

Application of HLA genotyping as a screening tool has important limitations and must never substitute for appropriate clinical vigilance and patient management. Many HLA-B*1502-positive and HLA-A*3101-positive patients treated with Tegretol will not develop SJS/TEN or other hypersensitivity reactions, and these reactions can still occur infrequently in HLA-B*1502-negative and HLA-A*3101-negative patients of any ethnicity. The role of other possible factors in the development of, and morbidity from, SJS/TEN and other hypersensitivity reactions, such as antiepileptic drug (AED) dose, compliance, concomitant medications, comorbidities, and the level of dermatologic monitoring, have not been studied.

Der komplexe Metabolismus von Azathioprin





Fallbeispiel #1

65-jähriger Mann
 Diagnose eines kolorektalen Karzinoms pT3, pN1, M1a, stage IVa vor 1 Monat.
 Leichte sensorische Polyneuropathie seit > 10 Jahren
 Neoadjuvante Chemotherapie mit FOLFIRI geplant (5-FU, Folsäure, Irinotecan, Wiederholung alle 2 Wochen).
 Alternative: FOLFOX, jedoch Polyneuropathie als UAW.
 Danach Operation.
 Genetische Testung auf DPYD und UGT1A1-Polymorphismen zur Prävention einer exzessiven Neutropenie? **Ja!**

09.03.2018 Seite 18

Fallbeispiel #2

45-jährige Frau
 Diagnose Mamma-Ca pT1c, pN1a (3/4), G1, R0, ER 90%,
 HER2-neu score 1+.
 Mastektomie, adjuvante kombinierte antihormonale Therapie und
 Chemotherapie mit anschliessender Radiotherapie.
 Vollständige Remission
 Empfehlung, Tamoxifen für mindestens 5 Jahre zu nehmen.
 Keine Begleitmedikation.
 Risiko eines Versagens von Tamoxifen bei CYP2D6 PMs:
 CYP2D6-Genotypisierung notwendig?

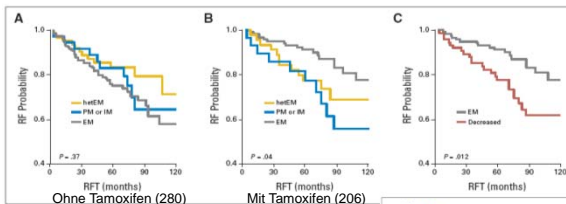
CYP2D6 und Tamoxifen



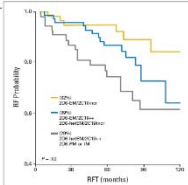
Bioaktivierung zu
 4-OH-Tam und
 4-OH-N-
 desmethyl-Tam
 (=Endoxifen)

Hauptsächlich
 CYP2D6, aber
 auch viele andere
 Enzyme beteiligt.

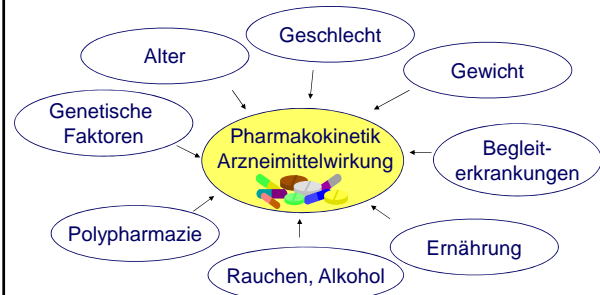
CYP2D6 und Tamoxifen



Beziehungen zwischen Tamoxifen-therapie,
 CYP2D6 Genotyp, CYP2C19*17 und RFT
 (relapse free time)



Einflussfaktoren



CYP2D6: nichtgenetische Einflüsse

Starke Inhibitoren: Bupropion, Cinacalcet, Fluoxetin, Paroxetin, Chindin
Mässige Inhibitoren: Duloxetin, Sertralin, Terbinafin
Schwache Inhibitoren: Amiodaron, Cimetidin
Weitere Inhibitoren: Celecoxib, Chlorpheniramin, Chlorpromazin, (es-) Citalopram, Clemastin, Clomipramin, Cocain, Diphenhydramin, Doxepin, Doxorubicin, Halofantrin, Haloperidol, Histamin H1 Rezeptorantagonisten, Hydroxyzin, Levomepromazin, Methadon, Metoclopramid, Mibefradil, Midodrin, Moclobemid, Perphenazin, Ranitidin, Ritonavir, Ticlopidin, Tripeleennamin
Induktoren: keine? Dexamethason?, Rifampicin?

Fallbeispiel #2

45-jährige Frau
 Diagnose Mamma-Ca pT1c, pN1a (3/4), G1, R0, ER 90%,
 HER2-neu score 1+.
 Mastektomie, adjuvante kombinierte antihormonale Therapie und
 Chemotherapie mit anschliessender Radiotherapie.
 Vollständige Remission
 Empfehlung, Tamoxifen für mindestens 5 Jahre zu nehmen.
 CYP2D6*1/*4, keine CNV: Intermediate metabolizer.
 Empfehlung: 40 mg Tamoxifen tgl. und TDM nach 4-8 Wochen.
 TDM: Endoxifenkonzentrationen im ther. Bereich.

