

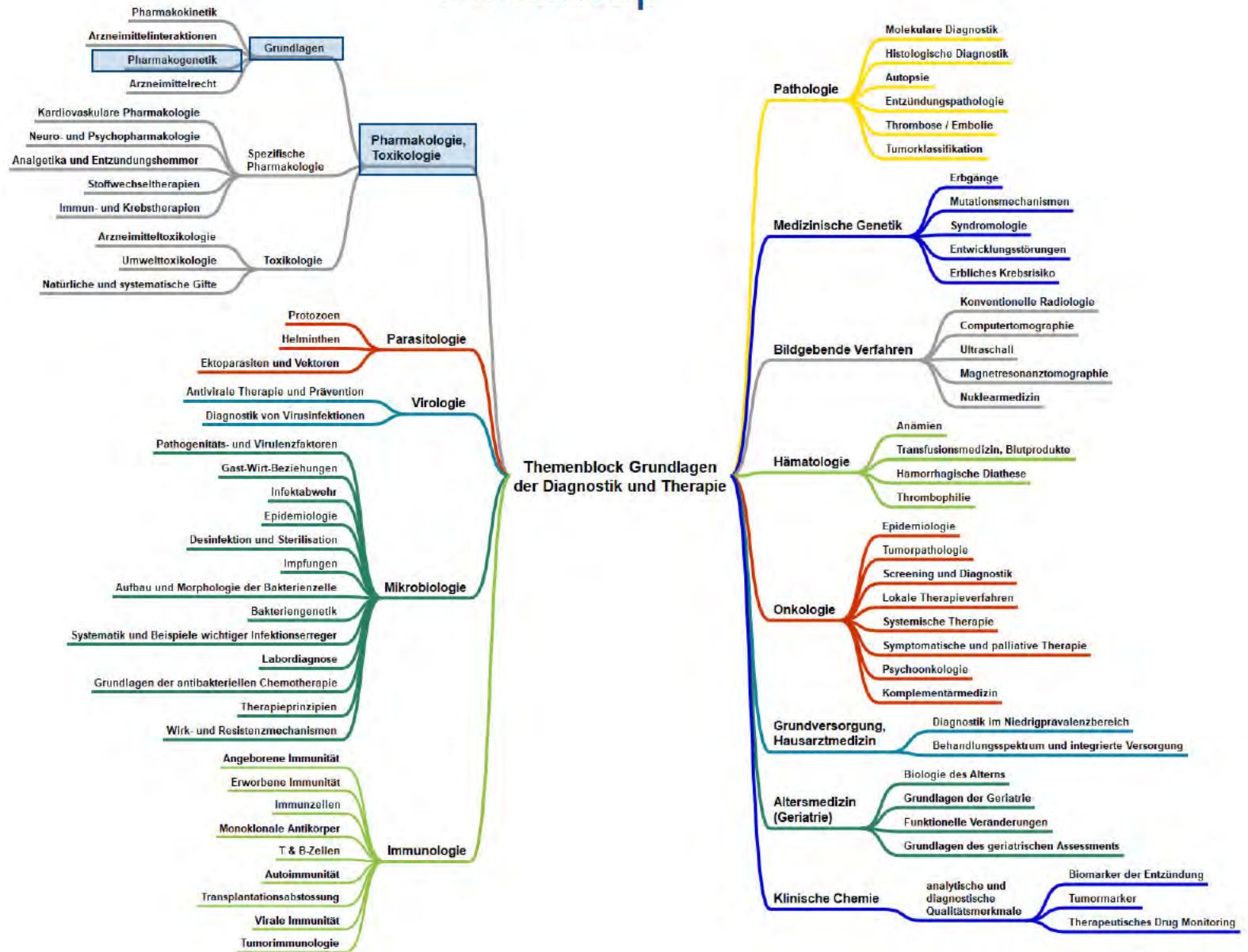
Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

Gerd Kullak-Ublick, Ivanka Curkovic

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Universitätsspital Zürich

Mindmap



Lernziele

- ✓ Bedeutung der Pharmakogenetik als Determinante der Arzneimittelantwort
- ✓ Kenntnis der wichtigsten Gene, welche beim Vorliegen von Varianten zu einer Veränderung des Arzneimittelabbaus führen können
- ✓ Kenntnis, bei welchen Medikamenten die Durchführung pharmakogenetischer Tests vorgeschrieben ist
- ✓ Kenntnis der Risiken, welche bei Nichtbeachtung pharmakogenetischer Faktoren auftreten können
- ✓ einige Beispiele onkologischer Therapien, deren Einsatz nur möglich ist nach vorausgegangener pharmakogenetischer Testung

Definitionen

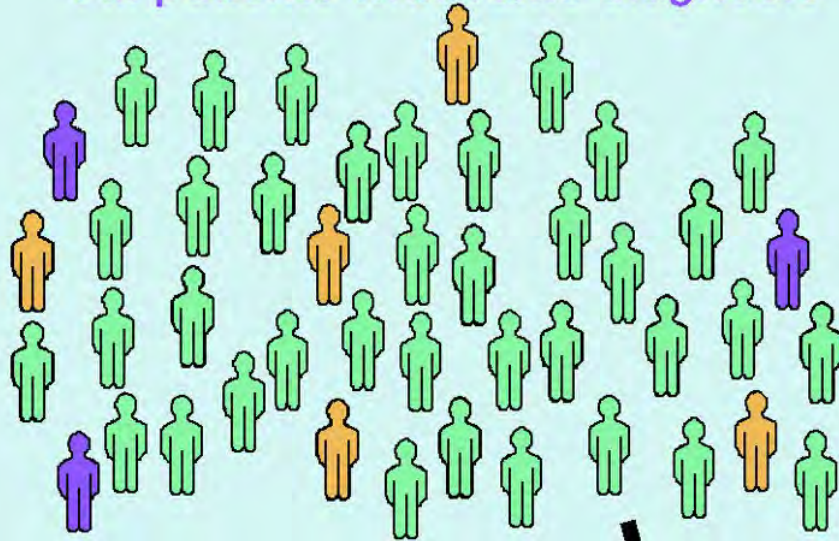
Pharmakogenomik

Gesamtes
Genspektrum, das das
Verhalten und die
Empfindlichkeit eines
Organismus auf ein
Arzneimittel definiert

Pharmakogenetik

Vererbte Unterschiede in
Arzneimittelabsorption,
- metabolismus und
- ausscheidung sowie
Wirksamkeit

All patients with same diagnosis



1

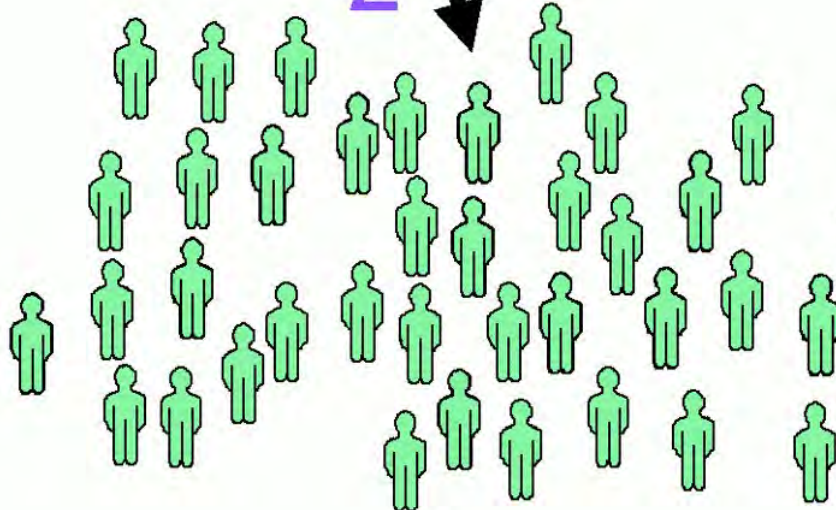
Remove
non-responders
and toxic responders



2

Treat

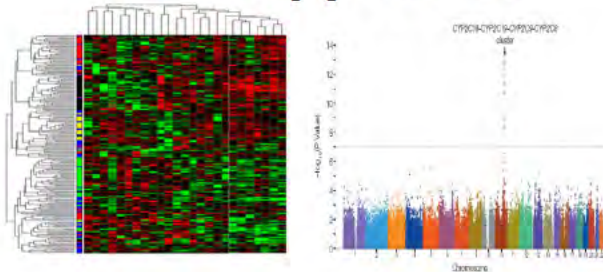
Responders and Patients
Not Predisposed to Toxicity



Pharmacogenomics: Hype or hope ?

**Genome wide
approach**

**Gene-Expression
GWA approach**



**Next generation
sequencing**

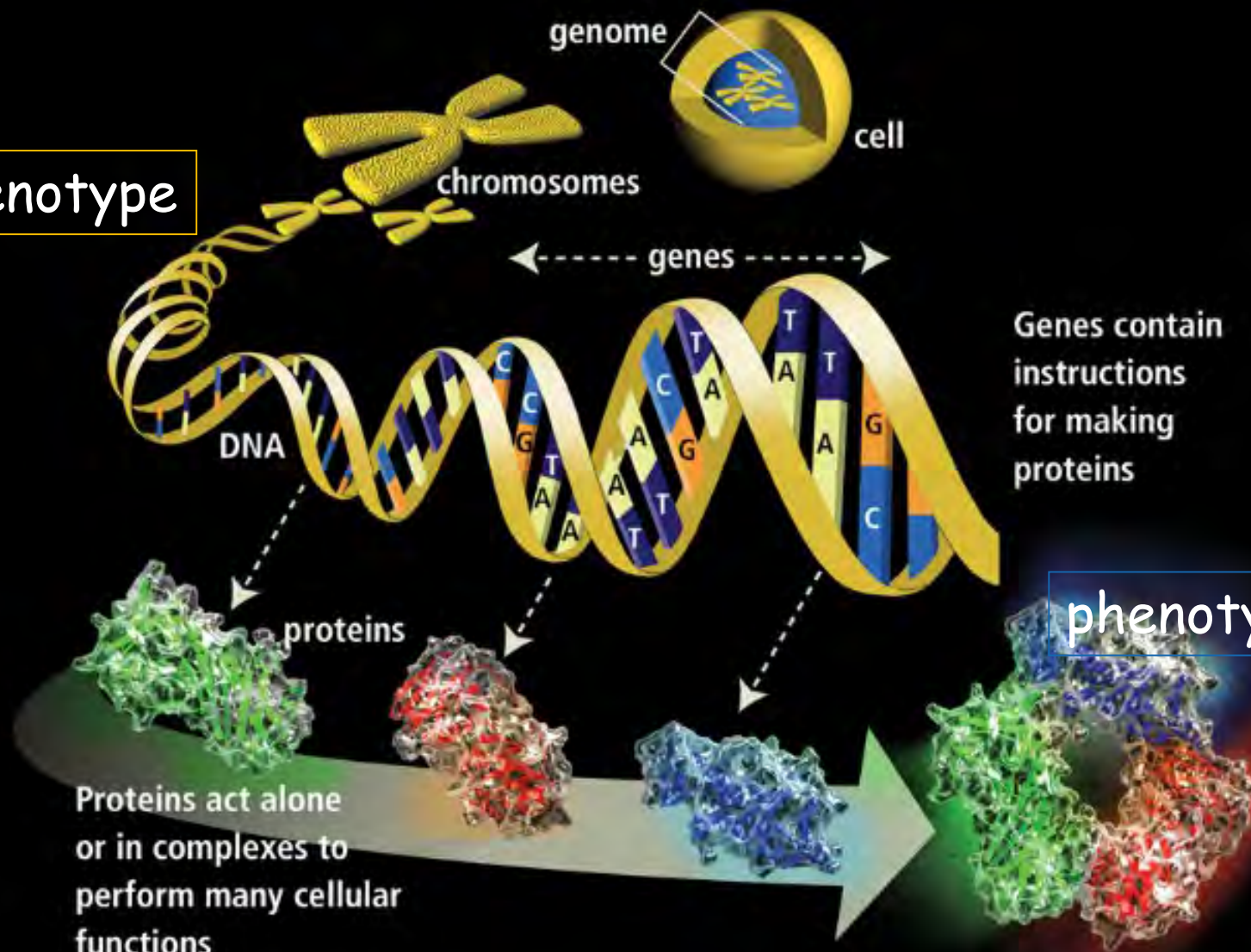


the individual genome

**single gene
approach**

**candidate-
pathway
approach**

genotype



Mutationen im menschlichen Genom

3.1 Gigabasen

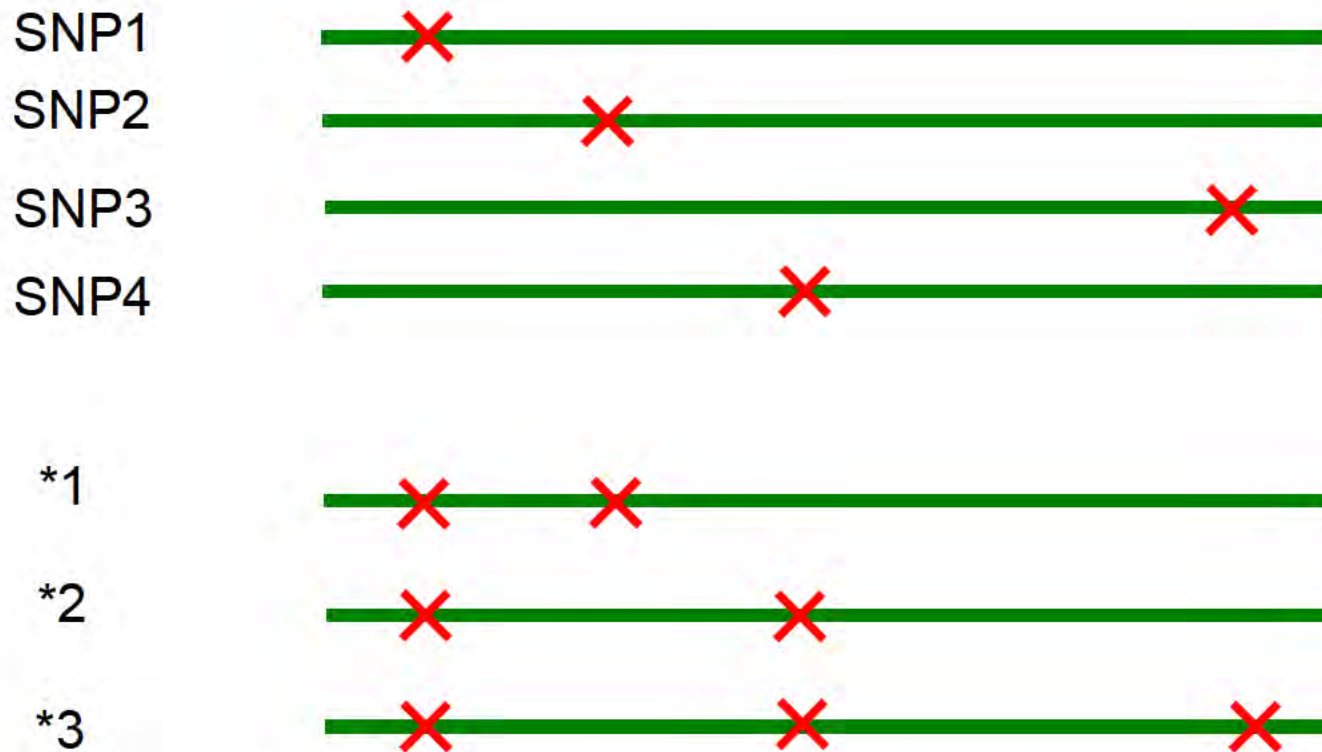
~ 99% identisch

~ 1%
unterschiedlich

~ 3 Millionen SNPs
pro Individuum

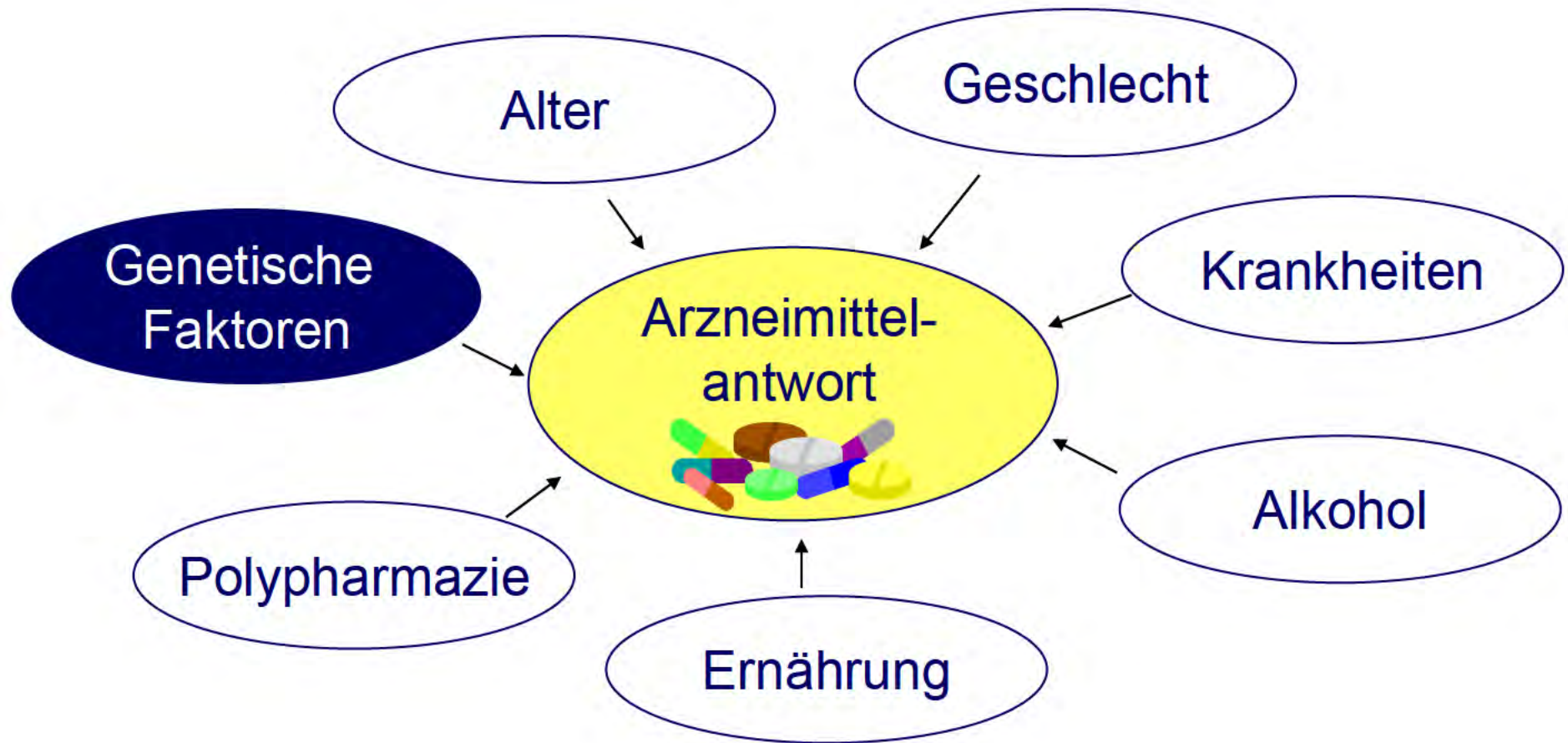
10% kodierende
Gensequenzen

Haplotypen



SNP: single nucleotide polymorphism, d.h. eine Base geändert

Determinanten der Arzneimittelantwort



Genetische Determinanten der Arzneimittelantwort

Pharmakokinetik

Pharmakodynamik



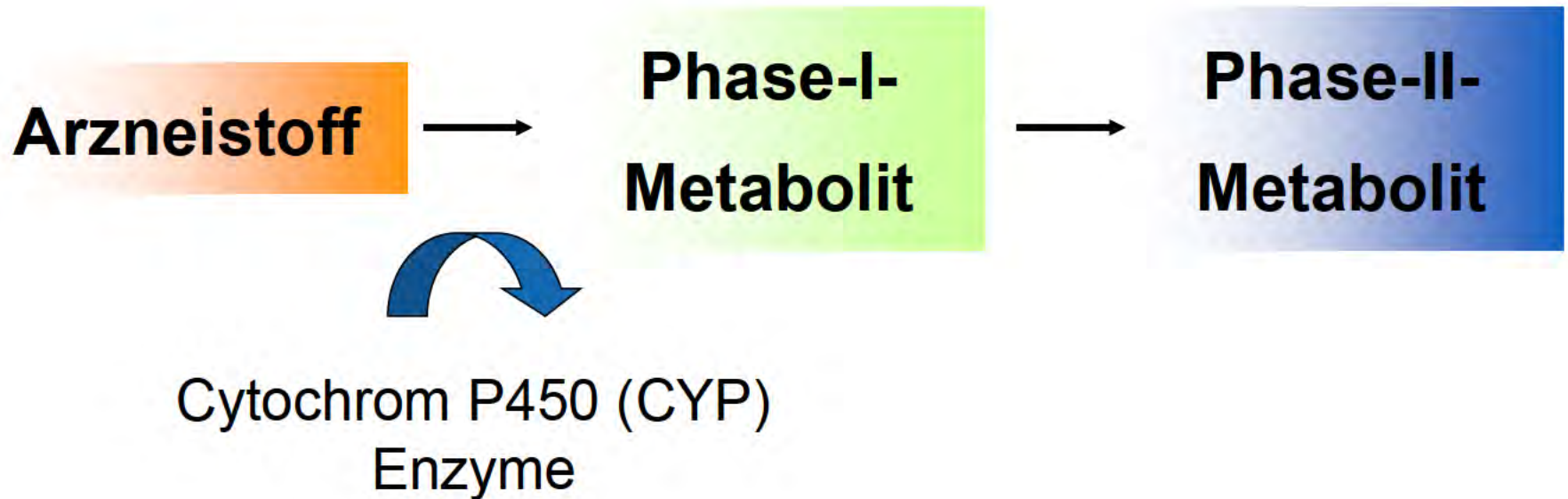
Krankheits-Genotyp

Komorbidität

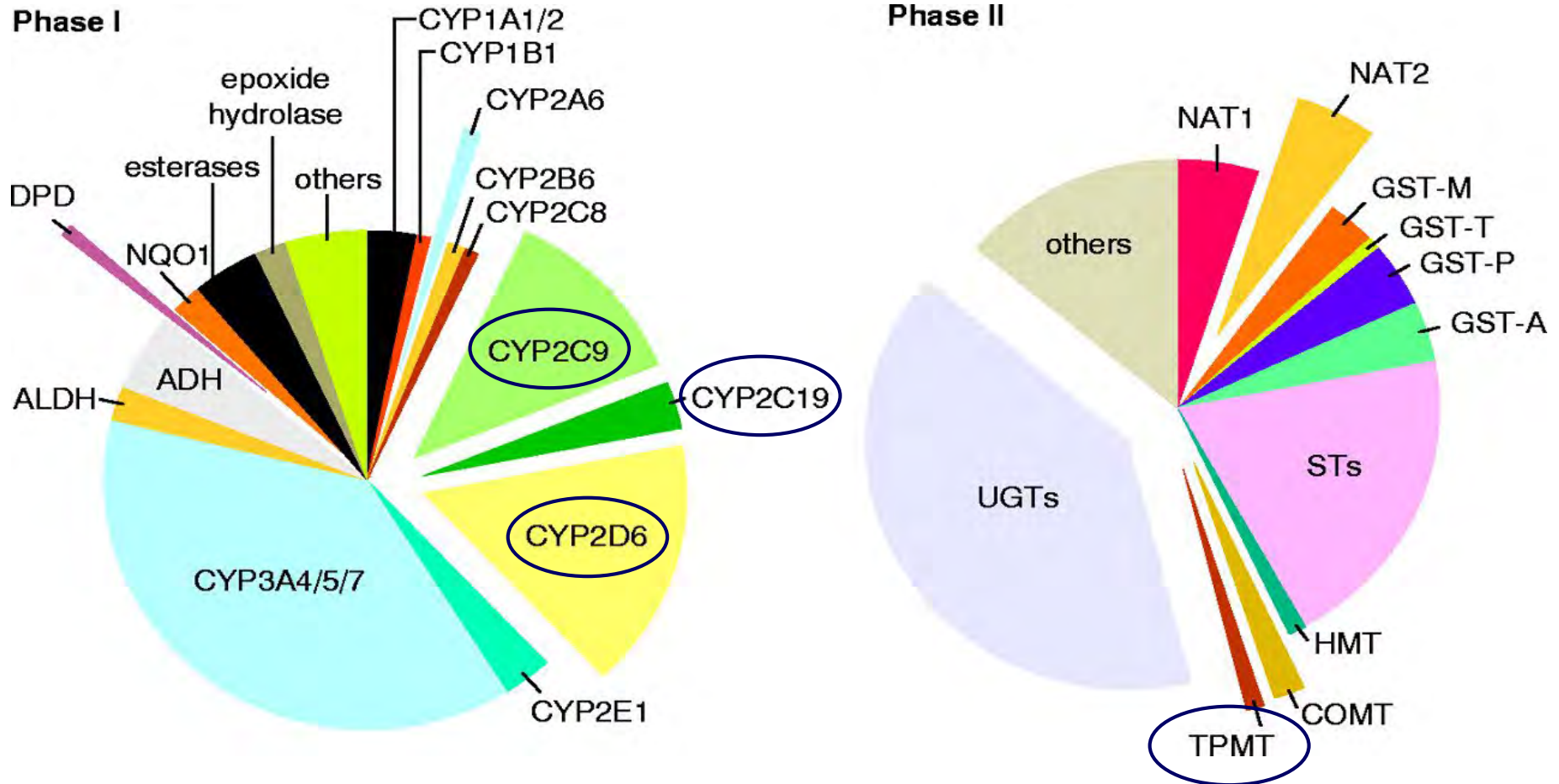
Arzneimittelmetabolismus

Phase I-Reaktionen

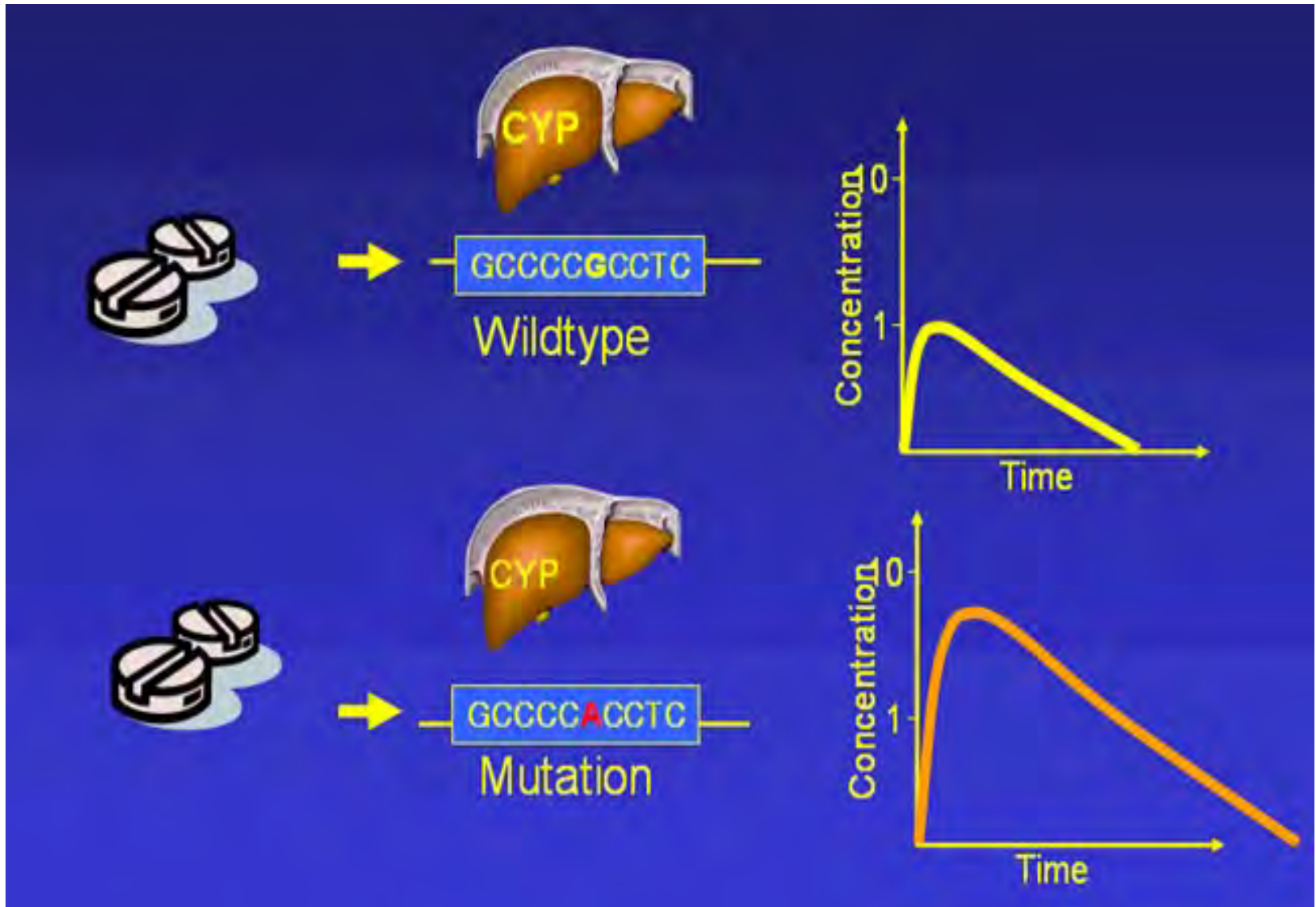
Phase II-Reaktionen



Arzneimittelmetabolisierende Enzyme



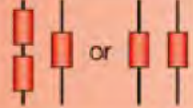
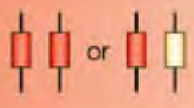
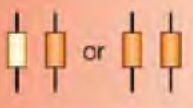

Genetischer Polymorphismus im Arzneimittelabbau

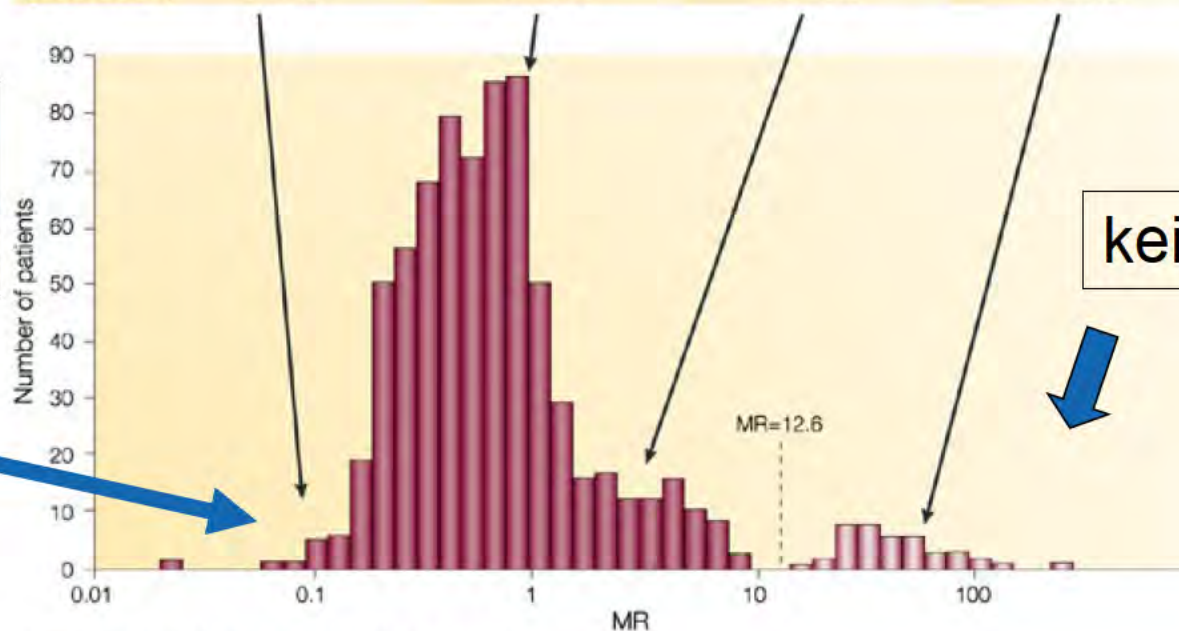


Pharmakogenetik von CYP2D6

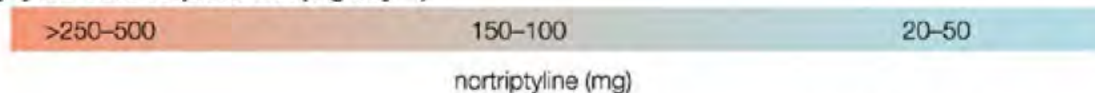
- > 70 Allele; 5 verantwortlich für 95% der Variabilität
- Substrate: u.a. Betablocker, Tamoxifen, Antidepressiva, Antipsychotika, Kodein
- PM Frequenz bei Kaukasiern: 7-10%
- PM Frequenz bei Asiaten: < 1%

Pharmakogenetik von CYP2D6

Genotype				
Phenotype	Ultrarapid metabolizers	Extensive metabolizers	Intermediate metabolizers	Poor metabolizers
Frequency (Caucasians)	5–10%	80–85%	10–15%	5–10%

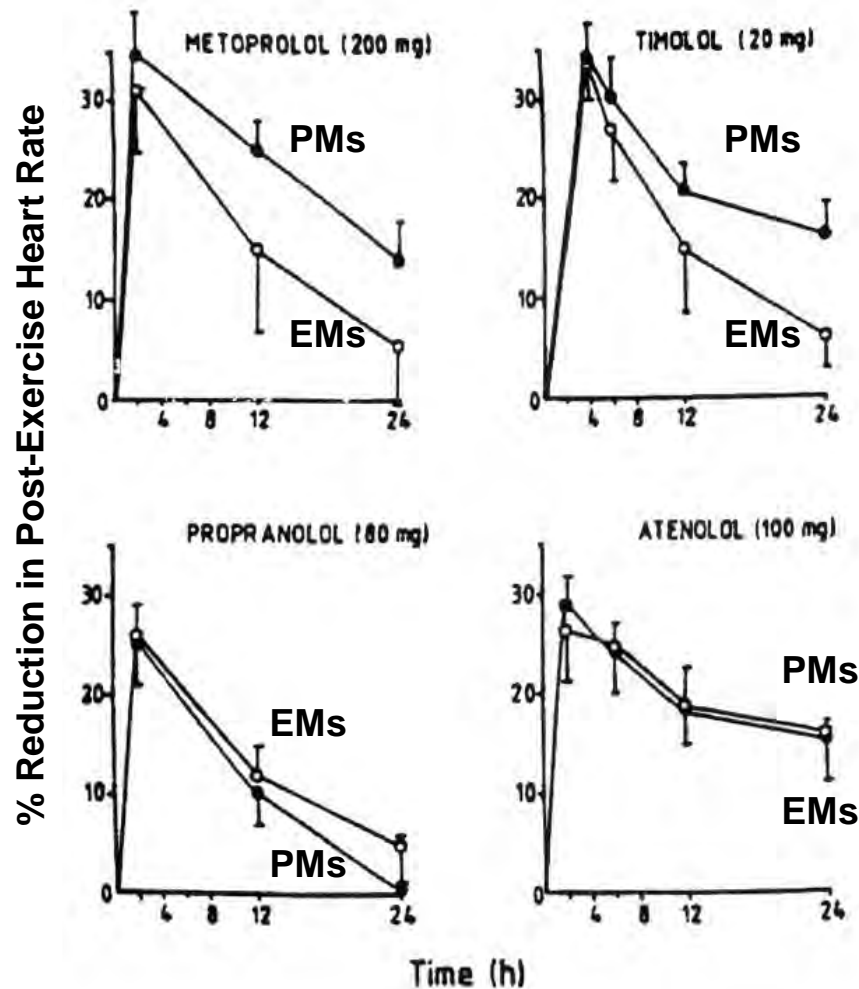


Nortriptyline dose requirement (mg day⁻¹)



Nature Reviews | **Genetics**

CYP2D6 und Betablocker



Drug	% metabolized by CYP2D6
Metoprolol	75
Timolol	>80
Propranolol	40
Atenolol	0

Vulnerable Patientengruppen

Nach einer Geburt erhielt eine Patientin Kodein zur Schmerztherapie.

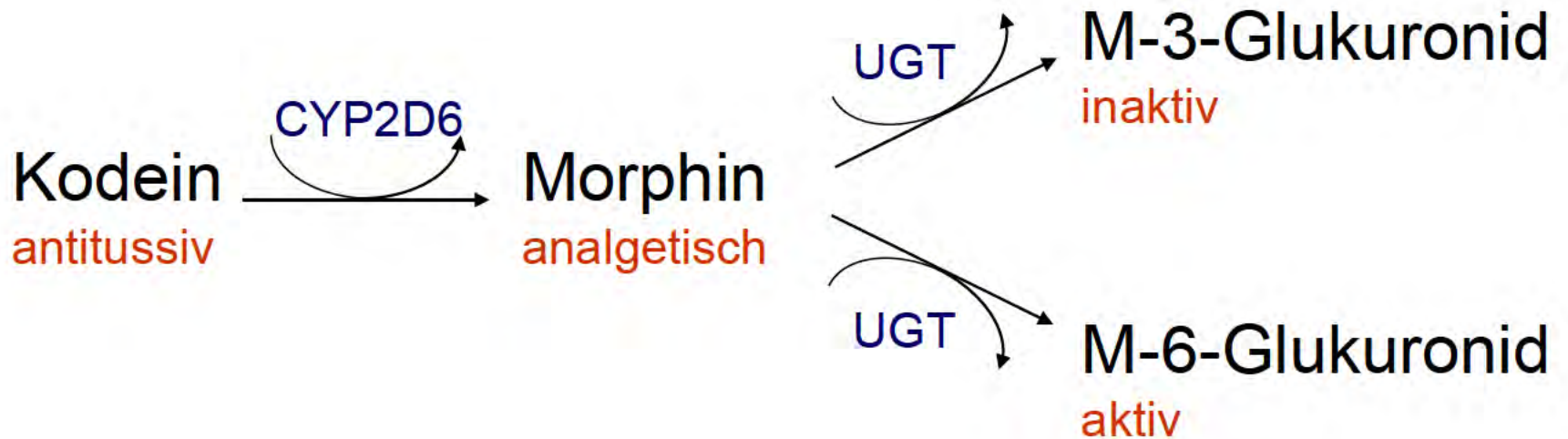
Der Säugling zeigte ab Tag 7 postpartal intermittierende Phasen von Schwierigkeiten beim Stillen und Lethargie.

Am 12. Tag hatte er gräuliche Haut und seine Milchaufnahme war gesunken.

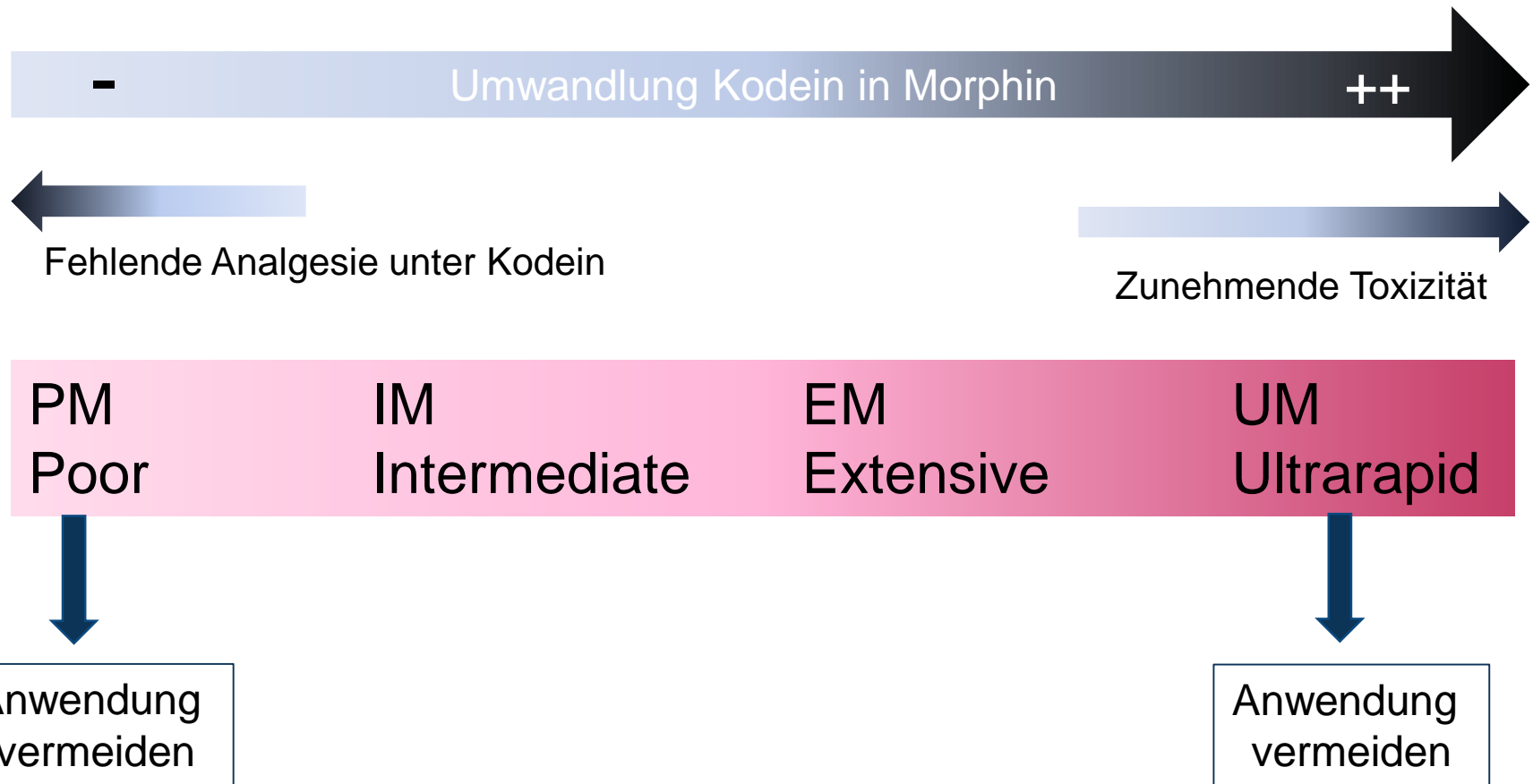
An Tag 13 wurde er tot aufgefunden (Tod durch Atemstillstand).

Koren et al, Lancet 2006

CYP2D6 und Kodein



Wirkung und Toxizität von Kodein in Abhängigkeit des CYP2D6-Metabolisierungs-Typs



Vulnerable Patientengruppen

Nach einer Geburt erhielt eine Patientin Kodein zur Schmerztherapie.

Der Säugling zeigte ab Tag 7 postpartal intermittierende Phasen von Schwierigkeiten beim Stillen und Lethargie.

Am 12. Tag hatte er gräuliche Haut und seine Milchaufnahme war gesunken.

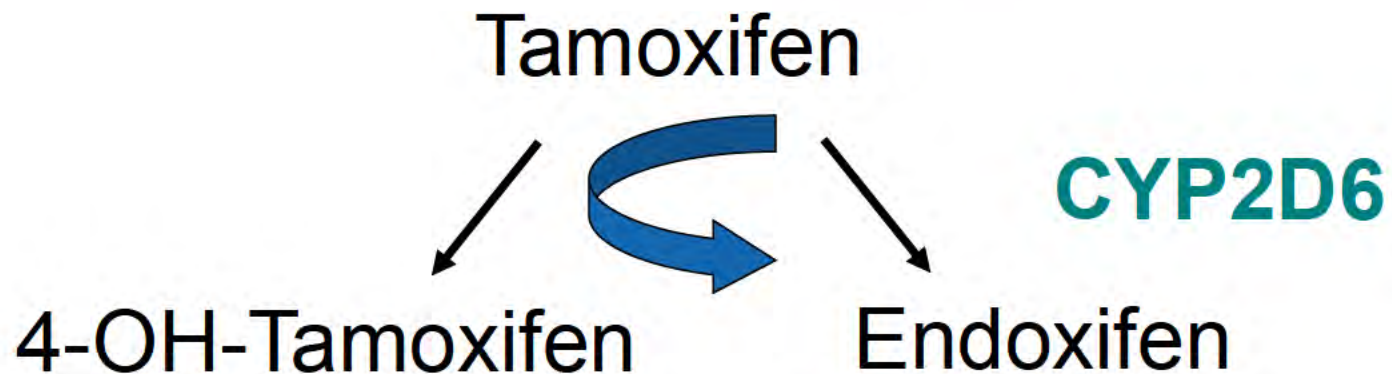
An Tag 13 wurde er tot aufgefunden (Tod durch Atemstillstand).

Postmortem: Serumkonzentration von Morphin betrug 70 ng/ml.
(normalerweise 0–2.2 ng/ml)

Mutter war genetisch Ultraschnellmetabolisierer von CYP2D6.

--> jetzt nicht mehr zugelassen bei Kindern unter 12j Koren et al, Lancet 2006
Schwangeren und Stillenden und Ultraschnellmetabolisierer

CYP2D6 und Tamoxifen



CYP2D6 Langsammetabolisierer



niedrigere Endoxifen-Plasmaspiegel



ungünstigerer klinischer Verlauf bei Mamma-Ca

Pharmakogenetik von CYP2C9

- 2 häufige variante Allele
- Substrate: u.a. Tolbutamid, orale Antikoagulantien, Phenytoin, NSAID
- PM Frequenz bei Kaukasiern: 6-8%
- PM Frequenz bei Asiaten: 0-2%

CYP2C9 Polymorphism



Allele	Nucleotide changes	Exon location	Protein variation	Activity compared with <i>CYP2C9*1/*1</i>	Allele frequency		
					Africans	Asians	Caucasians
<i>CYP2C9*2</i>	430C→T	Exon 3	Arg144Cys	Decrease	4%	0%	11%
<i>CYP2C9*3</i>	1075A→C	Exon 7	Ile359Leu	Decrease	2%	3%	7%
<i>CYP2C9*4</i>	1076T→C	Exon 7	Ile359Thr	-	0%	-	0%
<i>CYP2C9*5</i>	1080C→G	Exon 7	Asp360Glu	Decrease	1.8%	-	0%
<i>CYP2C9*6</i>	818delA	Exon 5	Null allele	No activity	0.6%	-	0%
<i>CYP2C9*7</i>	55C→A	Exon 1	Leu19Ile	-	-	-	-
<i>CYP2C9*8</i>	449G→A	Exon 3	Arg150His	Increase	6.7%	-	-
<i>CYP2C9*9</i>	752A→G	Exon 5	His251Arg	Decrease	-	-	-
<i>CYP2C9*10</i>	815A→G	Exon 5	Glu272Gly	-	-	-	-
<i>CYP2C9*11</i>	1003C→D	Exon 7	Arg335Trp	Decrease	2.7%	-	0.4%
<i>CYP2C9*12</i>	1465C→D	Exon 9	Pro489Ser	Decrease	-	2%	-

CYP2C9 Testung vor Therapie mit **Siponimod**

FDA "Label"

CAVE!

Genetischer Test vorgeschrieben

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use **MAYZENT** safely and effectively. See full prescribing information for MAYZENT.

MAYZENT® (siponimod) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019

INDICATIONS AND USAGE

MAYZENT is a sphingosine 1-phosphate receptor modulator indicated for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (MS), to include clinically isolated syndrome, relapsing-remitting disease, and active secondary progressive disease, in adults. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Assessments are required prior to initiating MAYZENT (2.1)
- Titration is required for treatment initiation (2.2, 2.3)
- The recommended maintenance dosage is 2 mg (2.2)
- The recommended maintenance dosage in patients with a CYP2C9 *1/*3 or *2/*3 genotype is 1 mg (2.3)
- First-dose monitoring is recommended for patients with sinus bradycardia, first- or second-degree [Mobitz type I] atrioventricular (AV) block, or a history of myocardial infarction or heart failure (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

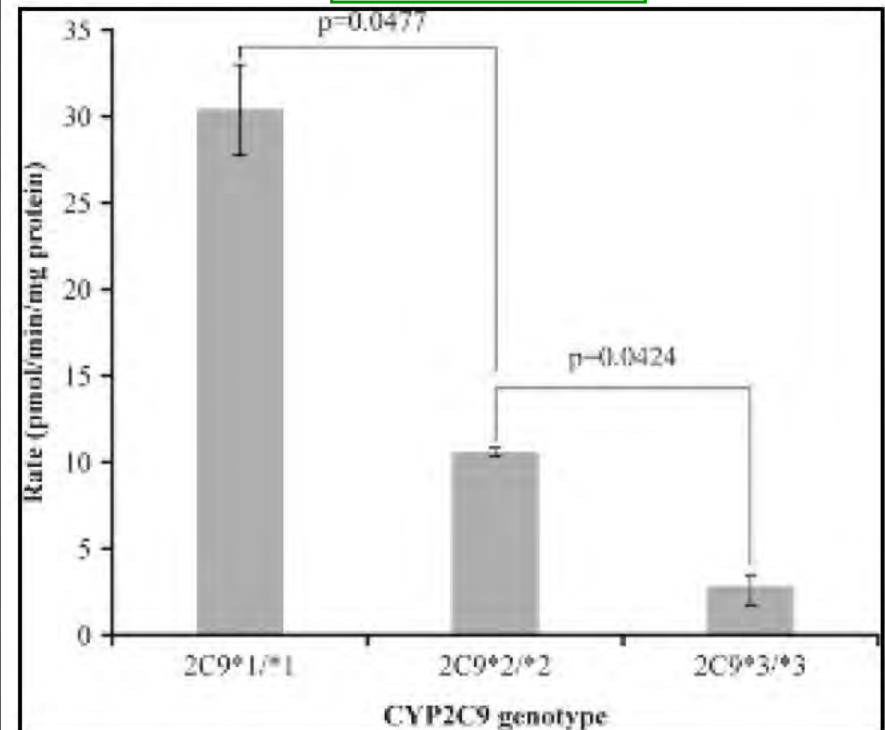
Tablets: 0.25 mg and 2 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Patients with a CYP2C9 *3/*3 genotype (4)
- In the last 6 months, experienced myocardial infarction, unstable angina, stroke, TIA, decompensated heart failure requiring hospitalization, or Class III/IV heart failure (4)
- Presence of Mobitz type II second-degree, third-degree AV block, or sick sinus syndrome, unless patient has a functioning pacemaker (4)

Comparison of [¹⁴C]siponimod metabolism rates in human liver microsomes (HLM) from individual donors with three different CYP2C9 genotypes

Medikament

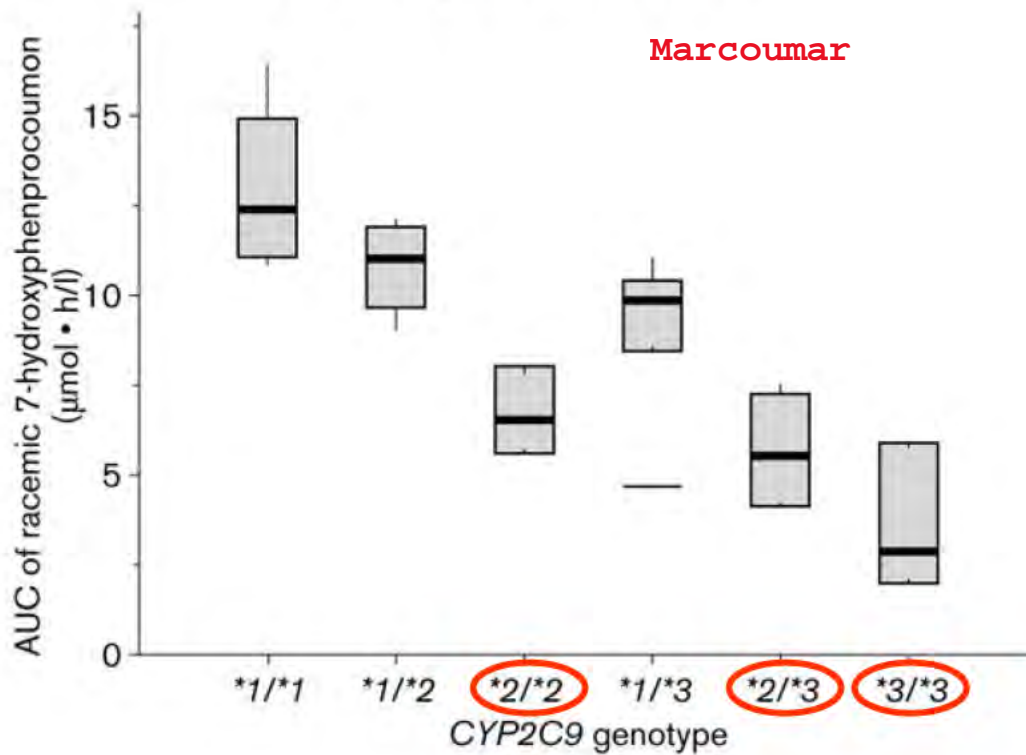


Jin Y et al., Eur J Clin Pharmacol 2018;74(4):455-464

Pharmakogenetik von CYP2C9

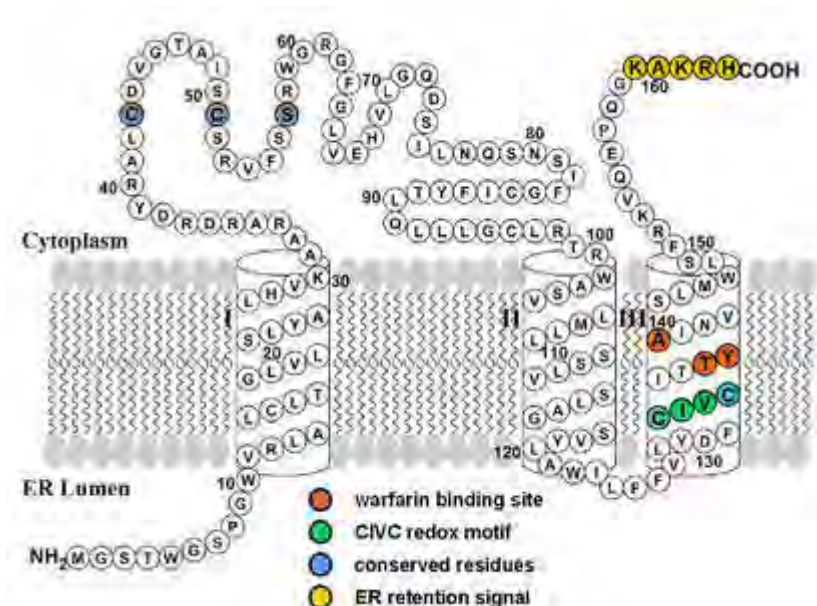
Medikament

Phenprocoumon



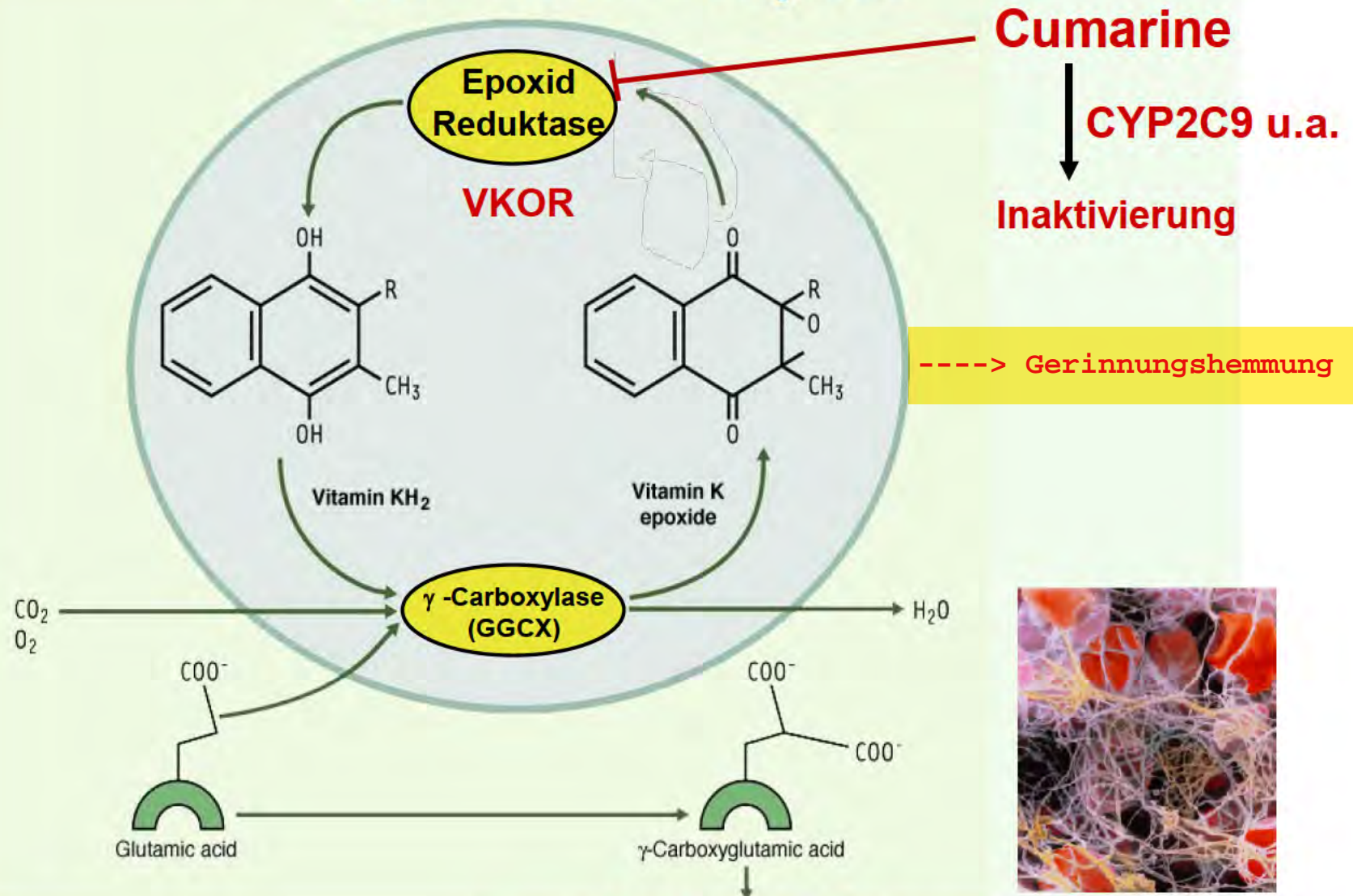
VKORC1

(Vitamin K-Epoxid-Reduktase Complex Untereinheit 1)



Rost et al. & Li et al., Nature 2004

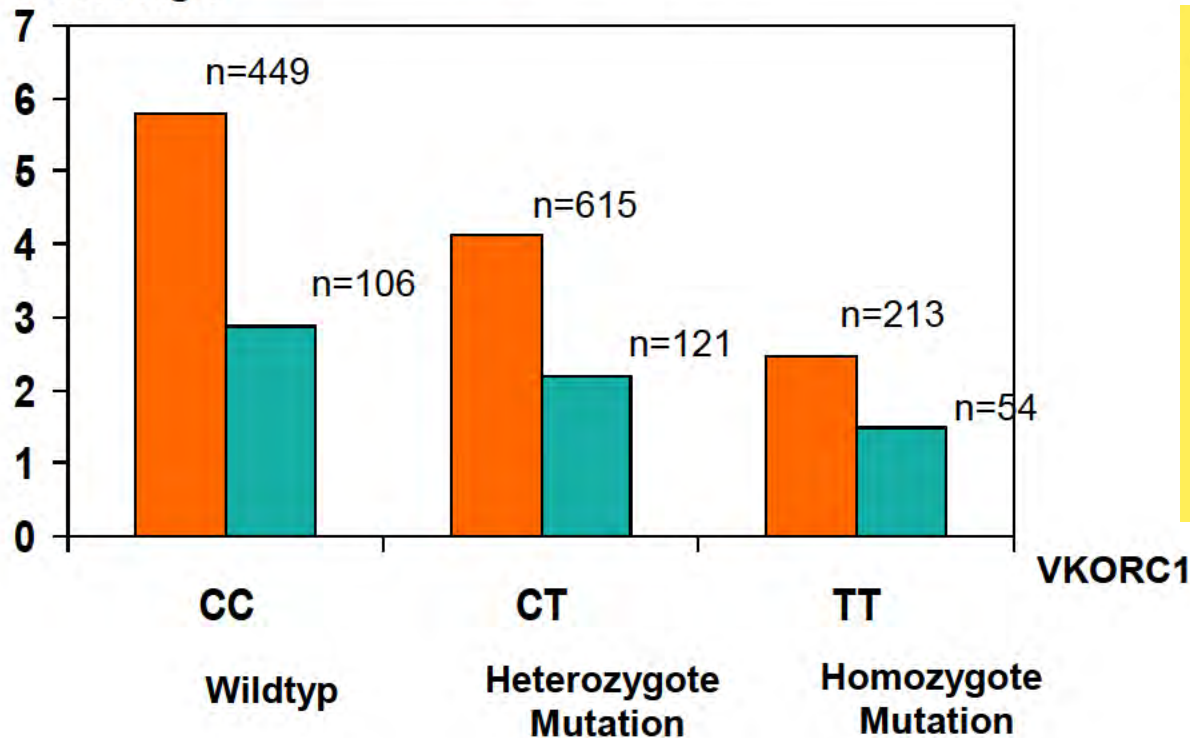
Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ inhibieren den Vitamin K Zyklus



VKORC1 Polymorphismen, die zu erhöhter Cumarin Sensitivität führen

geschätzte Dosis mg/d

■ Warfarin ■ Phenprocoumon



➤ VKORC1 and CYP2C9 Polymorphismen sagen bis zu 60% des Warfarin Dosisbedarfs vorher

Stehle et al, Clin Pharmacokinet 2008; 47: 565-594

VKORC1 Mutationen können auch mit einer Cumarin *Resistenz assoziiert sein*

Amino acid change	Warfarin Daily Dose	Resistance Phenotype	Range of dose adjustment
Val ²⁹ → Leu Ala ⁴¹ → Ser	14 mg 16 mg	Moderate	Dosis: + 3 - + 5-fach
Arg ⁵⁸ → Gly Val ⁶⁶ → Met	32–36 mg 27–35 mg	Major	Dosis: + 6 - + 8-fach Dosis: >5 -fach
Leu ¹²⁸ → Arg Val ⁴⁵ → Ala	> 45 mg Target INR never reached	Severe	Dosis: >9 -fach komplette Resistenz

⇒ Änderungen einzelner Aminosäuren können zu einer enormen Dosisvariabilität führen

CYP2C19 Substrate

Protonenpumpeninhibitoren

Medikament

Cyclophosphamid

Medikament

- ➔ bei Schnellmetabolisierern:
- Ovariale Insuffizienz
 - Urotoxizität

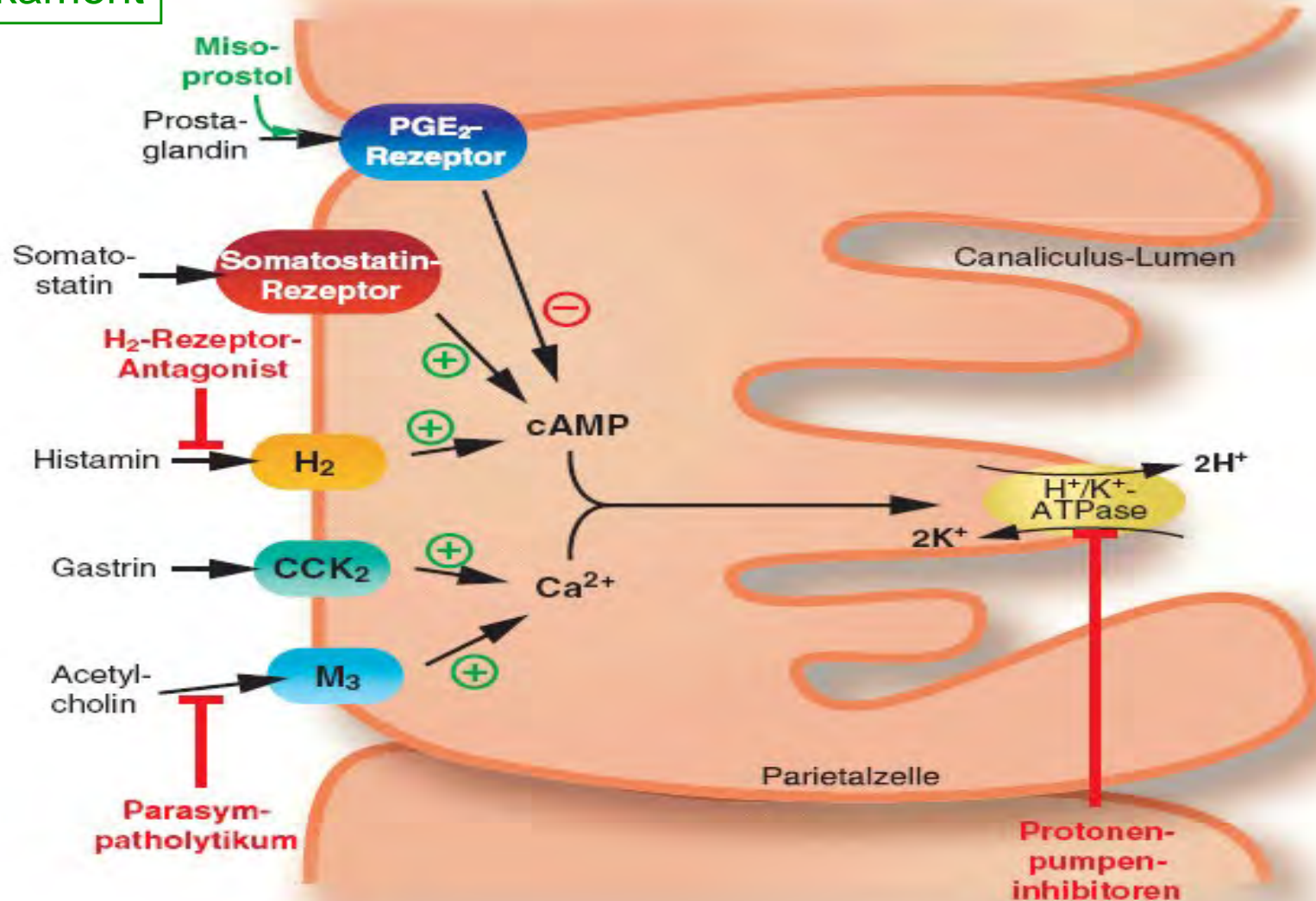
Clopidogrel

Medikament

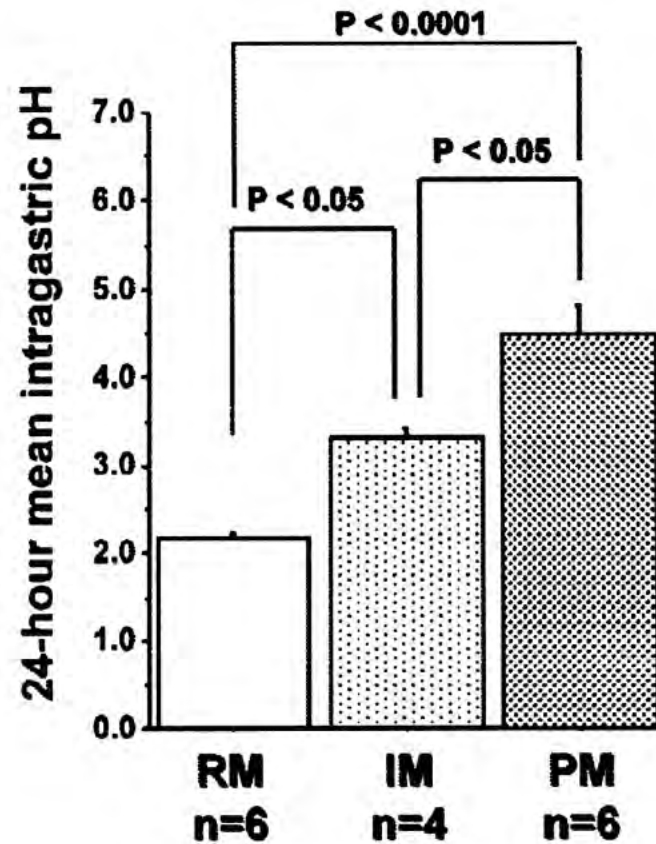
- ➔ Prodrug, muss über CYP2C19 aktiviert werden
- ➔ 25% zeigen ein geringes Ansprechen, dadurch erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse !

Wirkmechanismus der Protonenpumpeninhibitoren

Medikament

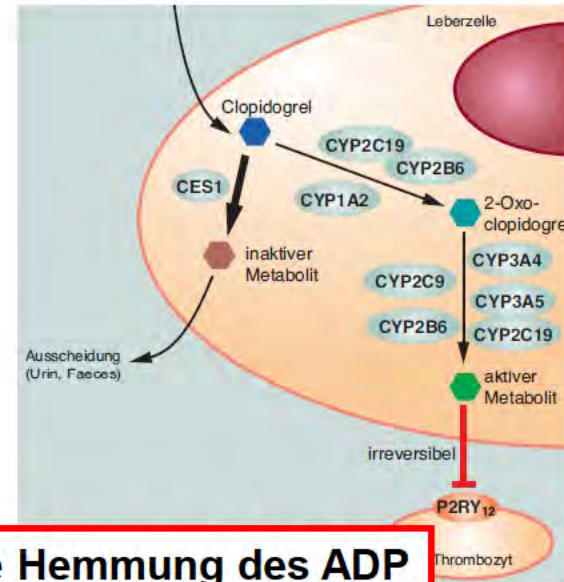
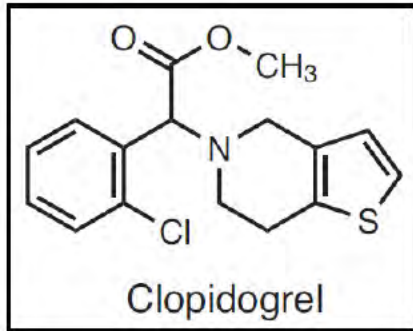


Abhängigkeit des pH im Magen (24 h) vom CYP2C19 Genotyp unter 20 mg Omeprazol

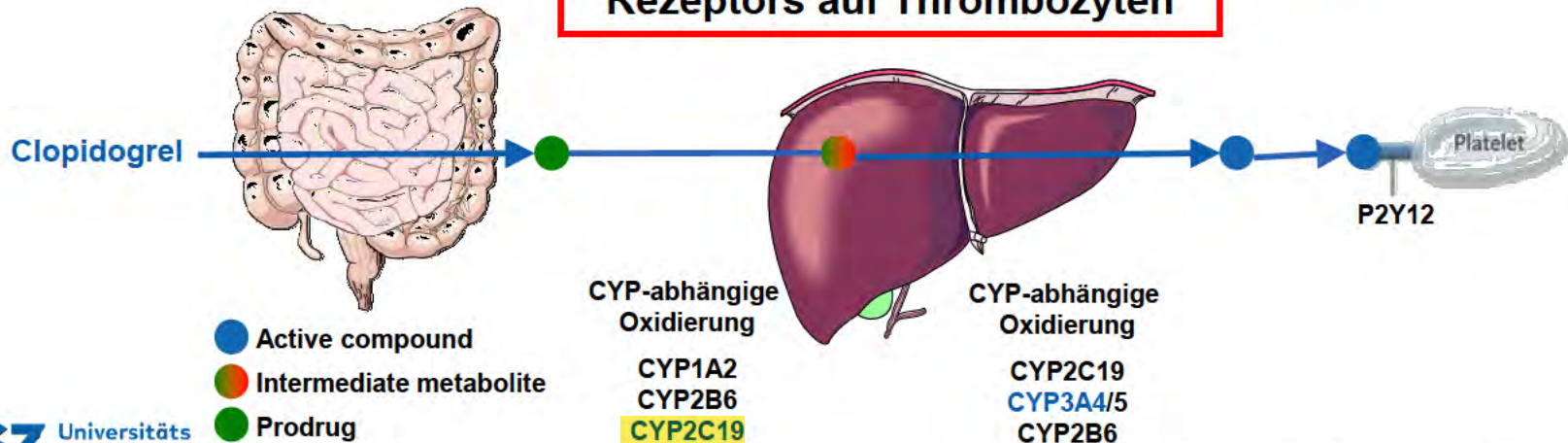


Clonidogrel wird durch CYP-Enzyme in der Leber in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt

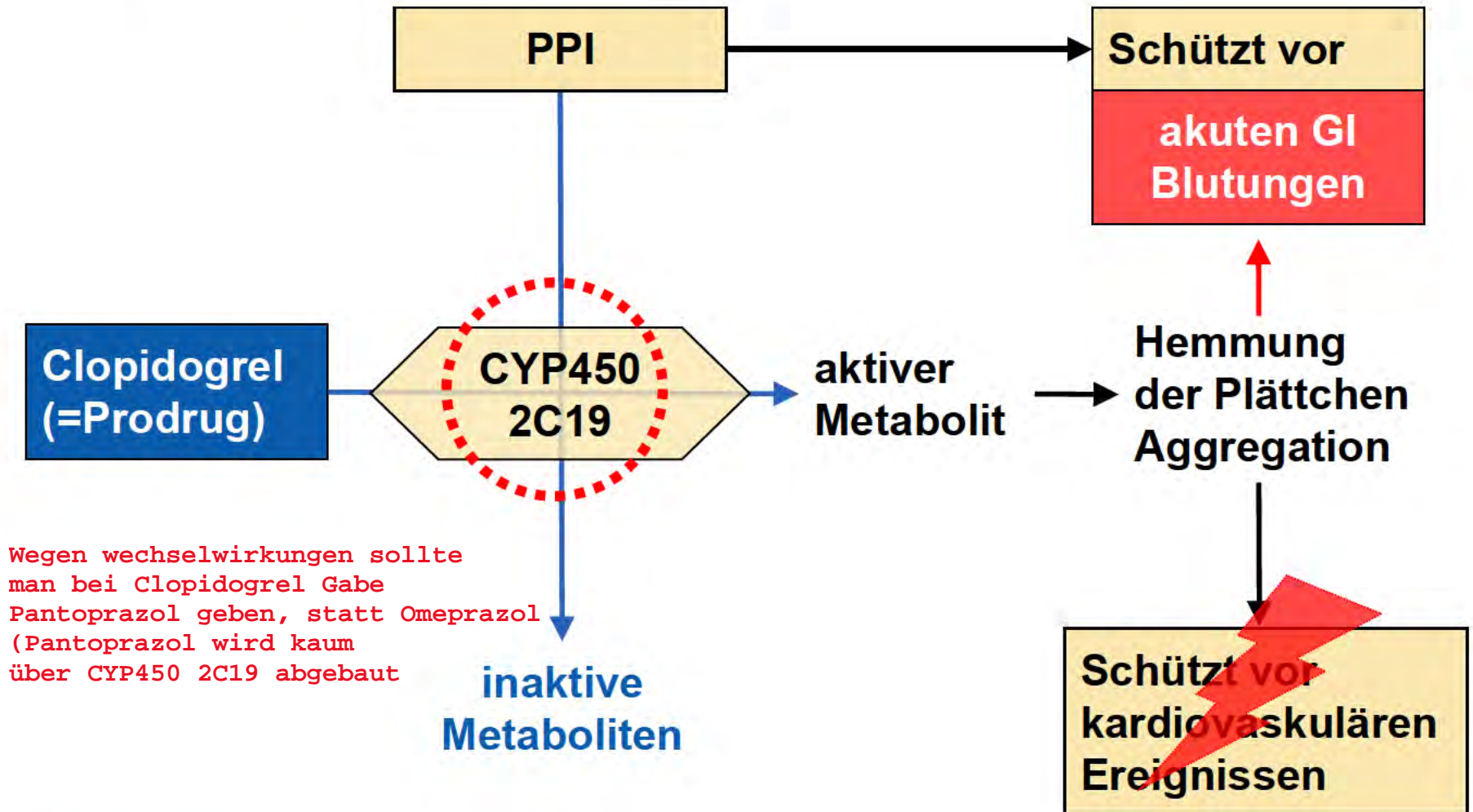
Medikament



Irreversible Hemmung des ADP Rezeptors auf Thrombozyten

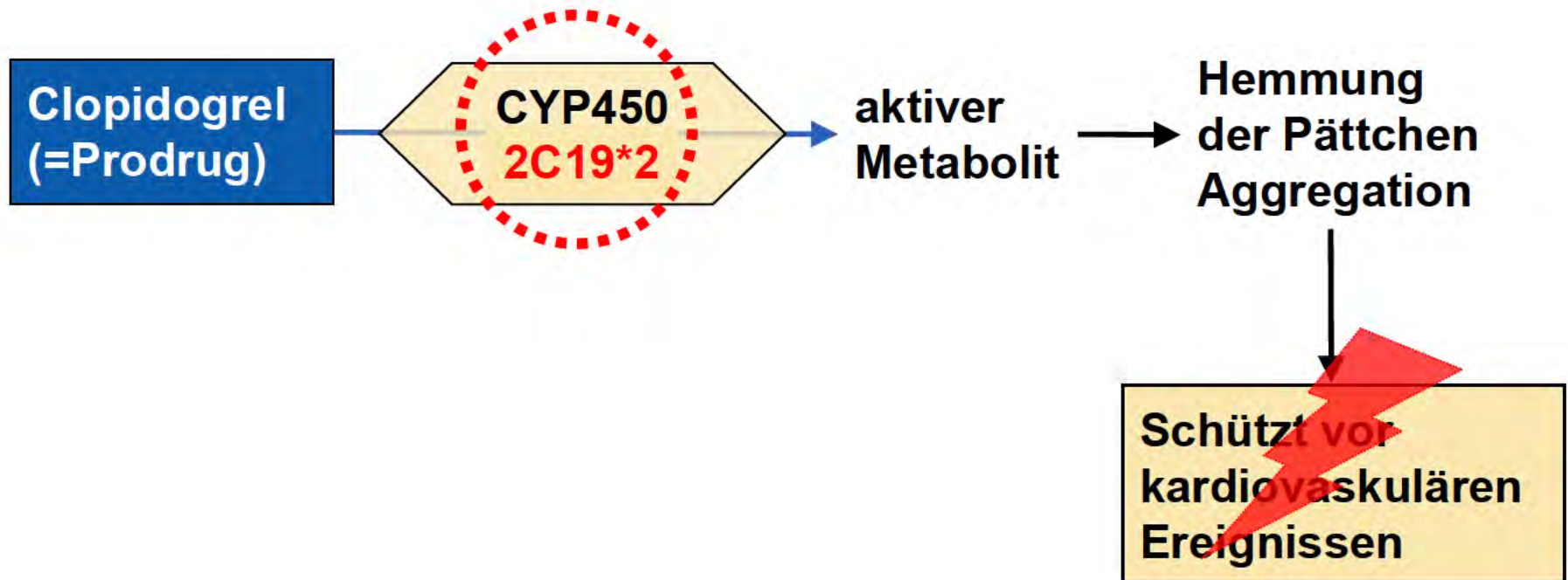


Mutmassliche Interaktion zwischen PPIs und Clopidogrel

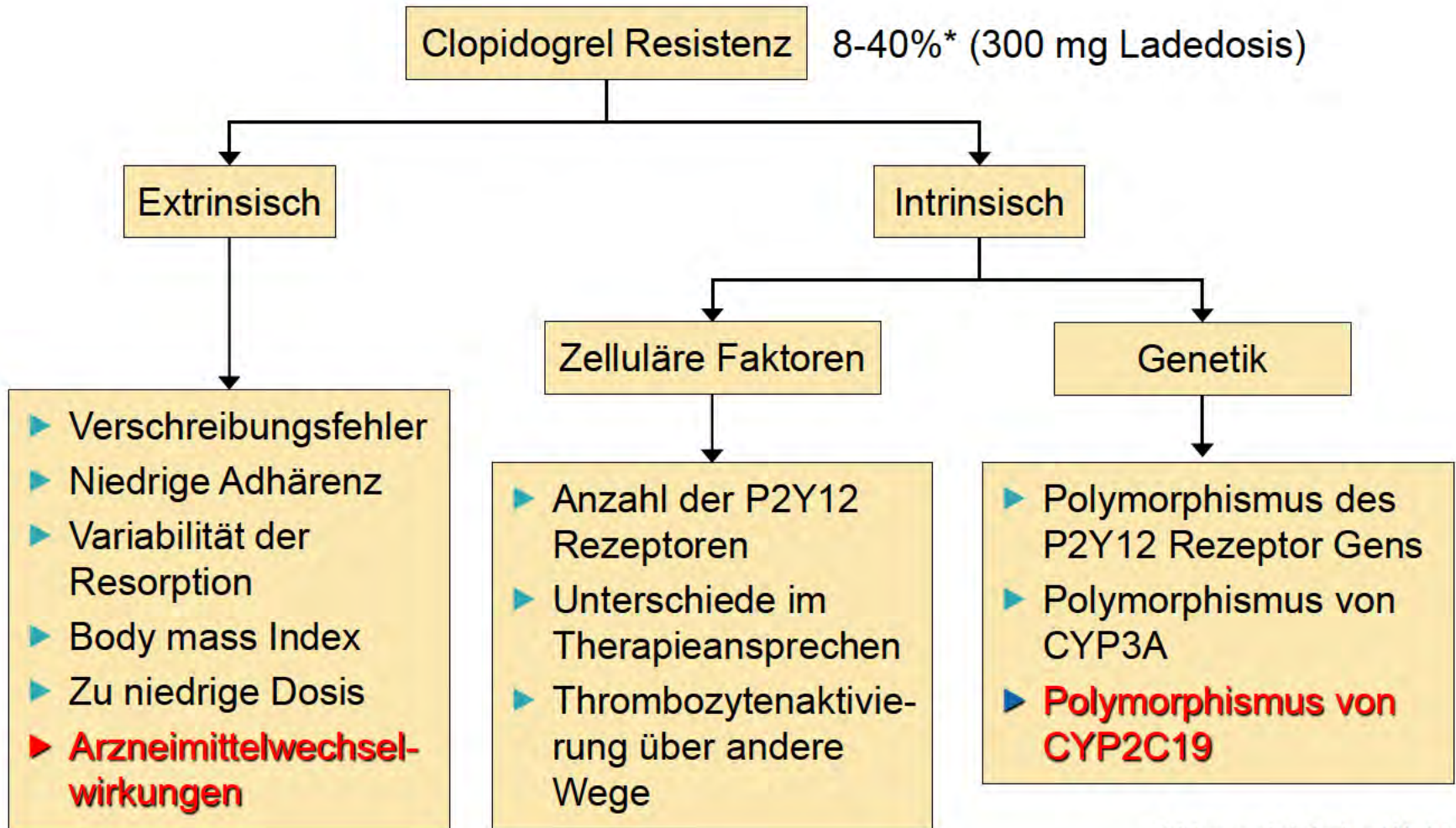


CYP2C19*2 und Clopidogrel Resistenz

Poor Metabolizer



Clopidogrel Resistenz

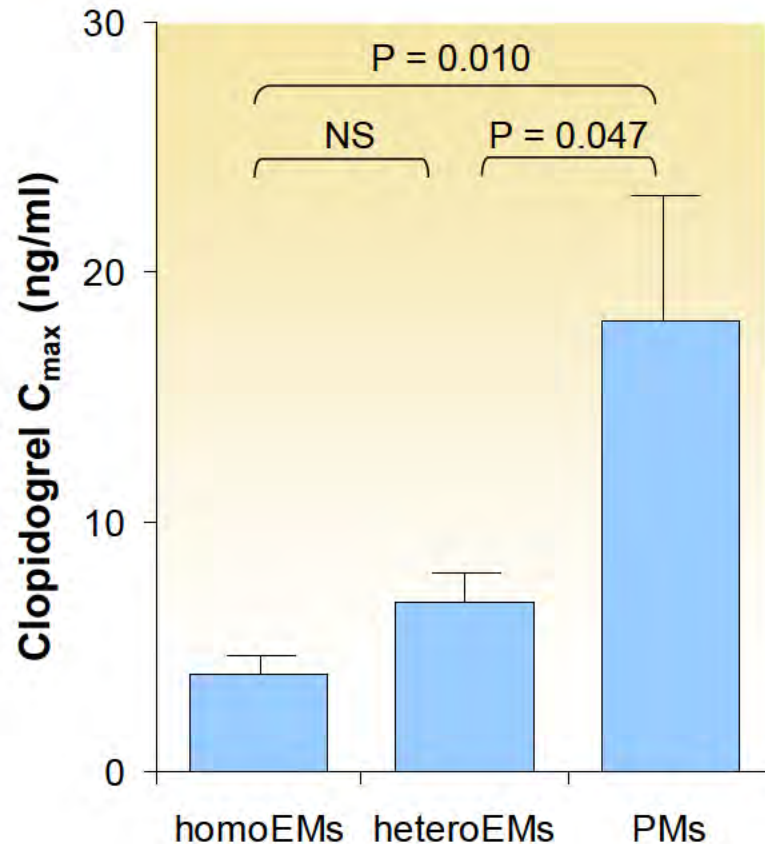


Srinivasan et al. Postgrad Med J 2008

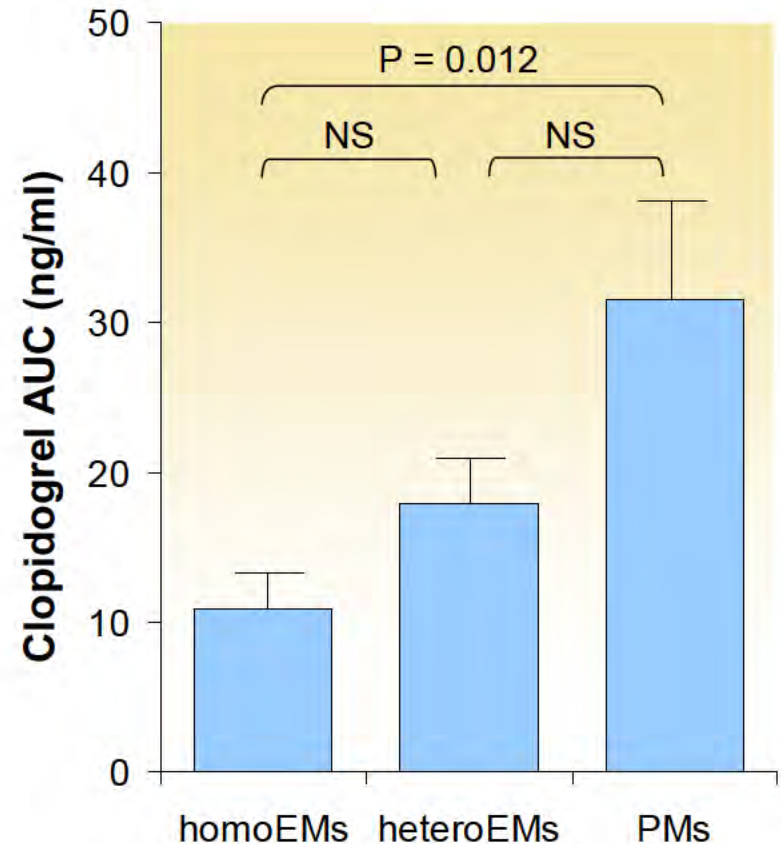
Simon et al. N Engl J Med 2009

*Gurbel PA. Cardiovascular Medicine 2006

Clopidogrel Exposition in Korrelation zum Genotyp



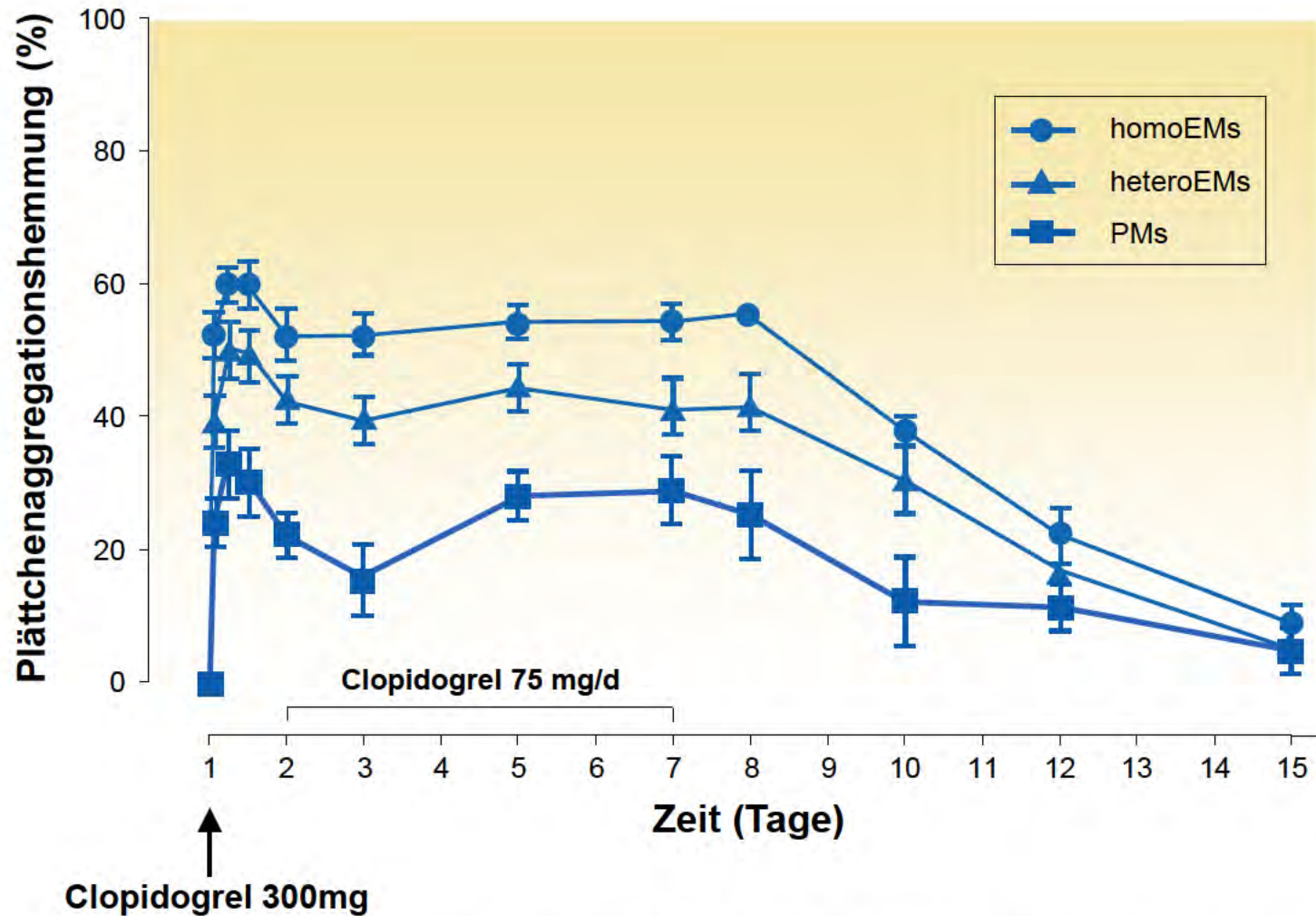
CYP2C19 Genotyp



CYP2C19 Genotyp

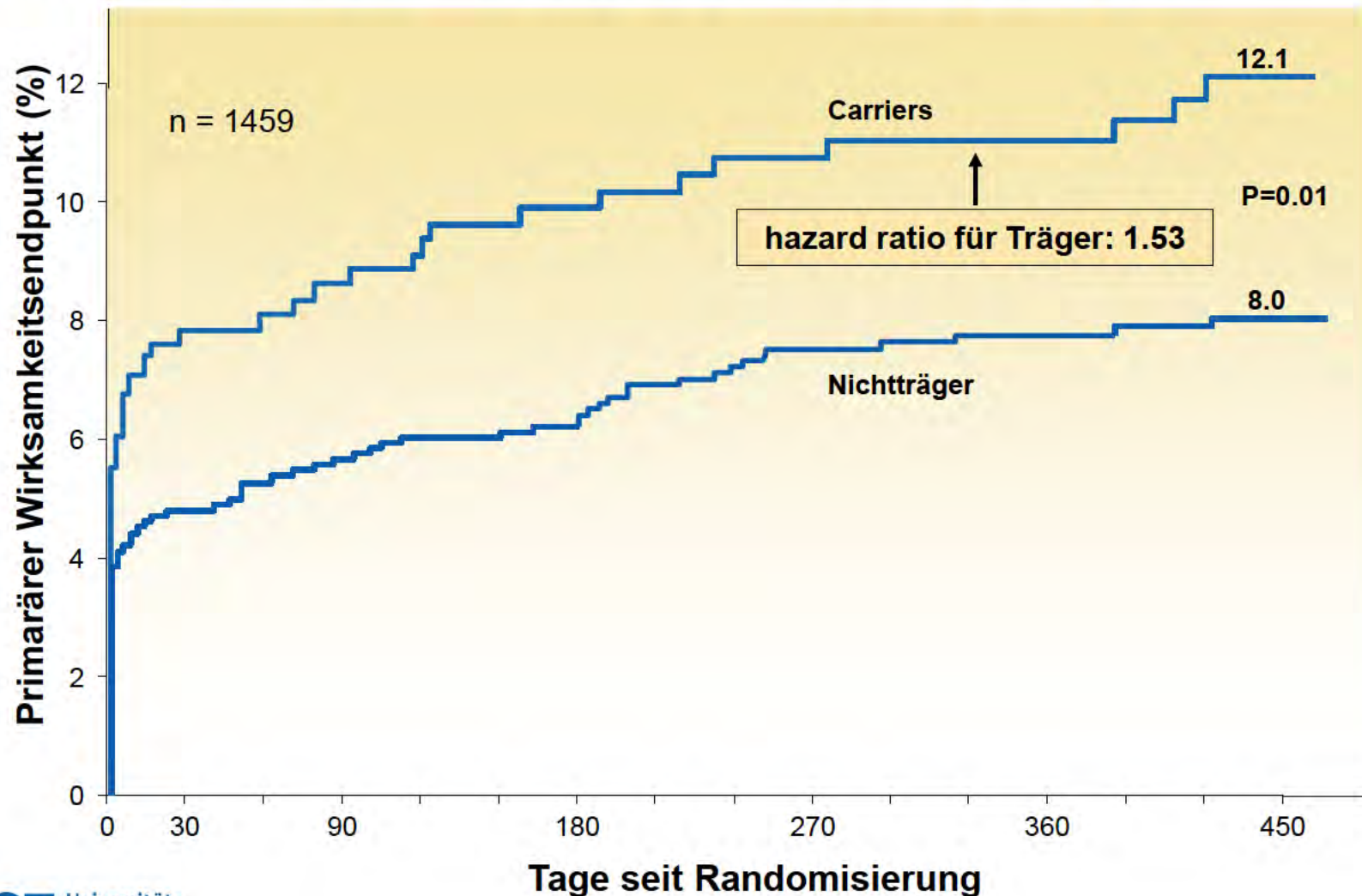
PMs = Poor metabolizer; heteroEMs = Heterozygote extensive Metabolisierer; homoEMs = Homozygote extensive Metabolisierer

Plättchenhemmung in Korrelation zum Genotyp



PMs = Poor metabolizer; heteroEMs = Heterozygote extensive Metabolisierer; homoEMs = Homozygote extensive Metabolisierer

Assoziation zwischen dem Status als Träger eines CYP2C19-Allels mit reduzierter Funktion und der Wirksamkeit bei Probanden mit Clopidogrel



Pharmakogenetik von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

- Azathioprin / 6-Mercaptopurin

Medikament

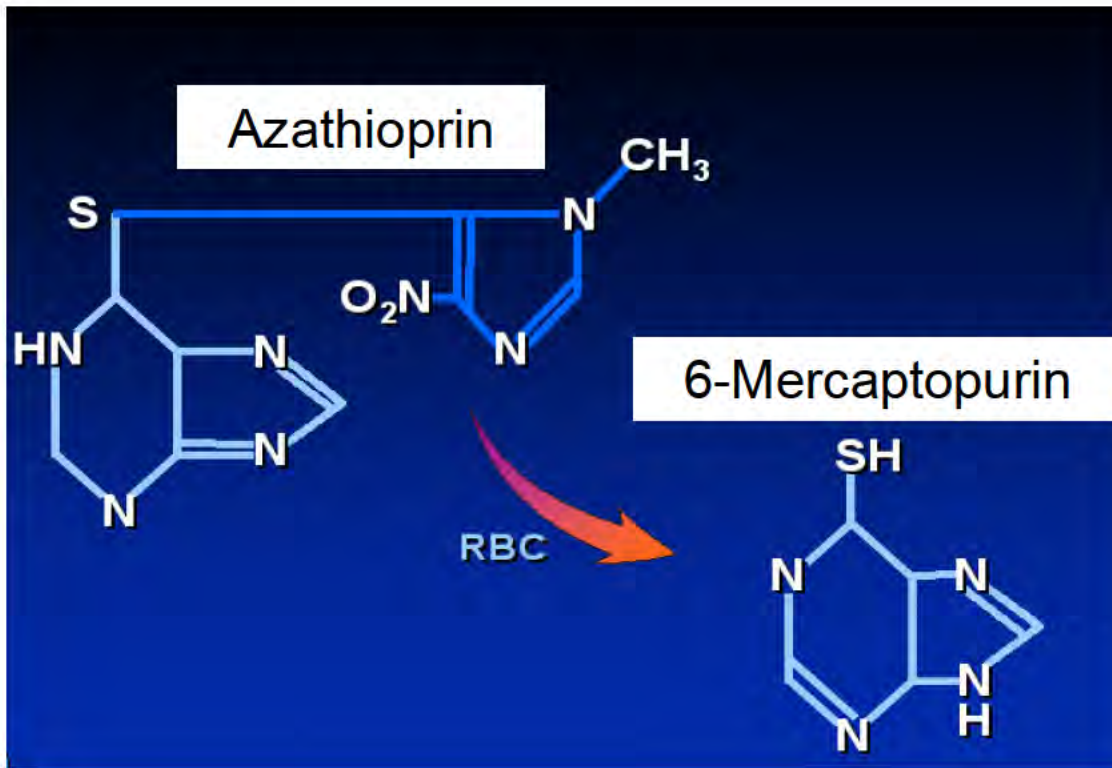
Immunsuppressiva

- Abacavir HIV-Medikament (Reverse Transkriptase Inhibitor)

Medikament

- Carbamazepin Antiepileptikum

Medikament



Thiopurinmethyltransferase

TPMT

6 - MMP

6 - Methyl -
Mercaptopurin

Schlechter Metabolisierer

-> mehr 6-Thiosin 5'-Monophosphat zur Verfügung (Ausgangsstoff)

-> mehr aktiver Stoff (6-Thioguanin Nucleotid)

6 - TG

DNA
RNA

6 - Thioguanine
Nucleotide

6 - Thioinosin
5'-Monophosphat

TPMT

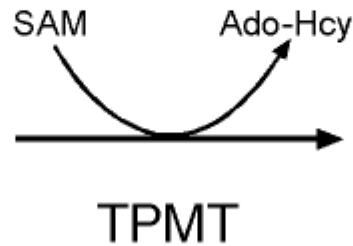
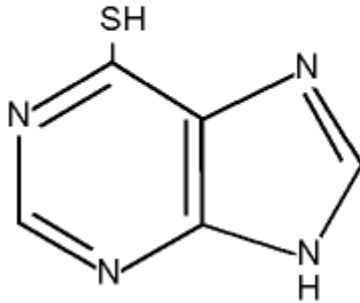
6-Methyl-Mercaptopurin
Ribonucleotide

Purin Synthese

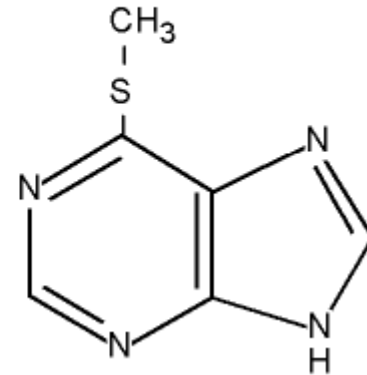
Pharmakologie von Azathioprin

TPMT:

6-mercaptopurine

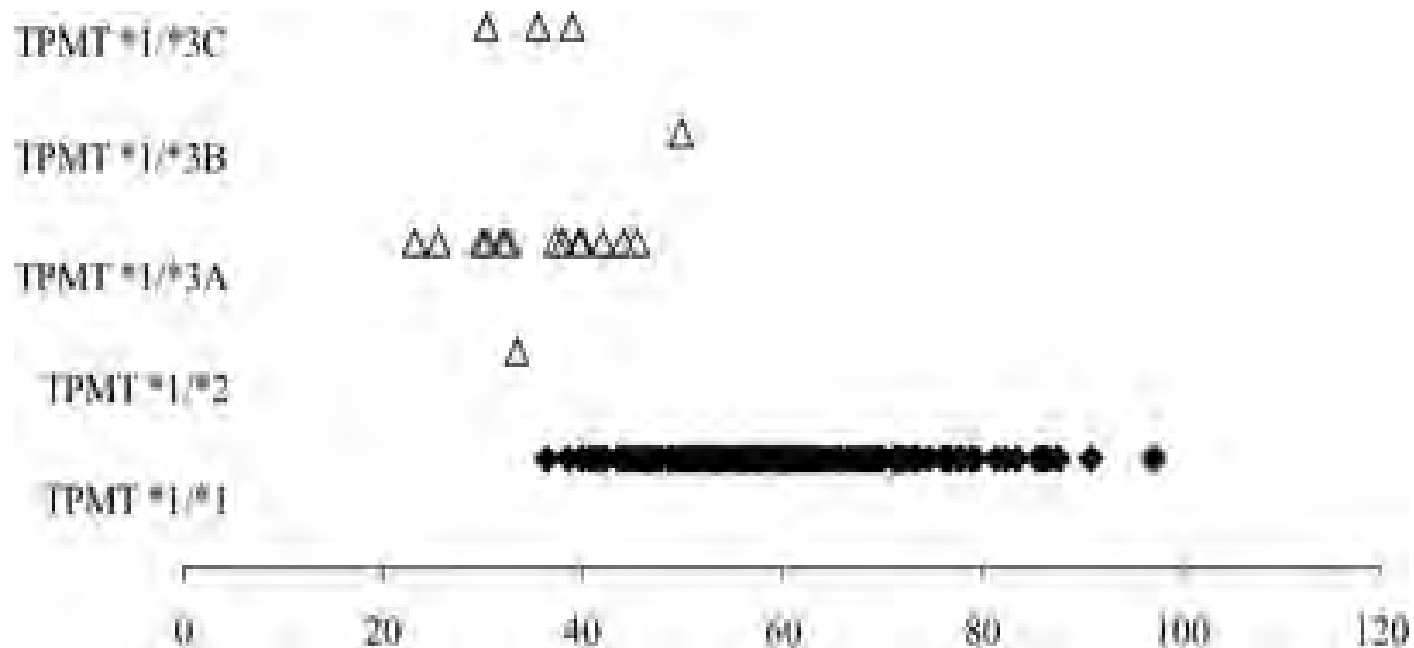


6-methylmercaptopurine



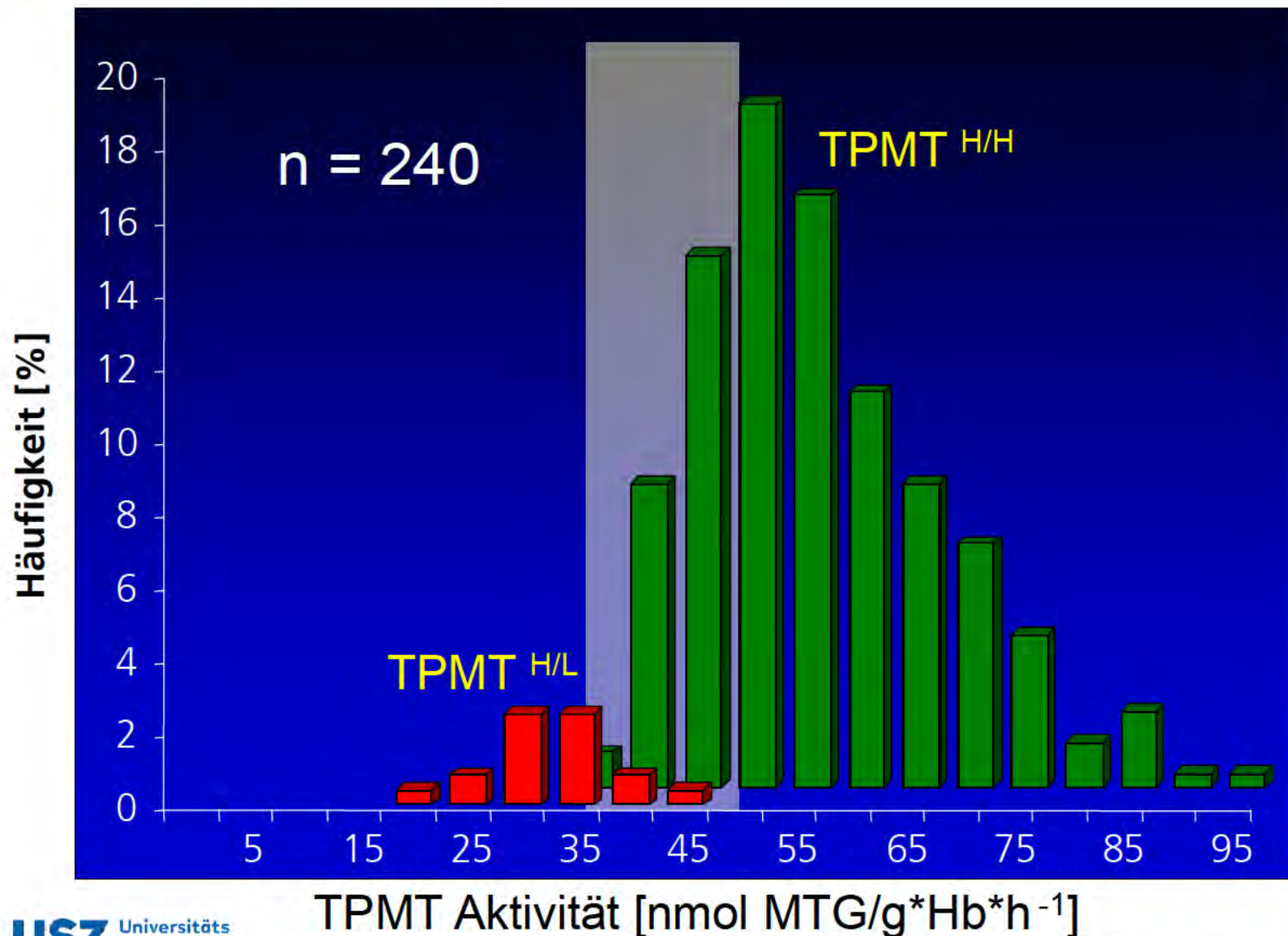
- homozygot mutiert: 0.3% von Kaukasiern
- heterozygot: ~ 11%
- homozygot Wildtyp: 89%

TPMT Aktivität in Abhängigkeit vom Genotyp



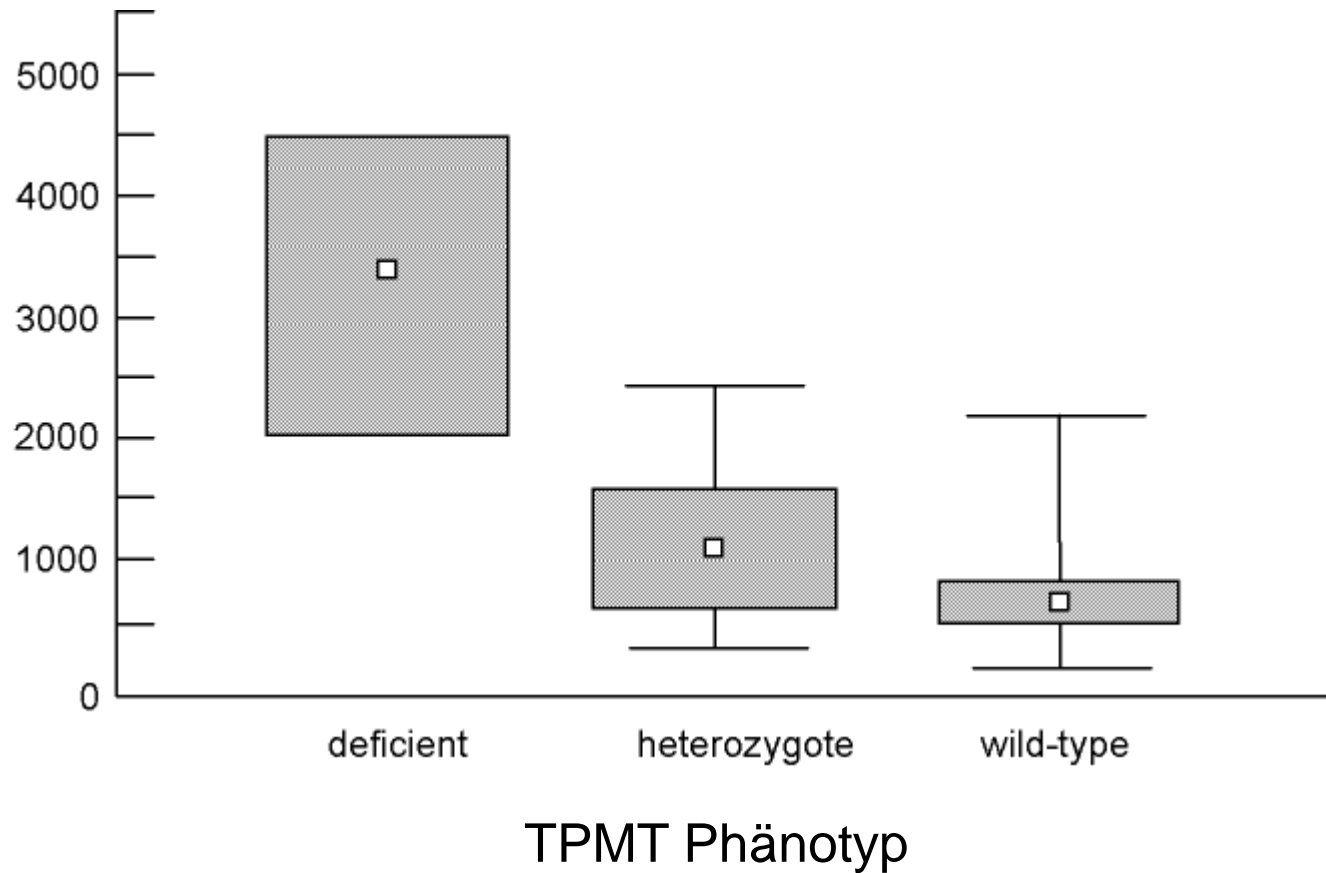
TPMT Aktivität [nmol MTG/g*Hb*h⁻¹]

Häufigkeit der TPMT-Aktivitätsverteilung bei Patienten mit IBD

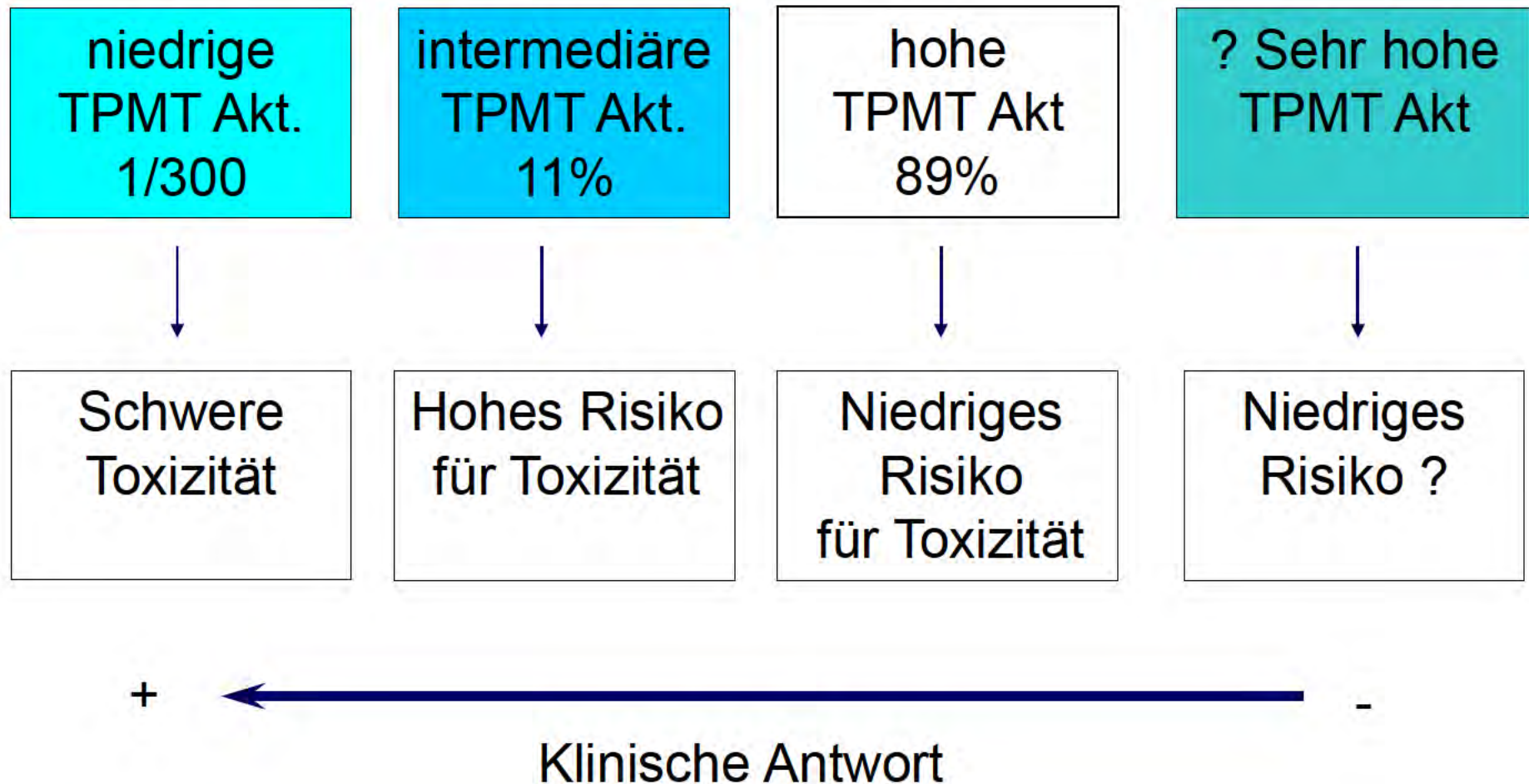


TPMT Defizienz führt zu höheren TGN Spiegeln

TGN (pmol/ $8 \cdot 10^8$ RBC)



Pharmakogenetik der TPMT



Pharmakogenetik von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

- Azathioprin / 6-Mercaptopurin

- Abacavir

- Carbamazepin

ORIGINAL ARTICLE

HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir

Simon Mallal, M.B., B.S., Elizabeth Phillips, M.D., Giampiero Carosi, M.D.,
Jean-Michel Molina, M.D., Cassy Workman, M.B., B.S., Janez Tomažič, M.D.,
Eva Jägel-Guedes, M.D., Sorin Rugina, M.D., Oleg Kozyrev, M.D.,
Juan Flores Cid, M.D., Phillip Hay, M.B., B.S., David Nolan, M.B., B.S.,
Sara Hughes, M.Sc., Arlene Hughes, Ph.D., Susanna Ryan, Ph.D.,
Nicholas Fitch, Ph.D., Daren Thorborn, Ph.D., and Alastair Benbow, M.B., B.S.,
for the PREDICT-1 Study Team*

N Engl J Med 2008;358:568-79.

Abacavir Hypersensitivität

- Eine immunologisch vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion, die bei 5 bis 8 % der Patienten während der ersten 6 Wochen der Behandlung auftritt
- Zu den Symptomen gehören Kombinationen aus Fieber, Hautausschlägen, konstitutionellen Symptomen sowie Symptomen des Magen-Darm-Trakts und der Atemwege, die bei fortgesetzter Therapie stärker werden
- Ein sofortiges und dauerhaftes Absetzen von Abacavir ist angezeigt, was üblicherweise zu einem schnellen Abklingen der Symptome führt
- Eine erneute Provokation mit Abacavir ist kontraindiziert, da dies zu einer schwereren, schnelleren und potenziell lebensbedrohlichen Reaktion führen kann

PREDICT-1 Studie: Screening auf HLA-B*5701

Table 2. Incidence of Hypersensitivity Reaction to Abacavir.*

Hypersensitivity Reaction	Prospective Screening <i>no. of patients/total no. (%)</i>	Control	Odds Ratio (95% CI)*	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



Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir ist ein Screening auf HLA-B*5701 unerlässlich: Patienten, die den HLA-B*5701-Genotyp besitzen, sollten nicht behandelt werden

Pharmakogenetik von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

- Azathioprin / 6-Mercaptopurin
- Abacavir
- Carbamazepin

Schwere Hautreaktionen / Severe Cutaneous Adverse Reaction (SCAR)

*Stevens-Johnson-Syndrom (**SJS**)*



*Toxische Epidermale Nekrolyse (**TEN**)*



DRESS

*(Drug Rash/Exanthem mit Eosinophilie
und Systemischen Symptomen)*



- Carbamazepin ist ein Medikament zur Behandlung der Epilepsie (Handelsname: z.B. Tegretol®) Medikament
- Zu den sehr seltenen Nebenwirkungen (< 1:10'000) zählen schwere kutane Reaktionen: *Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)*, *Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN)* und *DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)*
- Bei Vorliegen des **HLA-A*3101 Allels** ist das Risiko für schwere Hautreaktionen erhöht (genetische Testung vor Therapiebeginn wird empfohlen)
- Die Frequenz dieses Allels liegt bei 2-5% in Europa und bei 10% in Asien
- Das **HLA-B*1502 Allel** ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere kutane Reaktionen assoziiert (empfohlen bei Patienten mit *Han-Chinesischer und Thailändischer Abstammung*)

Pharmakogenetik in der Onkologie

■ Monoklonale Antikörper

■ Trastuzumab (Herceptin®)

HER2-Ak *

■ Rituximab (MabThera®)

CD20 AK (NHL **)

■ Cetuximab (Erbix®)

k-ras Gen

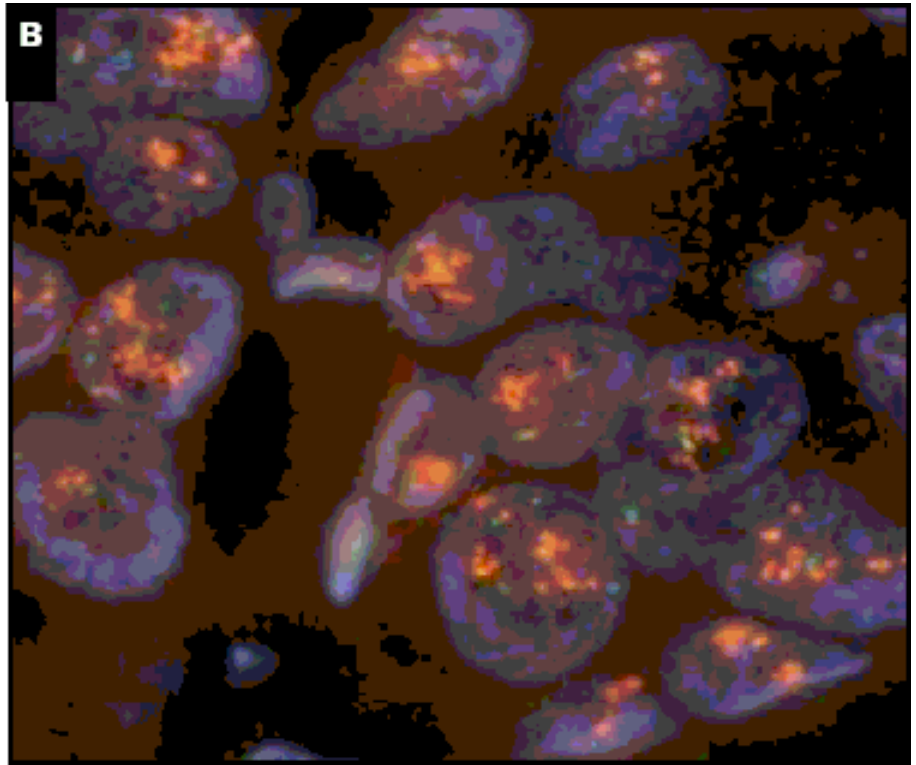
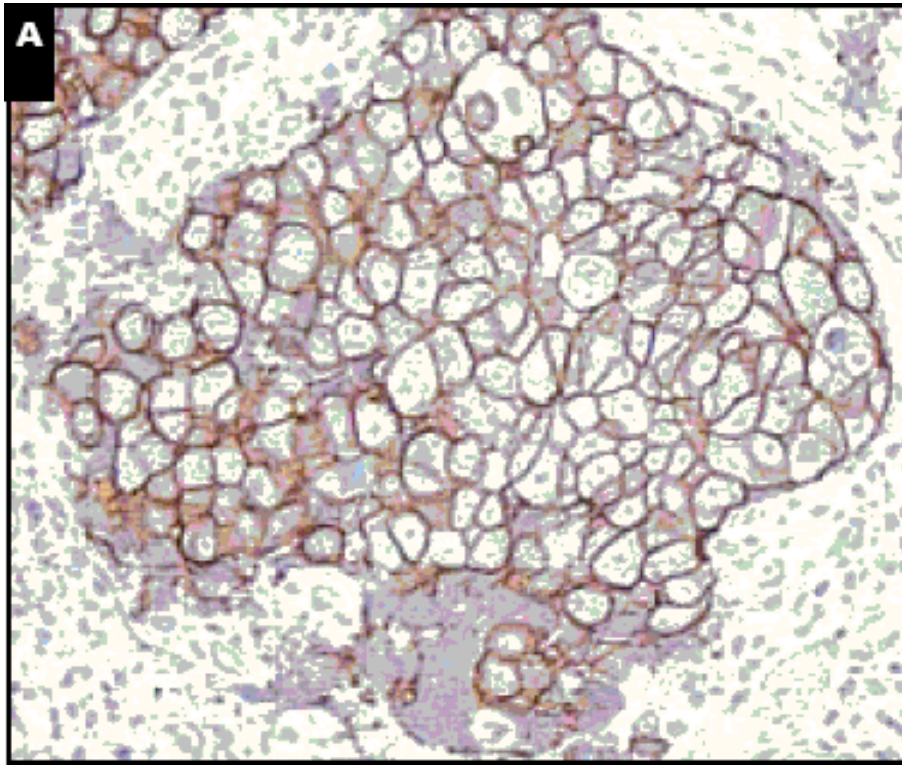
Medikament

(darf nicht mutiert sein)

* HER2 = Human Epidermal Growth
Factor Receptor 2

** NHL = Non-Hodgkin-Lymphom

ca. 25% der Brustkrebs-Patientinnen exprimieren vermehrt HER2/neu auf ihrer Zelloberfläche



Pharmakogenetik in der Onkologie

- Arzneimittel mit Wirkung auf tumorspezifische Signalwege:

- Imatinib (Glivec®)

wirkt gegen Bcr-Abl

- Nilotinib (Tasigna®)

Tyrosinkinase, sowie
gegen Ph+ CML / ALL

- Vemurafenib (Zelboraf®)

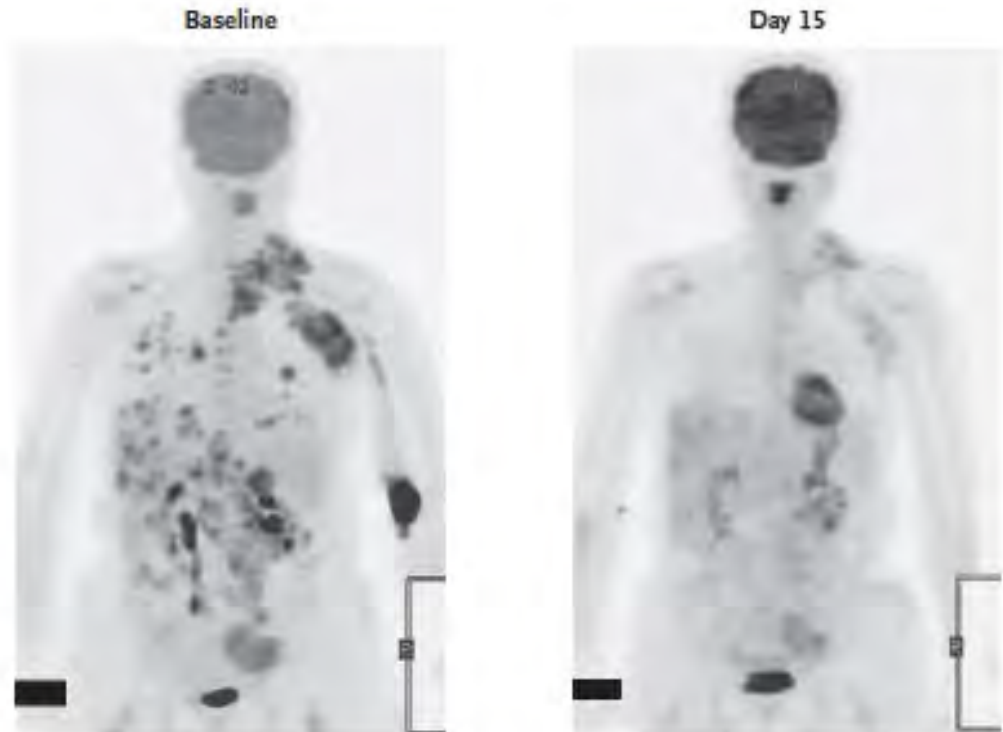
BRAF (serine-threonine
protein kinase B-RAF)

V600E Mutation

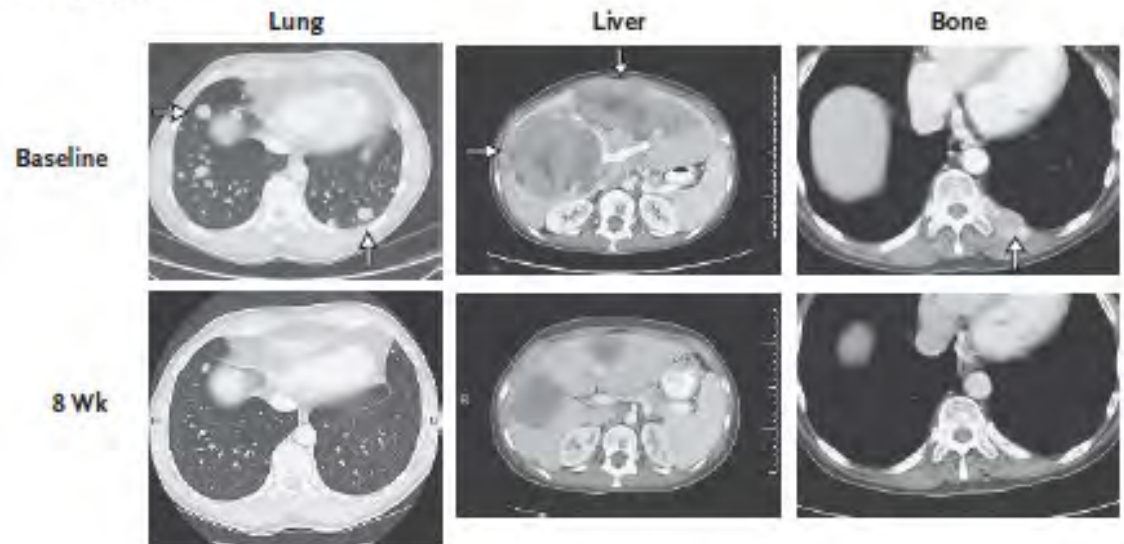
Medikament

Effekt von Zelboraf auf Medikament Melanom- Metastasen nach 15 Tagen Therapie

B FDG-PET



C Computed Tomography



Flaherty KT et al.,
N Engl J Med
2010;363:809-19

Zusammenfassung Pharmakogenetik

metabolisierende Enzyme:

CYP2D6
CYP2C9
CYP2C19
VKORC1
TPMT

Immunsystem:

HLA-B*5701
HLA-A*3101

Tumor-spezifische Gene:

HER2
k-ras Gen
BRAF (V600E Mutation)
Philadelphia Chromosom

Verordnung von pharmakogenetischen Tests

Grundsätzlich muss ein pharmakogenetischer Test von einem Facharzt FMH für Klinische Pharmakologie & Toxikologie verordnet werden, damit die Kosten von der Krankenversicherung übernommen werden. Folgende Tests können jedoch durch jeden Arzt unabhängig vom Facharztstitel verordnet werden:

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