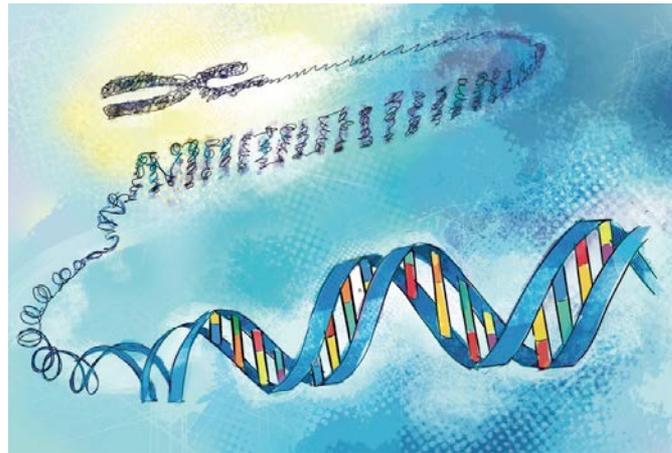
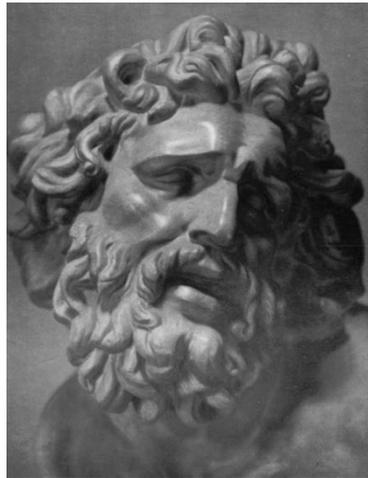


Individualisierung der Schmerztherapie – die Rolle der Pharmakogenetik

Hirslanden Academy 2015



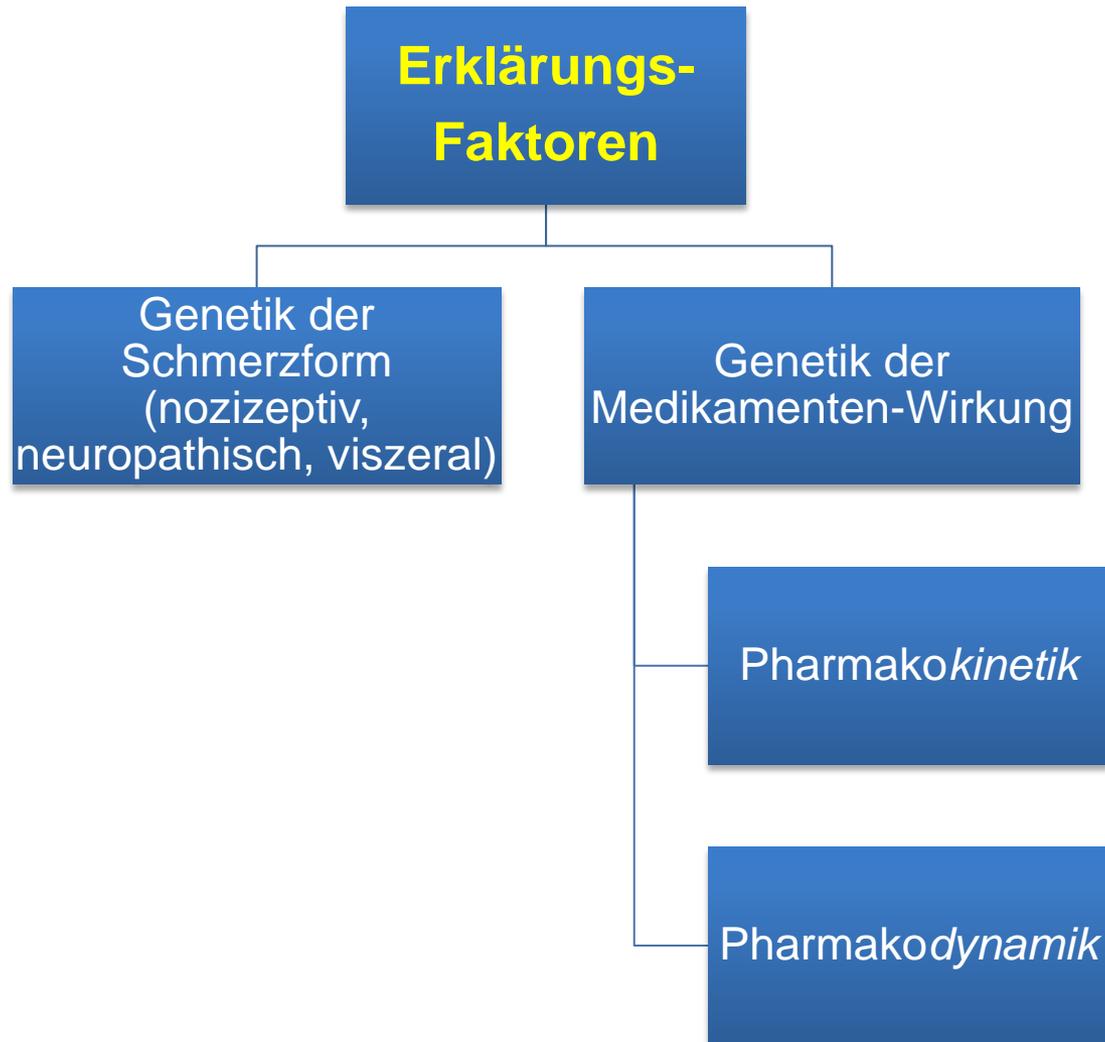
Thomas D. Szucs
Klinik Hirslanden/ Universität Basel

Übersicht

- **Welche Rolle spielt die Genetik bei Schmerzen?**
- **Wie lässt sich die Schmerztherapie individualisieren?**
- **Wie sieht die Zukunft der Pharmakogenetik aus?**



Genetik der Analgesie



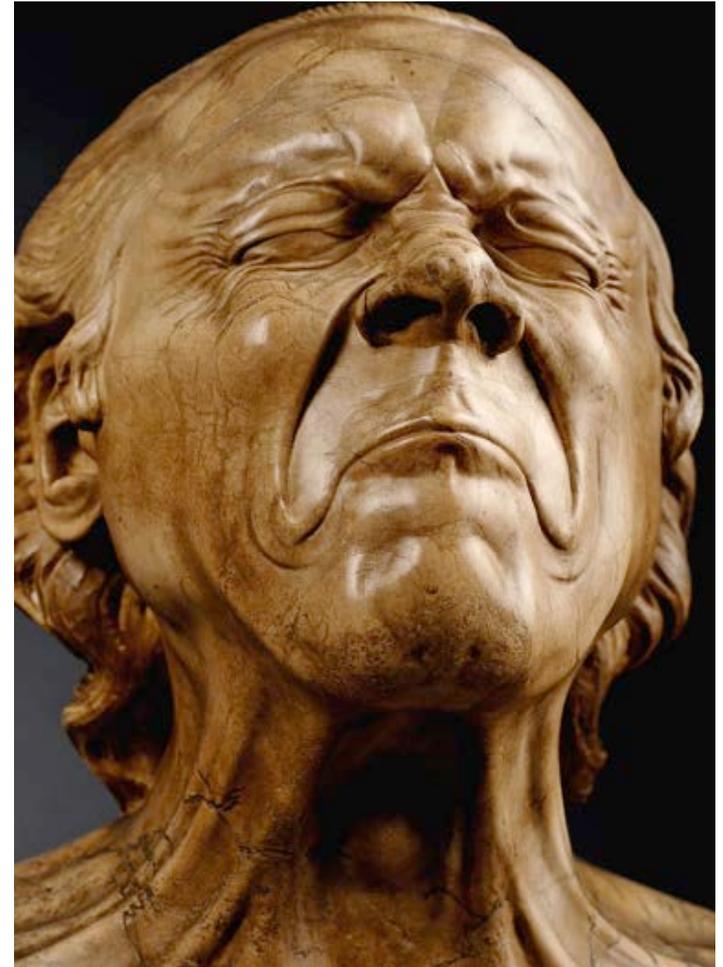
Melanocortin-1-Rezeptor

**Rot-haarige benötigen
20% mehr Anästhetika**

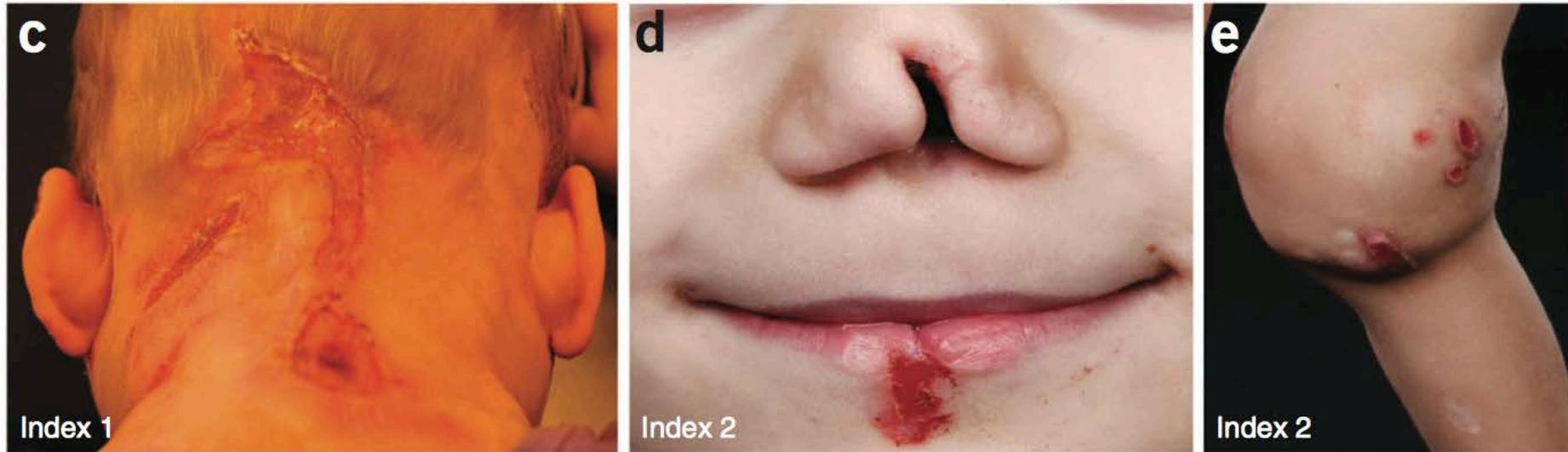


Hereditäre Insensitivität für Schmerzen

- **Hereditäre Schmerz-Insensitivität mit Anhidrose**
- **Familiäre Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom)**
- **Lesch-Nyhan-Syndrom**
- **Tourette Syndrom**

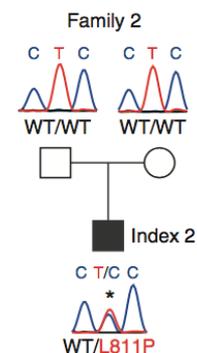
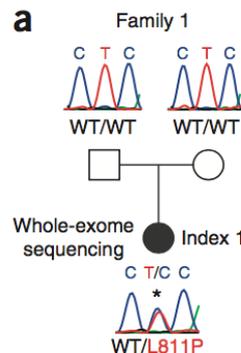


A *de novo* gain-of-function mutation in *SCN11A* causes loss of pain perception



- Mutation des Gens *SCN11A* führt zu einer Überfunktion eines Natriumkanals in der Hülle von Nervenzellen
- Dadurch wird die Nervenzelle überlastet, kann sich nicht mehr regenerieren und wird in ihrer Funktion gelähmt.

Pat 1: Kongenital



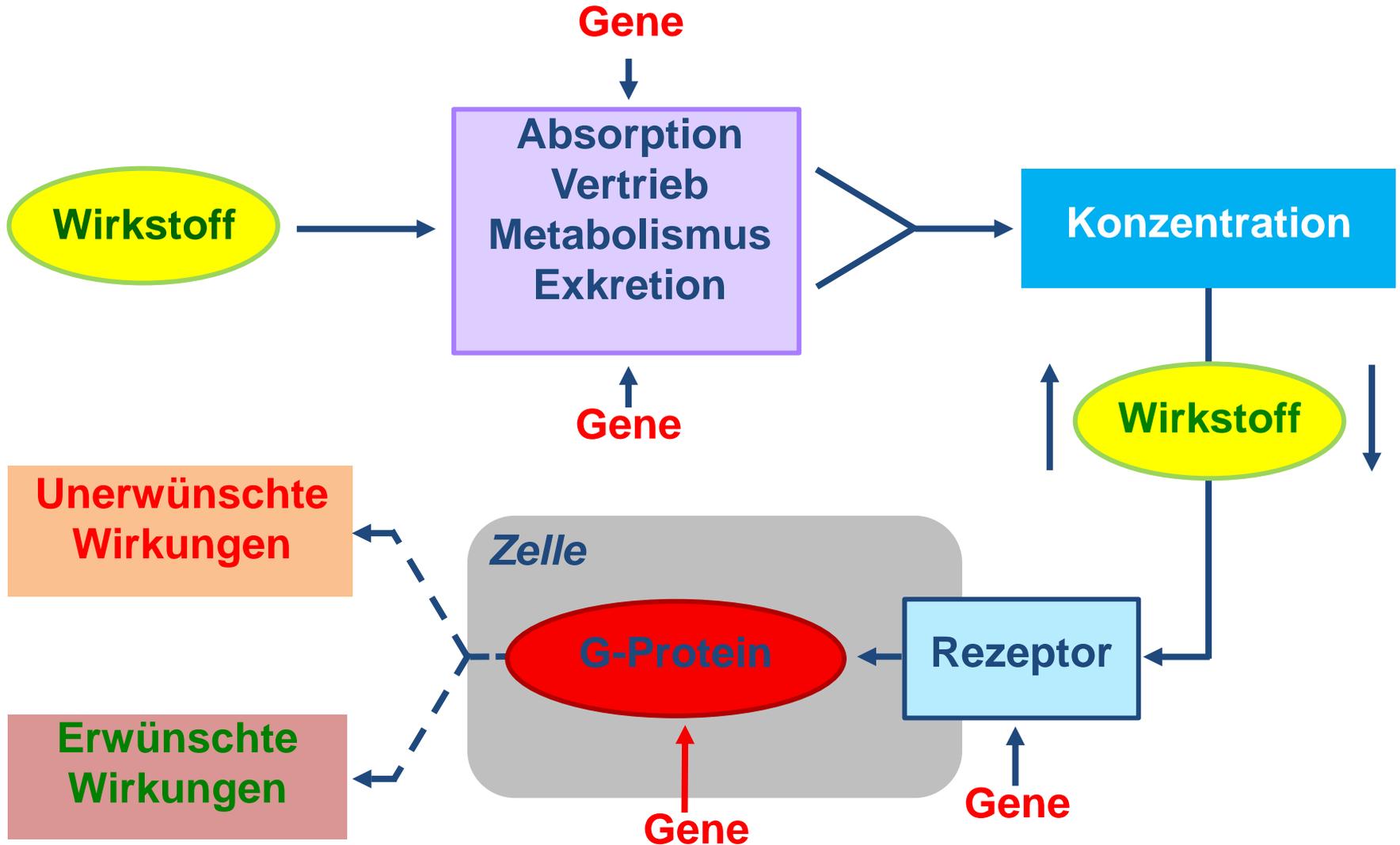
Pat 2: Erworben

Zwillingsstudien zeigen eine genetische Assoziation

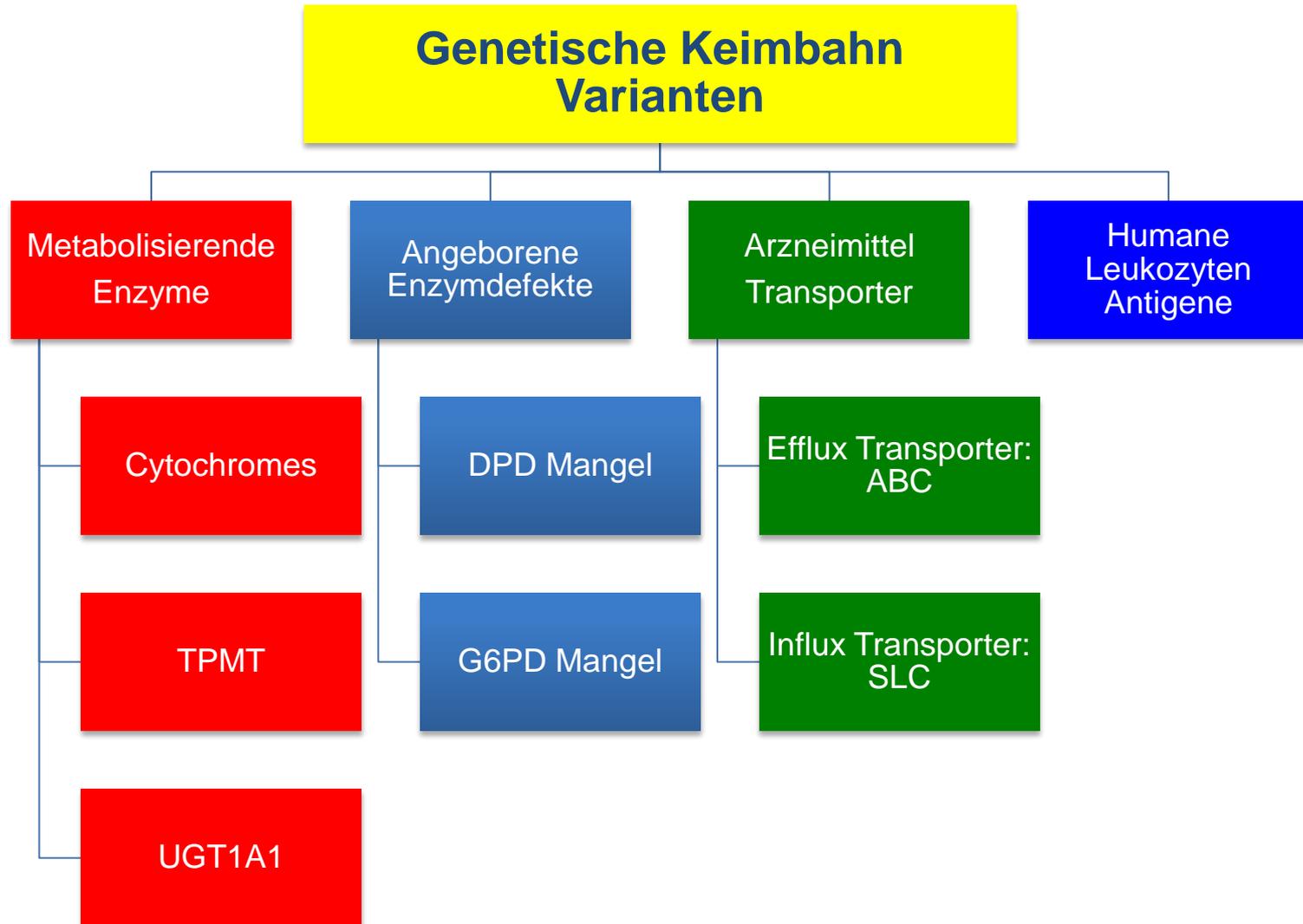


- **Migräne: 39-58%**
- **Kreuzschmerzen: 21-67%**
- **Menstruationsschmerzen: 55%**

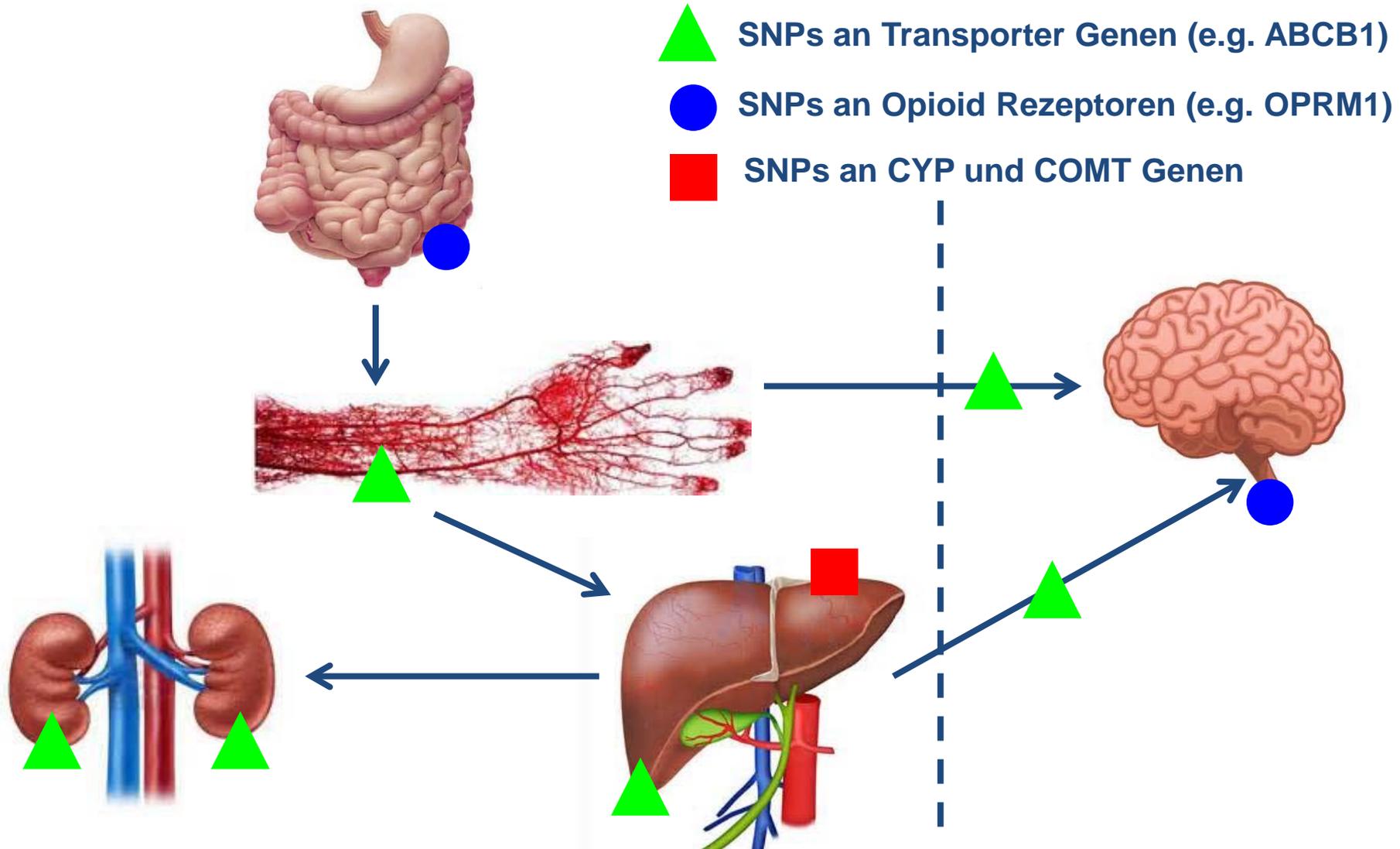
Gene und Arzneimittelwirkung



Gene und unerwünschte Arzneimittelwirkungen



SNPs die für die Analgesie relevant sind

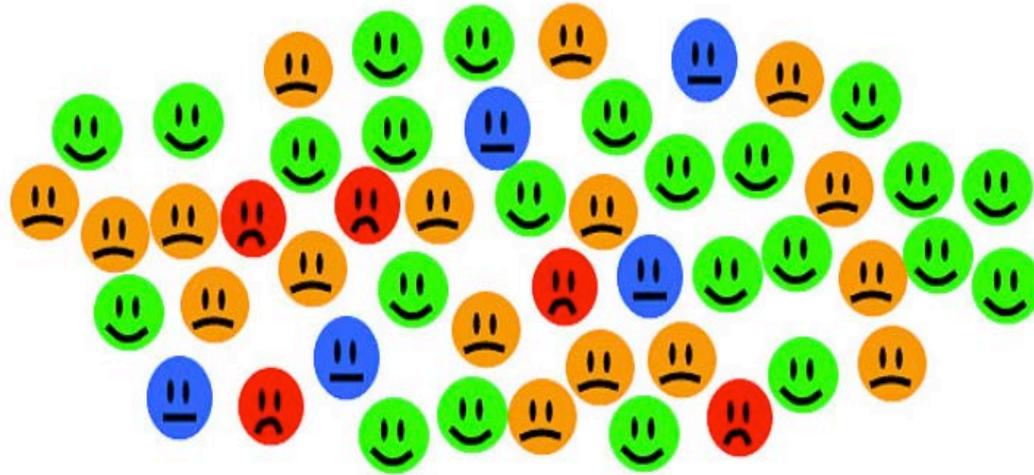


Übersicht

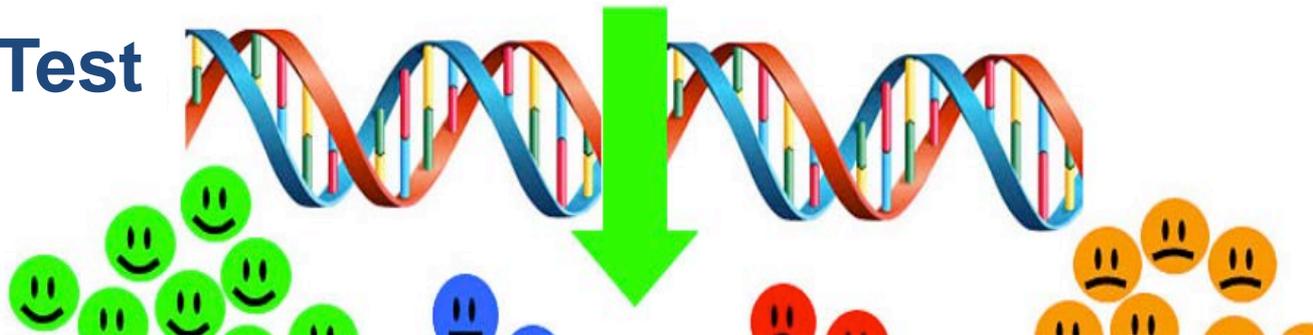
- Welche Rolle spielt die Genetik bei Schmerzen?
- Wie lässt sich die Schmerztherapie individualisieren?
- Wie sieht die Zukunft der Pharmakogenetik aus?



Basis Konzept Pharmakogenetik



DNA Test



**Sicher
Wirksam**

**Sicher
Unwirksam**

**Unsicher
Unwirksam**

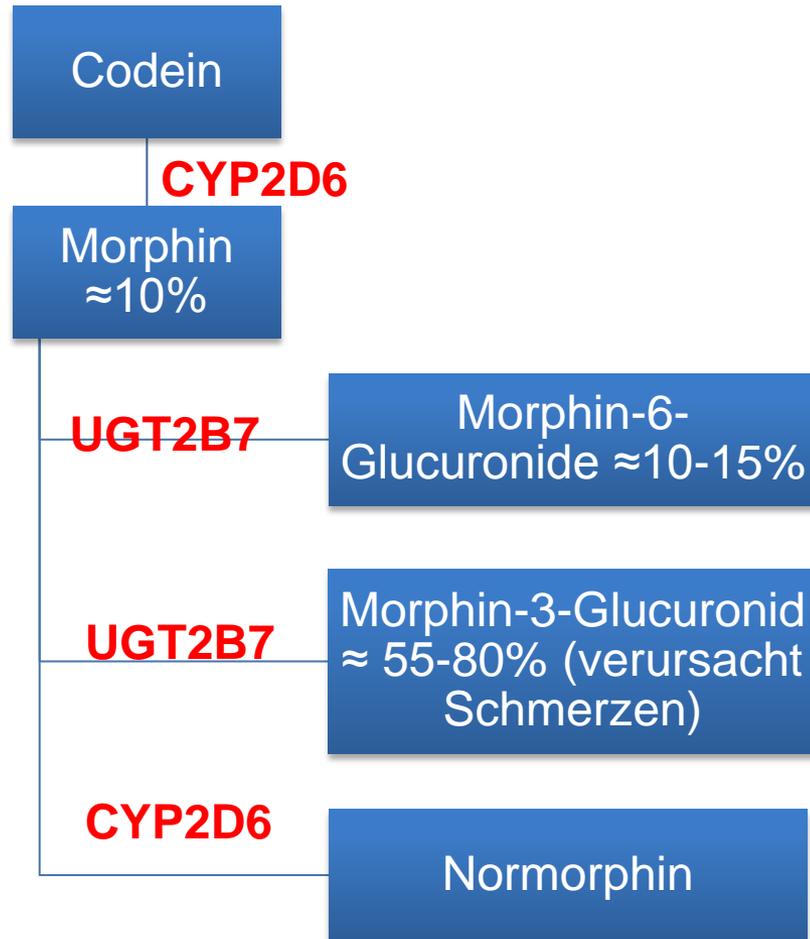
**Unsicher
Wirksam**

Klinischer Fall

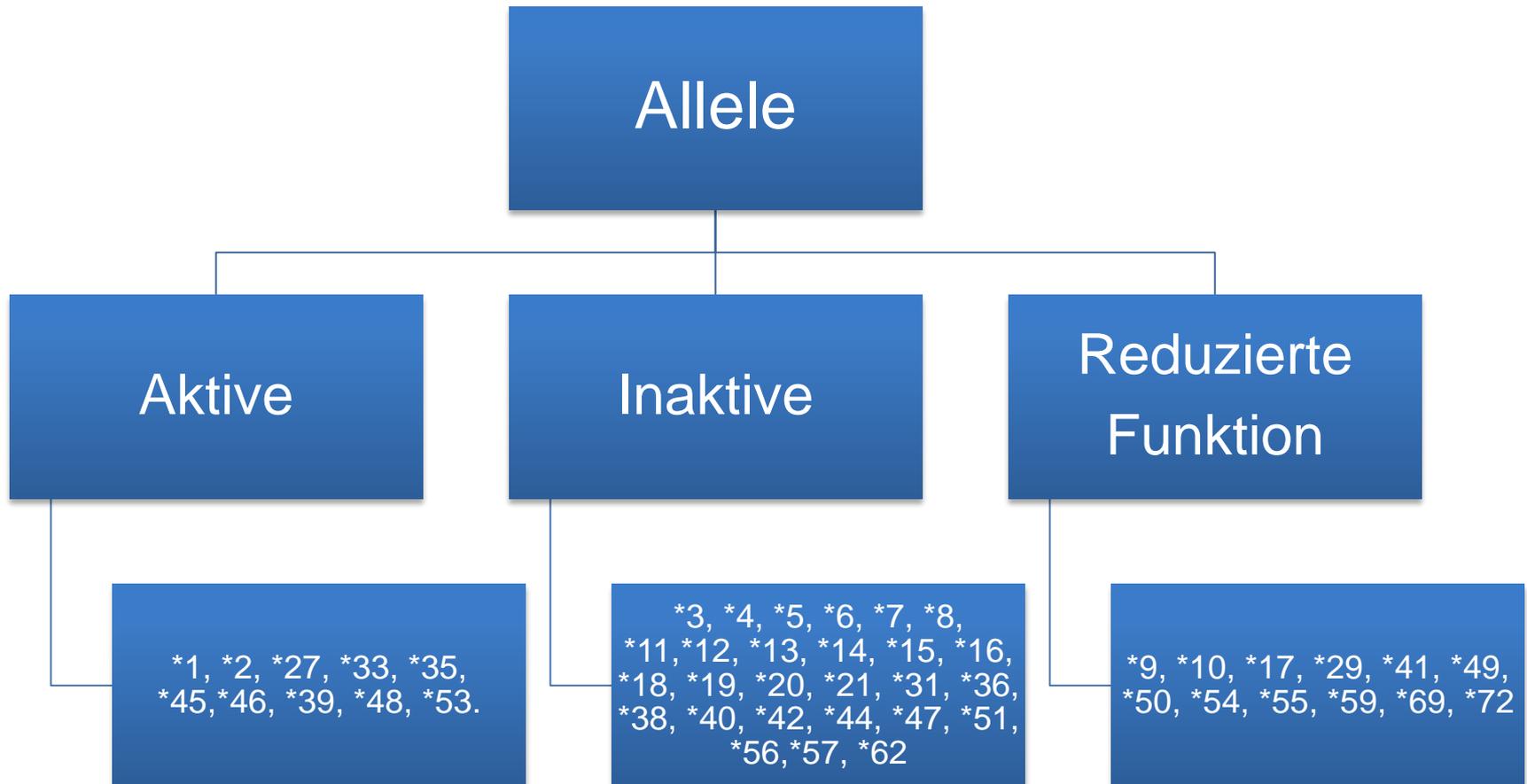


- 62jähriger Mann mit CLL
- Hospitalisation für v.a. Pneumonie
- Nebst Chemotherapie für CCL vor 3 Monaten, Valproat Therapie bei Aufnahme
- Nach Aufnahme: Ceftriaxon, Clarithromycin und Voriconazole
- Codein 3 x 25 mg
- Tag 4: Bewusstseinsabfall; nicht ansprechbar
- Abklärung: Codein Intoxikation durch Medikamenteninteraktion, genetischer Polymorphismus sowie Niereninsuffizienz

Ab- und Umbau von Codein und Morphin



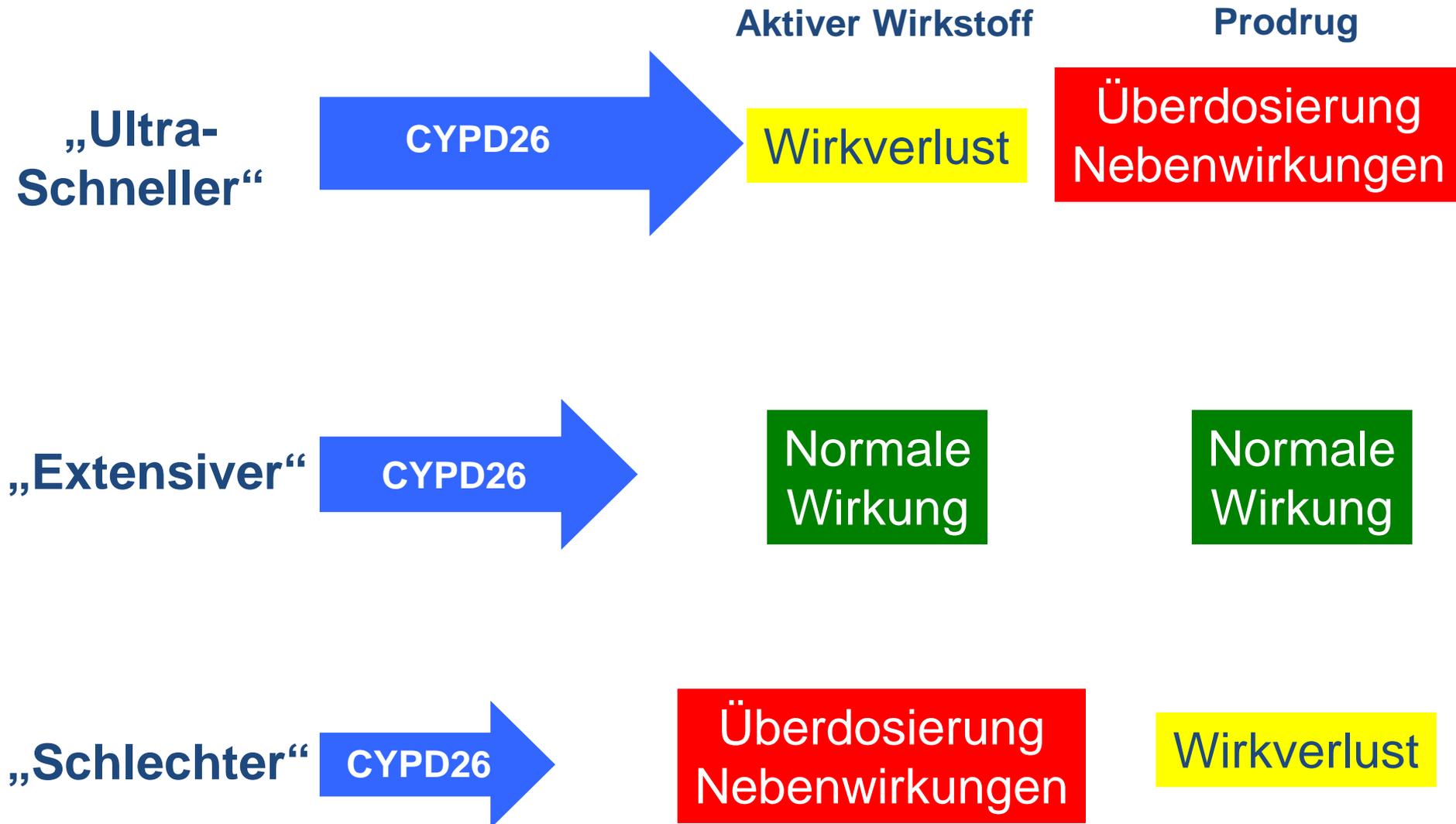
CYP2D6



CYP2D6 Phänotypen

Phänotyp	Genetische Varianten		
UM	Mehr als 2 funktionale Allele		
EM	2 normale funktionale Allele	1 normal funktionales Allel und 2 Allele mit reduzierter Funktion	2 normal funktionale Allele und 1 reduziert funktionierendes Allel
IM	1 normal funktionales Allel und 1 Allel mit reduzierter Funktion	1 normal funktionales Allel und 1 Null-Allel	
PM	2 Null-Allele	1 Null-Allel und 1 reduziert funktionierendes Allel	

Metabolisierungstypen bei CYP2D6-Polymorphismen



CYP2D6 Aktivität und Kodein Toxizität

Zunehmende Toxizität durch Kodein

Gute Analgesie durch Kodein

Keine Analgesie durch Kodein

PM

IM

EM

UM

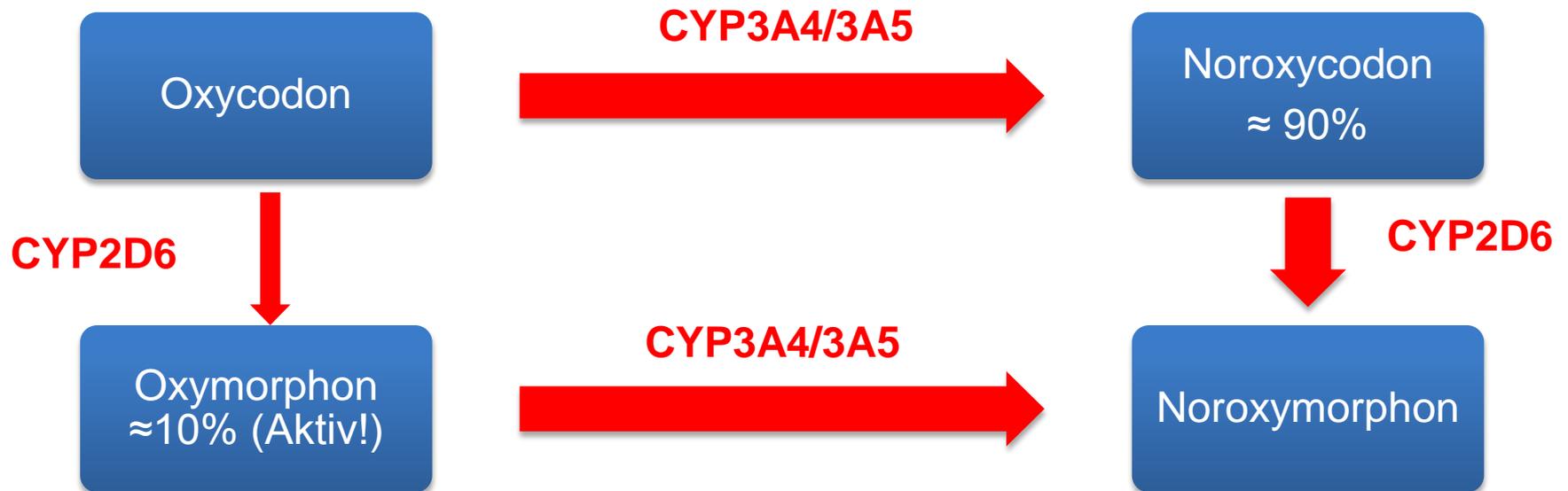
Zunahme der CYP2D6 Enzymaktivität

Zunahme Umwandlung Kodein → Morphin

Medikamente, welche die Morphin Glukuronidierung hemmen

Medikament	Starke UGT Hemmung	Moderate UGT Hemmung	Schwache UGT Hemmung
Tamoxifen	✓		
Diclofenac	✓		
Imipramin	✓		
Clomipramin	✓		
Amitriptylin	✓		
Desimipramin	✓		
Diazepam	✓		
Lorazepam	✓		
Tacrolimus		✓	
Mycophenolat		✓	
Naloxon		✓	
Carbamazepin		✓	
Irinotecan			✓
Valproinsäure			✓

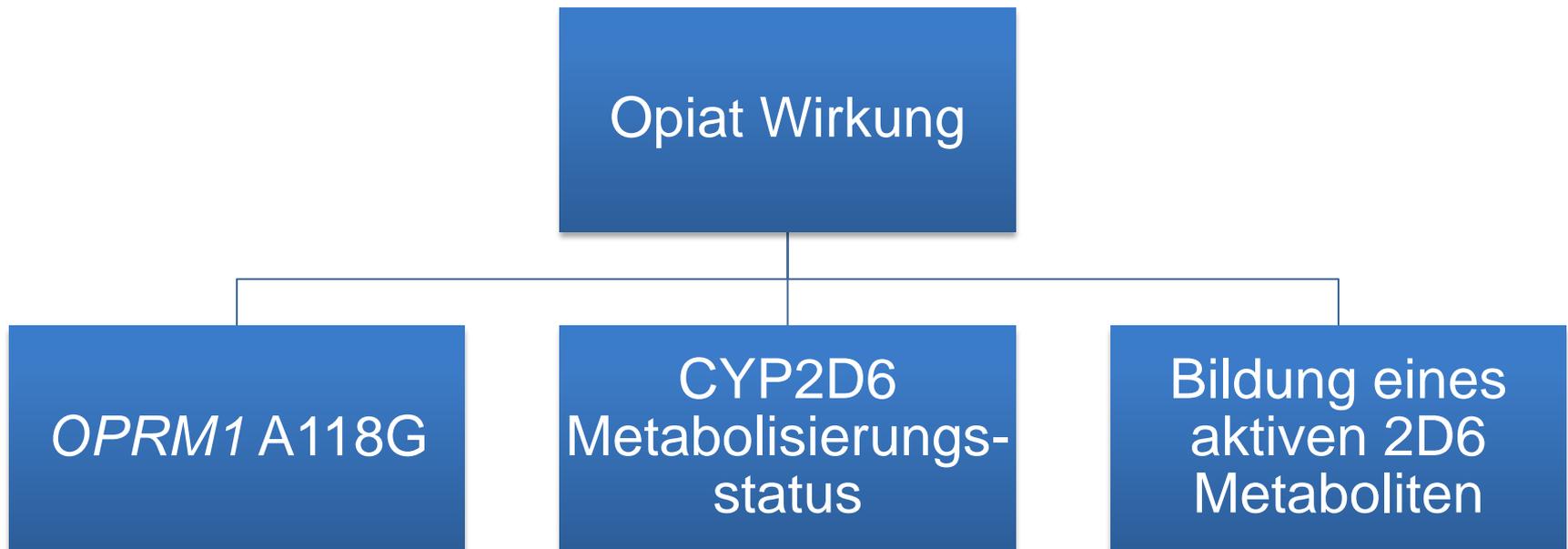
Ab- und Umbau von Oxycodon



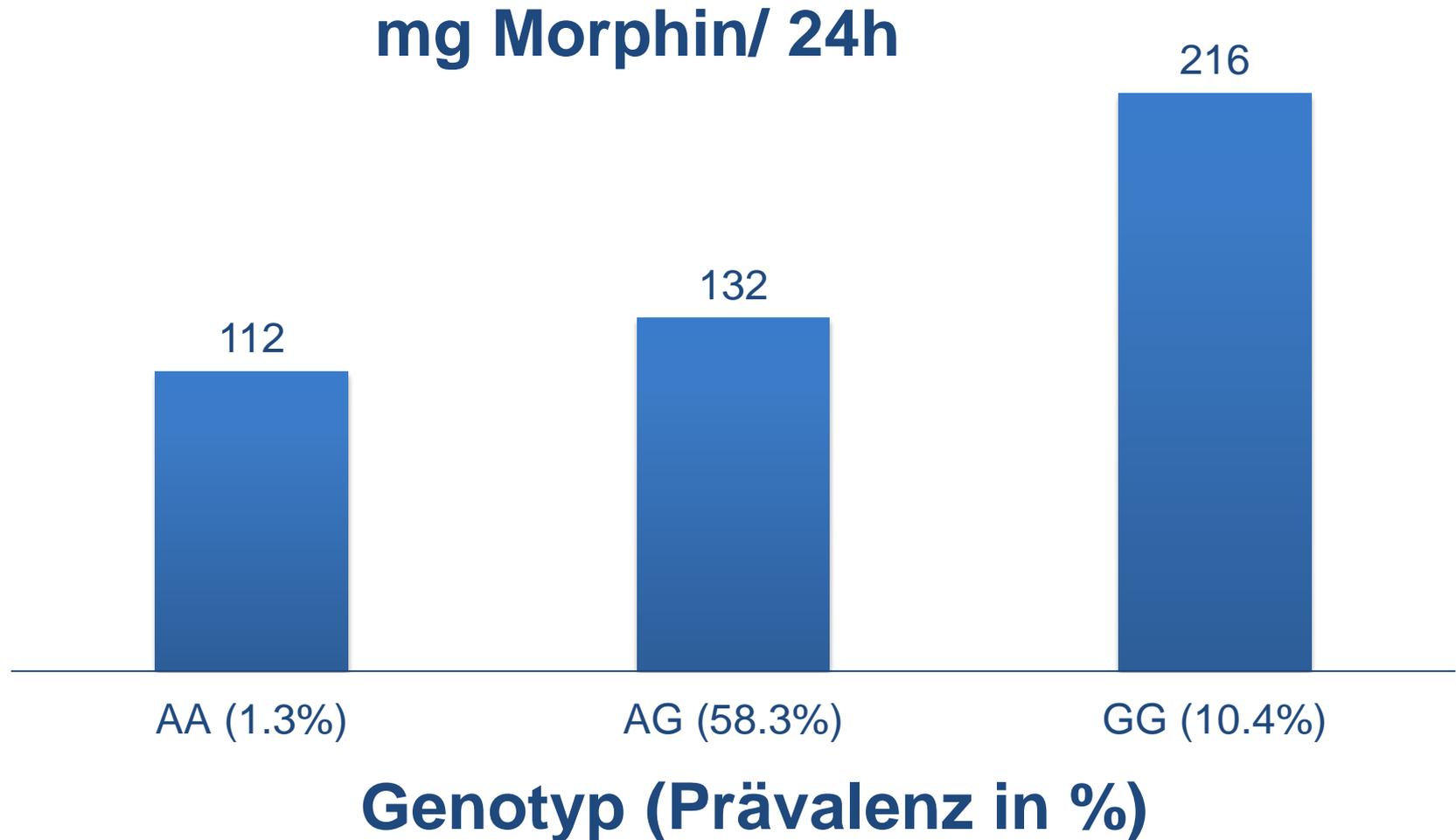
PGP-Pumpe wird durch folgende Arzneistoffe gehemmt

- **Amiodaron**
- **Azithromycin**
- **Captopril**
- **Clarithromycin**
- **Ciclosporin**
- **Piperin**
- **Quercetin**
- **Chinidin**
- **Chinin**
- **Reserpin**
- **Ritonavir**
- **Tariquidar**
- **Verapamil**

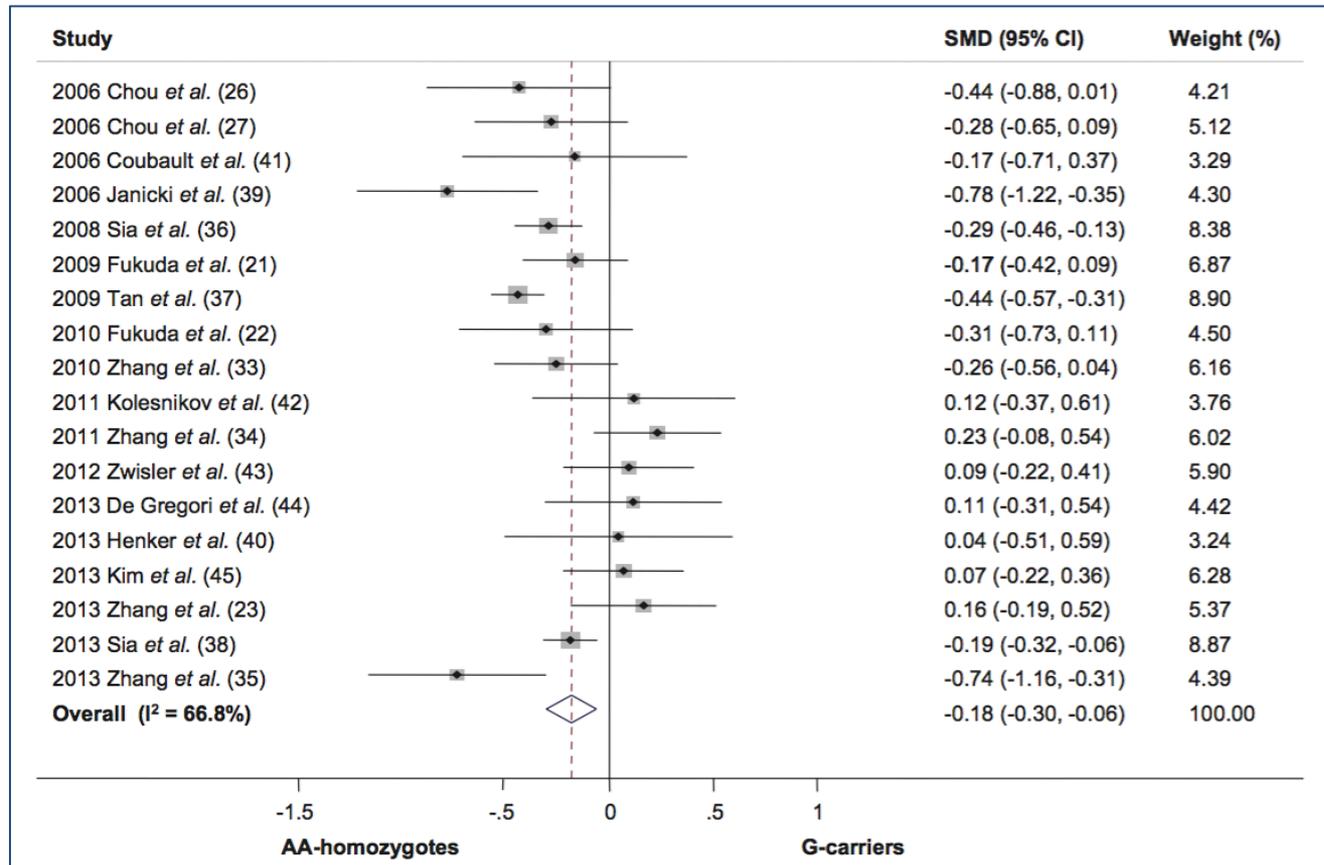
Opiat Pharmakodynamik: Genetische Varianten mit höchster Evidenz



Morphinverbrauch und OPRM1 Genotyp



Effect of the *OPRM1* 118A>G polymorphism on the requirement for postoperative opioids

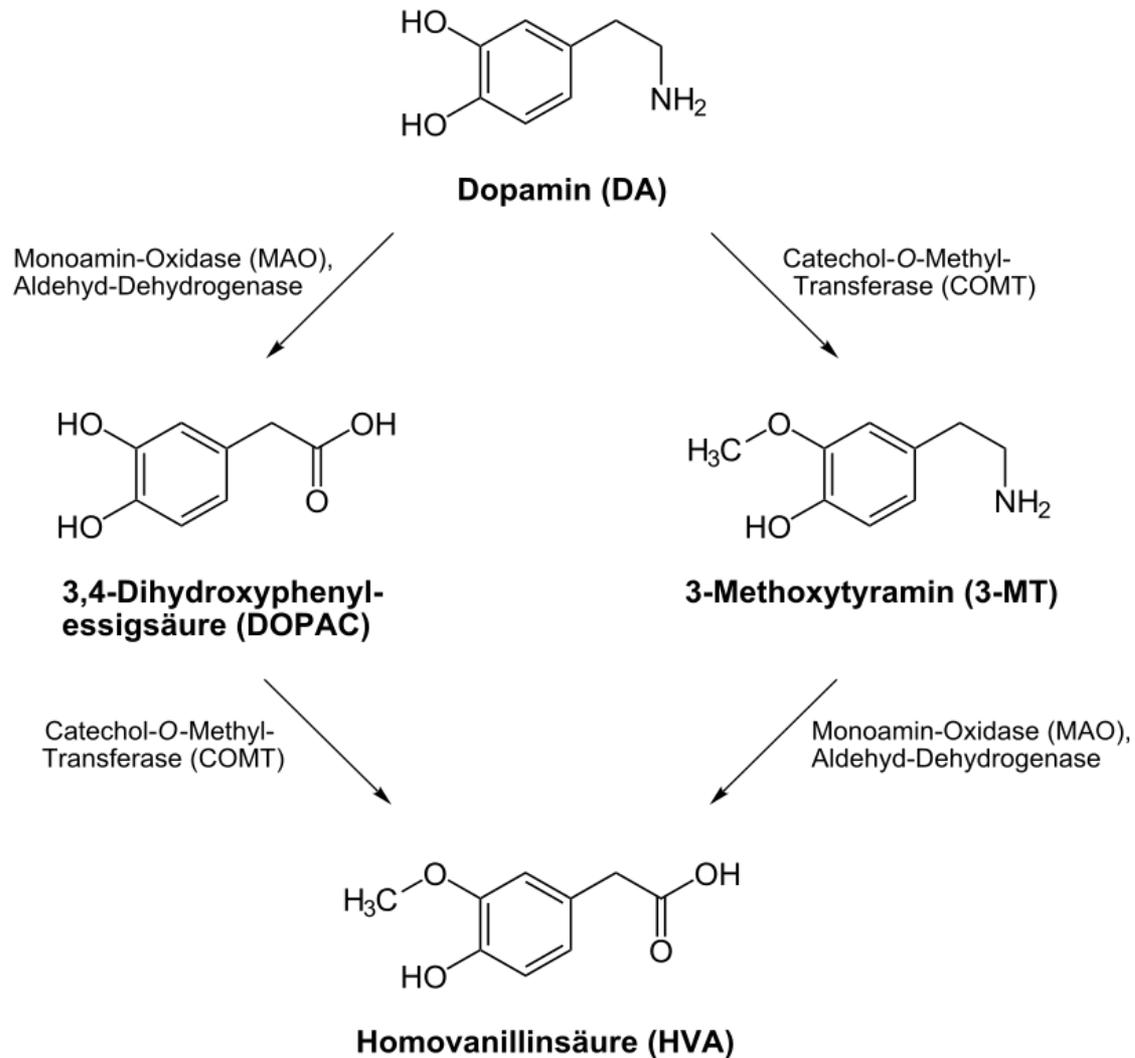


In a meta-analysis involving 18 studies and more than 4,600 patients, carriers of the G-allele were observed to exhibit higher opioid analgesic requirements. These genetic effects were strongest in Asian patients, morphine users, and those receiving surgery to a viscus.

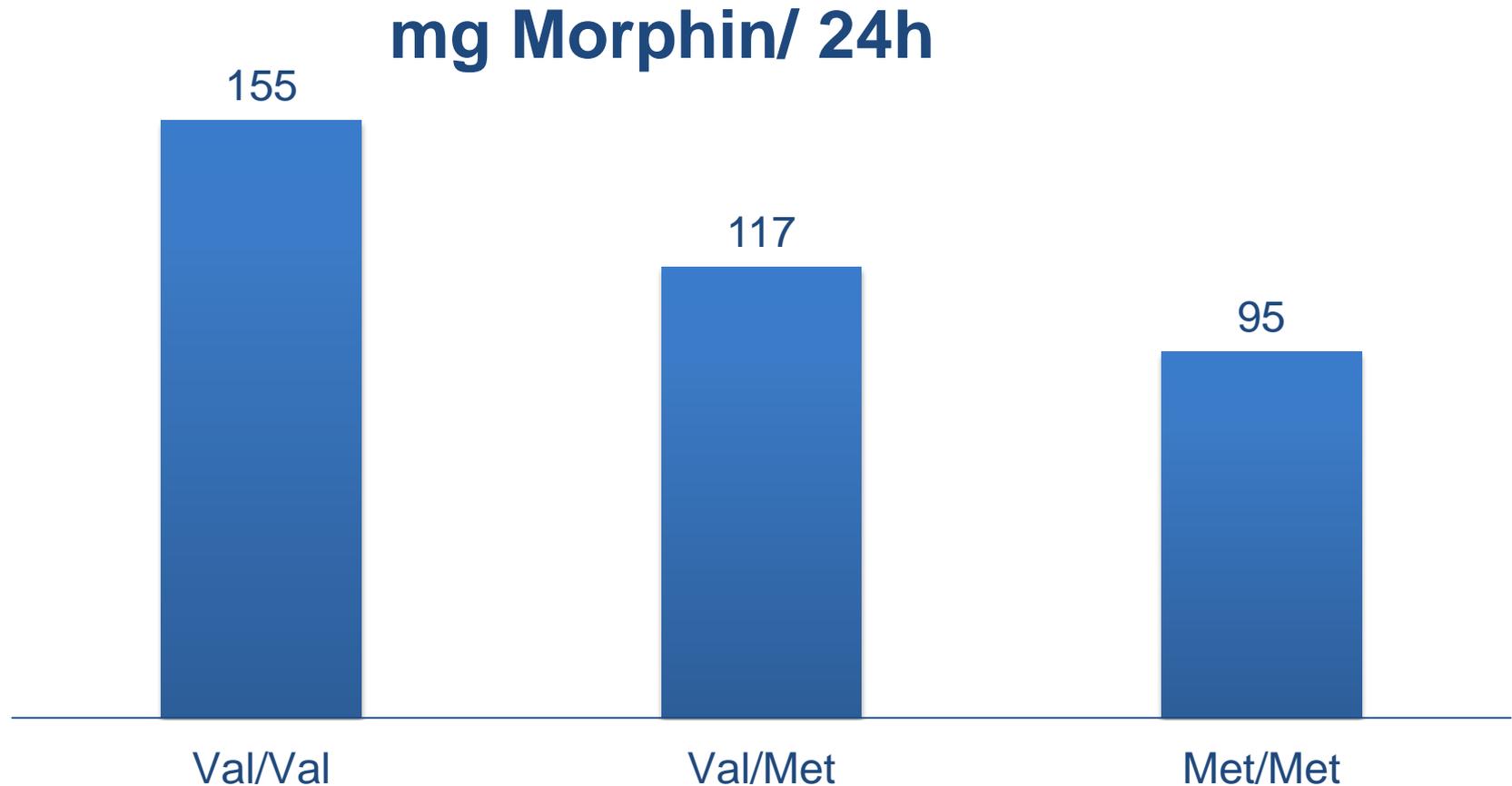
Interindividuelle Unterschiede im Schmerzempfinden wegen COMT

- **Catechol-O-methyltransferase (COMT)**
- **Metabolisiert**
 - Dopamin
 - Norpepinephrin
 - Epinephrin
- **Homozygote mit Val158Val**
 - 22% aller Europäer
 - Benötigen mehr Morphin als Heterozygote oder homozygote mit Met/Met

Catechol-o-Methyl-Transferase



COMT Val158Met Genotyp und Morphinverbrauch in der Onkologie



Nicht-steroidale Antirheumatika

Medikamente	Gene	Effekte
Celecoxib Naproxen Ibuprofen	CYP2c9	Langsamere Metabolismus
Paracetamol	CYP2e1	Beschleunigte Eliminationsrate
Acetaminophen	Tumor necrosis factor β	Geringeres Risiko für Enzephalopathie bei Patienten mit Acetaminophen-induzierte akutes Hepatopathie
Verschiedene NSAR	HLA-DRB1	Höheres Risiko einer anaphylaktoiden Reaktion

Übersicht

- Welche Rolle spielt die Genetik bei Schmerzen?
- Wie lässt sich die Schmerztherapie individualisieren?
- Wie sieht die Zukunft der Pharmakogenetik aus?



6 Schmerzmittel unter den Top 20 am häufigsten verschriebenen Medikamente

Wirkstoff	Bezeichnung der Ebene 2	Rang Bezüge	Bezüge (Anteil an Totalbezügen in %)	Rang Kosten	Kosten [CHF] (Anteil an Totalkosten in %)	Anzahl Personen
 Paracetamol	Schmerzmittel	1	4'196'084 (4.2)	10	60'889'080 (1.0)	1'959'932
Elektrolytlösung	Blutersatzmittel	2	2'358'616 (2.4)	128	12'100'973 (0.2)	818'094
Pantoprazol	Magensäureblocker	3	2'084'798 (2.1)	3	80'064'392 (1.3)	883'174
 Ibuprofen	Antiphlogistika und Antirheumatika	4	2'020'843 (2.0)	46	27'375'972 (0.4)	1'207'953
Acetylsalicylsäure	Mittel zur Hemmung der Blutgerinnung	5	1'822'915 (1.8)	38	29'563'140 (0.5)	608'073
 Diclofenac	Antiphlogistika und Antirheumatika	6	1'458'976 (1.5)	83	19'816'424 (0.3)	793'976
Künstliche Tränenflüssigkeit	Augenmedikamente	7	1'267'271 (1.3)	55	25'597'788 (0.4)	467'233
Zolpidem	Psycholeptika	8	1'239'529 (1.2)	91	17'280'176 (0.3)	267'453
 Metamizol	Schmerzmittel	9	1'159'301 (1.2)	149	10'152'599 (0.2)	498'937
 Diclofenac topisch	Lokale Antiphlogistika und Antirheumatika	10	1'110'720 (1.1)	82	19'883'494 (0.3)	594'716
Lorazepam	Psycholeptika	11	1'081'227 (1.1)	94	16'894'622 (0.3)	307'538
Calcium, Kombinationen	Mineralstoffe	12	957'539 (1.0)	18	53'697'808 (0.9)	389'345
Metformin	Diabetesmedikamente	13	955'980 (1.0)	83	19'868'308 (0.3)	211'536
Amoxicillin und Enzym-Inhibitoren	Systemische Antibiotika	14	951'091 (1.0)	32	38'117'796 (0.6)	672'258
 Mefenacid	Antiphlogistika und Antirheumatika	15	902'275 (0.9)	159	9'620'921 (0.2)	570'917
Atorvastatin	Lipidsenker	16	862'547 (0.9)	6	73'446'072 (1.2)	317'768
Levothyroxin-Na+	Schilddrüsenmedikamente	17	820'905 (0.8)	116	13'716'133 (0.2)	240'337
Metoprolol	Betablocker	18	745'284 (0.8)	75	20'725'668 (0.3)	230'449
Macrogol, Kombinationen	Abführmittel	19	736'509 (0.7)	63	24'345'264 (0.4)	384'570
Colecalciferol	Vitamine	20	735'854 (0.7)	280	5'123'687 (0.1)	306'516

Warum jetzt?

- **Kosten**



- **Qualität**



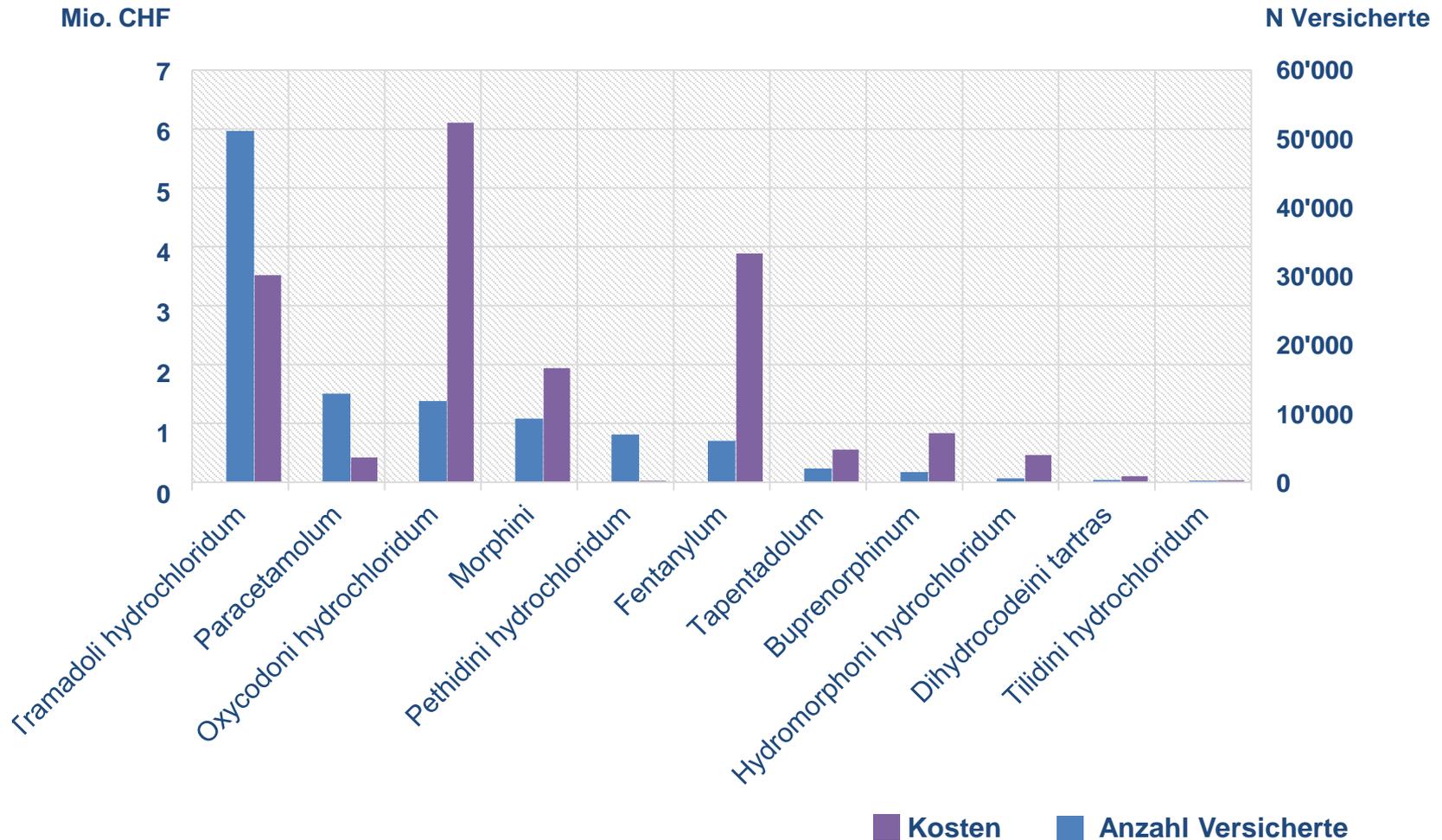
- **Geschwindigkeit**



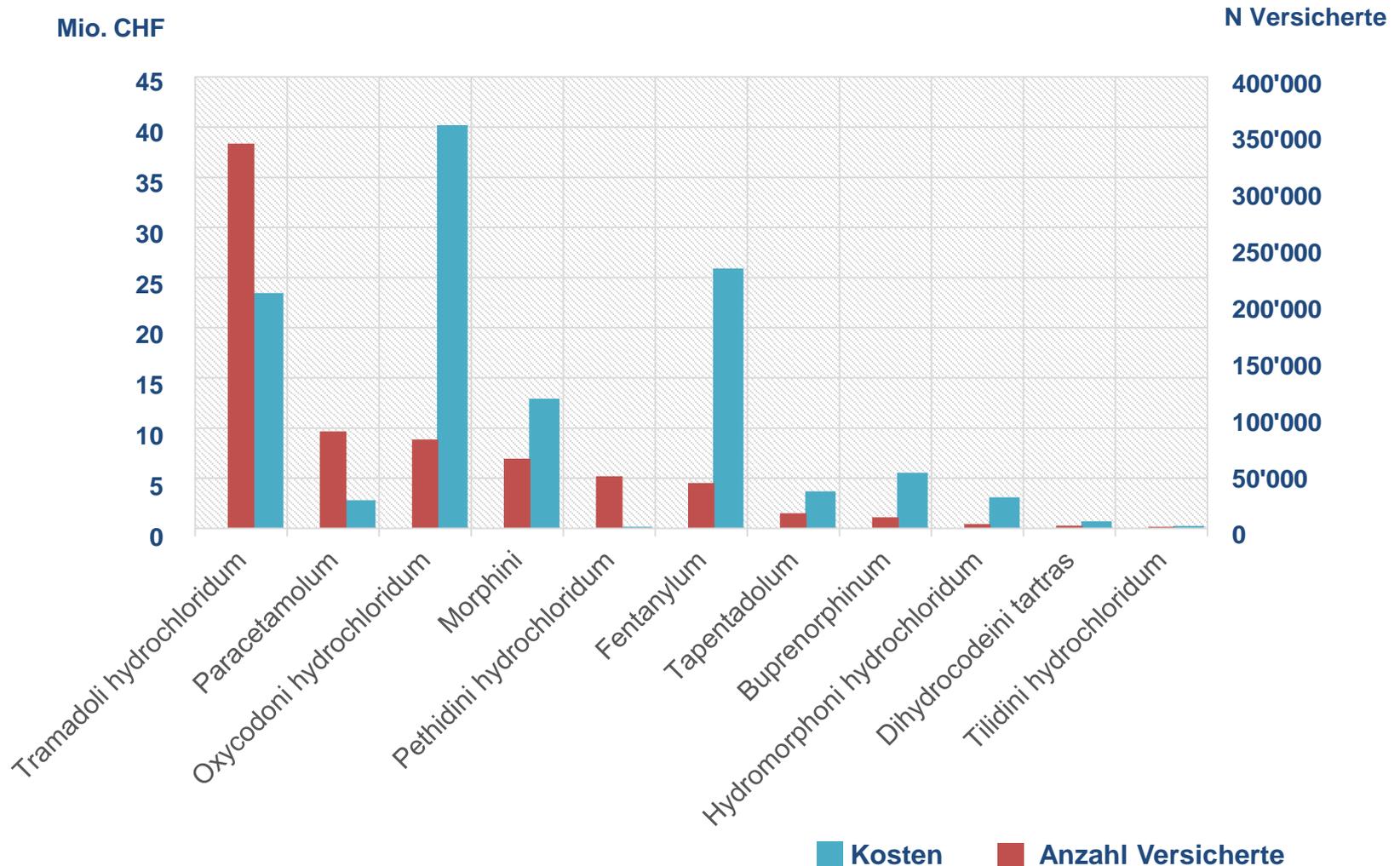
- **Miniaturisierung**



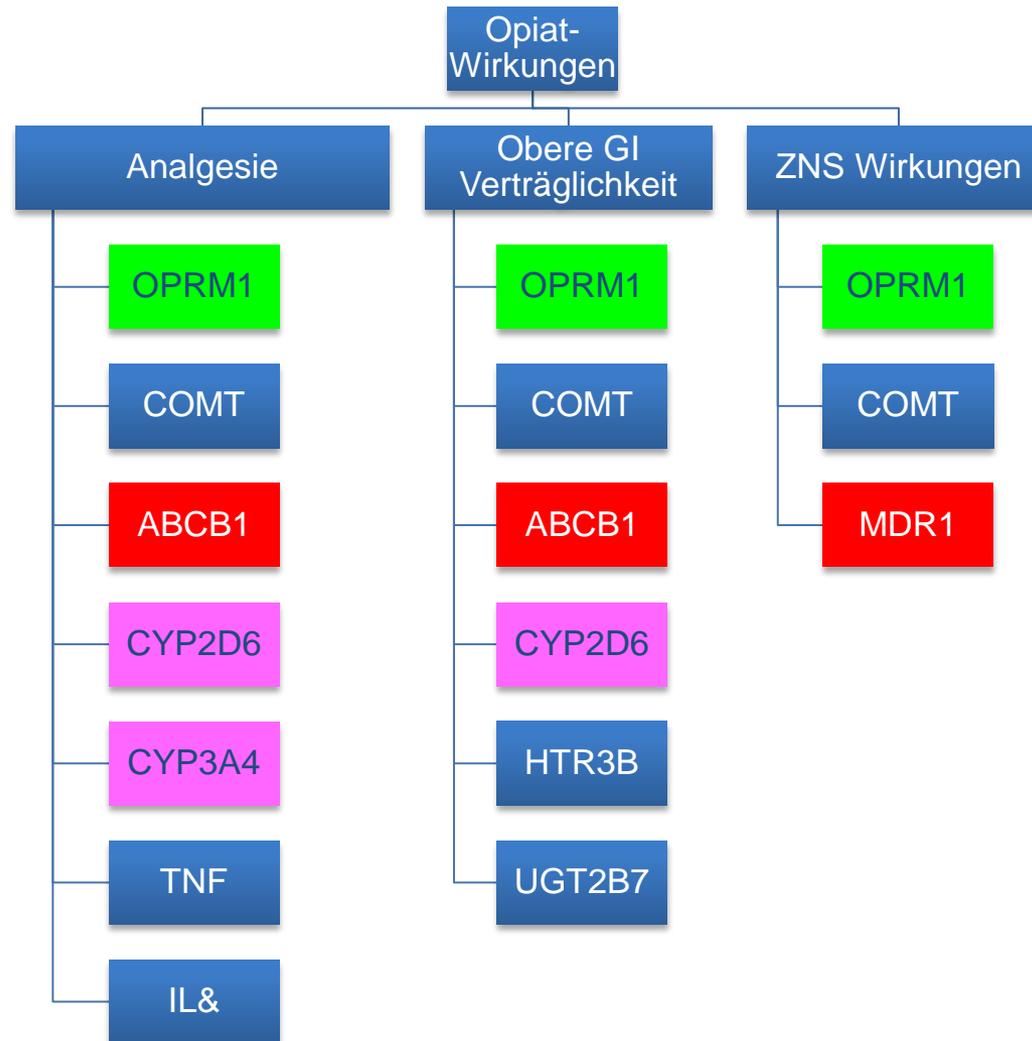
Opiate Kosten & Anzahl Versicherte - Helsana Gruppe



Opiate Kosten & Anzahl Versicherte - Schweiz



Zusammenfassung - Genetik der Opiatwirkung



Prävalenz der Genotypen und Phänotypen

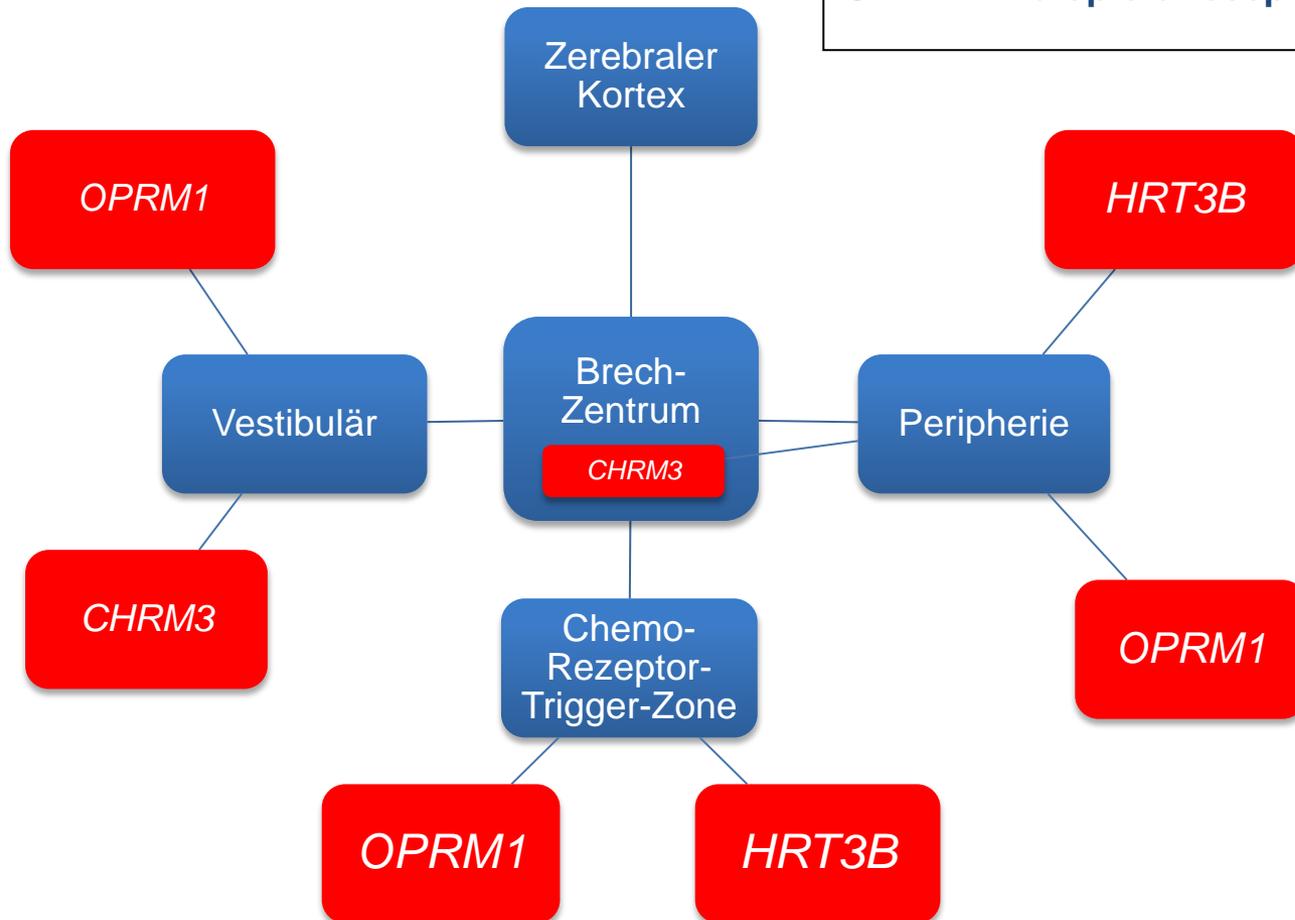
Gen	Phänotyp	Häufigkeit (%)
CYP2B6	EM	59.5
	IM	31.6
	PM	8.9
	UM	0
CYP2C19	EM	51.2
	IM	22.5
	PM	2.5
	UM	23.8
CYP2D6	EM	73.4
	IM	11.4
	PM	3.8
	UM	11.4
UGT2B15	EM	22.5
	IM	58.8
	PM	18.8
	UM	0

Ethnie, Allelfrequenzen und Polymorphismen bei Opiattherapie

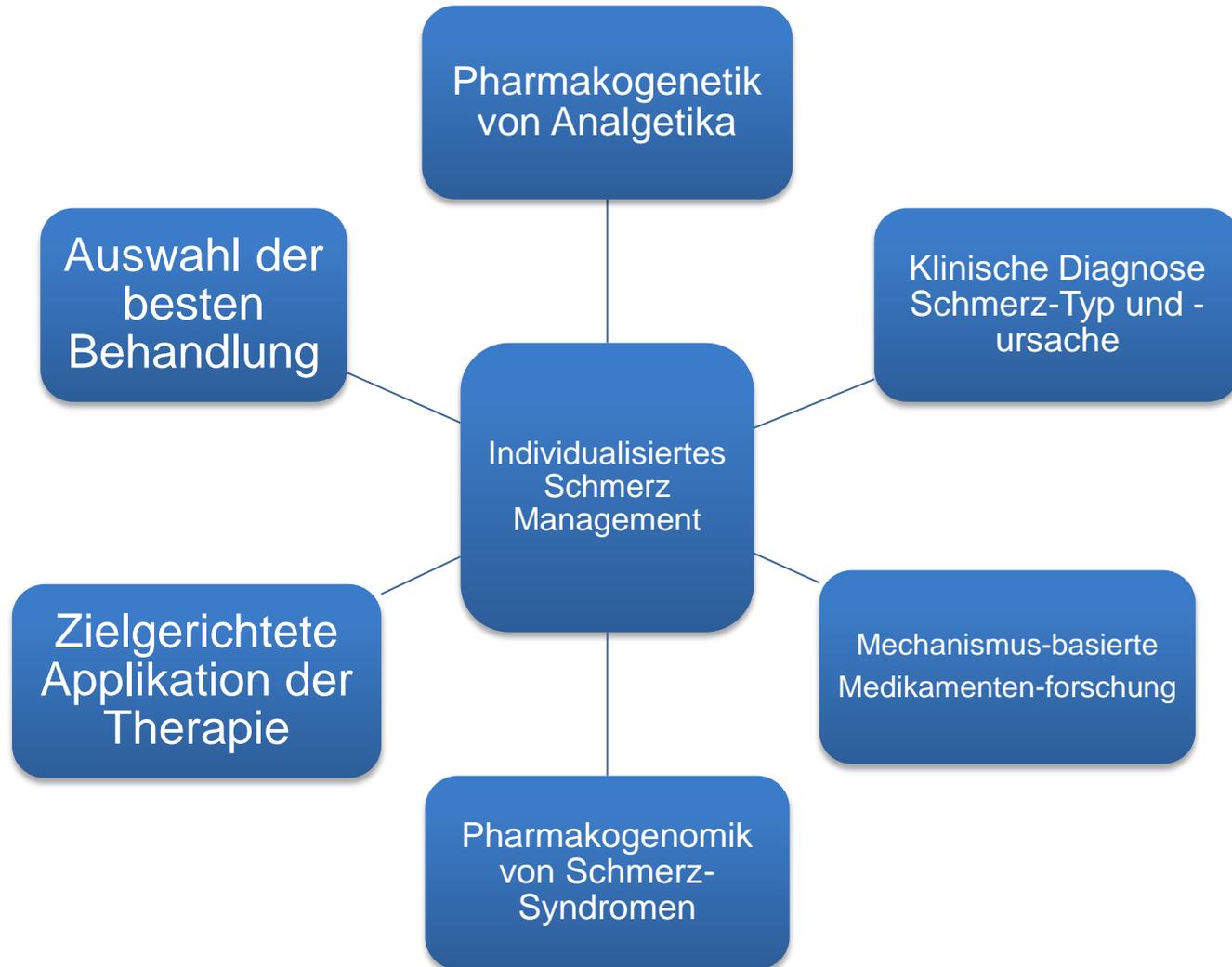
Ethnie	<i>OPRM1</i> A118G	<i>COMT</i> VAL158MET	<i>UGT2B7161C/</i> T und 802 C/T	<i>ABCB1</i> C3435T	<i>CYP2D6</i> UM
Europäisch	0.15	Val/Val 0.23 Val/Met 0.57 Met/Met 0.21	C 0.51 T 0.48 C 0.46 T 0.54	C/C 0.24 C/T 0.48 TT 0.28	0.01-0.14
Afrikanische Amerikaner	0.047	Val/Val 0.35 Val/Met 0.57 Met/Met 0.21	C 0.67 T 0.32	C/C 0.68 C/T 0.31 TT 0.01	0.01-0.14
Hispanier	0.14	Val/Val 0.35 Val/Met 0.57 Met/Met 0.21			0.08-0.1
Japaner	0.49		C 0.73 T 0.27		
Ashkenazi	0.21				
Asiaten		Val/Val 0.4 Val/Met 0.53 Met/Met 0.08	C 0.73 T 0.27	C/C 0.32 C/T 0.42 TT 0.26	

Genetische Assoziationen bei Nausea und Erbrechen

CHRM3: Cholinergic receptor muscarinic 3 gene
HRT3B: 5-HT receptor 3B gene
OPRM1: Mu opioid receptor gene



Bestandteil eines personalisierten Therapieplanes für Schmerzen



A Medicine Safety Code



ABCB1 (7), ABCC2 (6), ABCG2 (1), ACE (1), ADRB1 (2), ADRB2 (3), AHR (1), ALOX5 (1), BRCA1 (16), COMT (4), CYP1A1 (4), CYP1A2 (20), CYP2A6 (12), CYP2B6 (36), CYP2C19 (37), CYP2C8 (4), CYP2C9 (20), CYP2D6 (16), CYP2J2 (1), CYP3A4 (13), CYP3A5 (15), DPYD (15), DRD2 (4), F5 (1), G6PD (6), GSTM1 (1), GSTP1 (2), HLA-B*1502 (2), HLA-B*5701 (1), HMGCR (11), IL28B (1), KCNH2 (5), KCNJ11 (1), MTHFR (2), NAT1 (7), NAT2 (8), NQO1 (2), NR1I2 (1), P2RY1 (2), P2RY12 (4), PTGIS (1), PTGS2 (3), SCN5A (3), SLC15A2 (4), SLC19A1 (5), SLC22A1 (9), SLC22A2 (5), SLC22A6 (1), SLCO1B1 (22), SLCO1B3 (2), SLCO2B1 (1), SULT1A1 (3), TPMT (5), TYMS (2), UGT1A1 (11), UGT2B15 (1), UGT2B7 (1), VKORC1 (10)

Fazit

- Patienten- und Medikamenten-**Anamnese** als erster Hinweis auf möglichen CYP Status.
- Beachten von Patienten die sich als "**sensitiv**" oder "**resistent**" auf Medikamente oder Anästhesien bezeichnen
- Falls ein Opiat zu einer ungenügenden Analgesie führt: Wechseln auf ein Opiat mit **alternativem Metabolismus**
- Medikation im Hinblick auf **Medikamenten-Gen-Interaktionen** überprüfen
- **Vermeiden** von routinemässigem Einsatz von **potenten CYP2D6** und **CYP3A4** Hemmern.
- **Titration** wann immer möglich.
- Inadequate Regionalanästhesien können **auch genetisch bedingt** sein und müssen nicht zwingend auf die Technik zurückgeführt werden.



Danksagung

- Alice Fiorentzis, Helsana
- Mathias Früh, Helsana

