

BIOZENTRUM
Universität Basel
The Center for
Molecular Life Sciences

Pharmakogenomik

Teil der genomischen und personalisierten Medizin

Urs A. Meyer

Biozentrum of the University of Basel

CH-4056 Zürich, Switzerland

www.ursmeyer.biozentrum.unibas.ch

Genomische Medizin für Kliniker – Hirslanden Zürich

3. September 2015

Konzept Genomische und Personalisierte Medizin



Frühes Erfassen des persönlichen Risikos einer Krankheit

Genauere Diagnostik, persönliche Diagnose

Optimale persönliche Therapie

Persönliche klinische Evaluation

Wir sind verschieden ! Individuen, Personen, Persönlichkeiten



Das Risiko für Krankheiten und die Reaktion auf Arzneimittel ist individuell verschieden

Warum sind wir so verschieden ?

Jeder von uns hat ein einmaliges Genom, eine einmalige Kollektion von Genen: **GENOTYP**

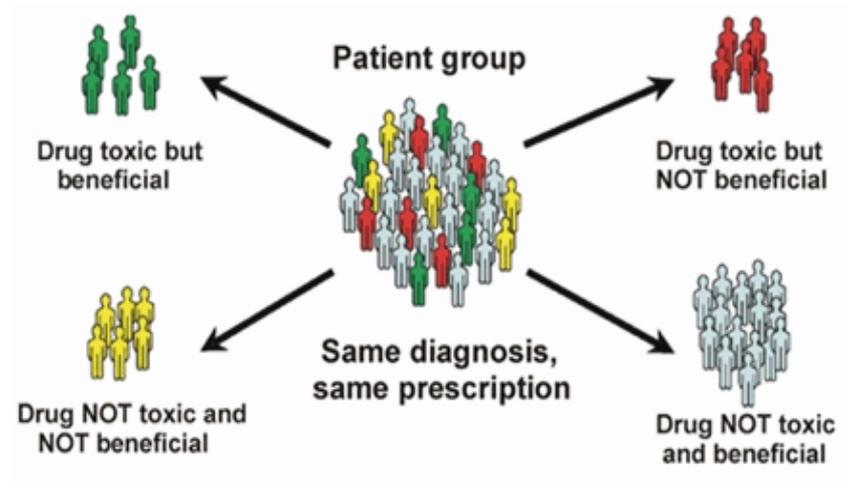
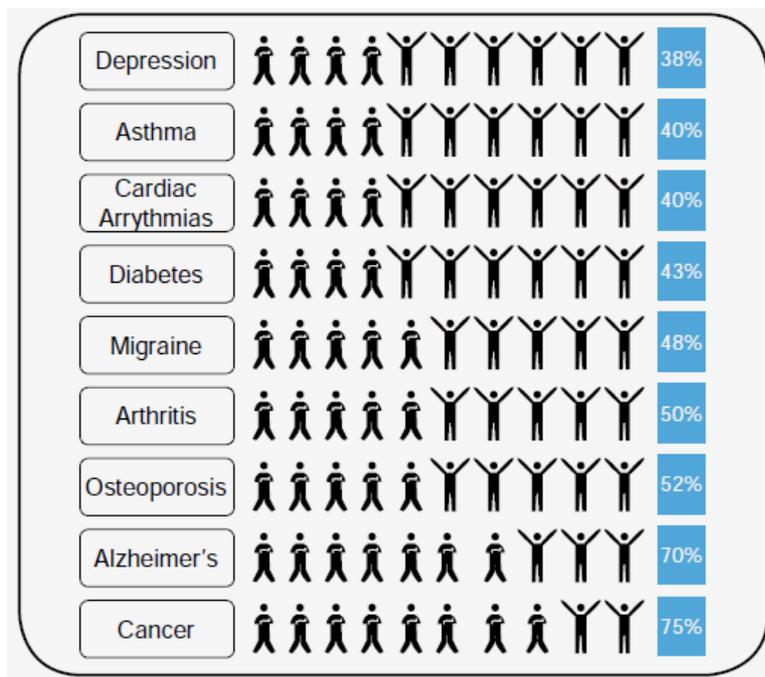
Jeder von uns hat einmalige Eigenschaften und einmaliges Aussehen: **PHAENOTYP**



Deshalb reagieren wir auch verschieden auf
Krankheiten & Arzneitherapien

Pharmakotherapie heute

Mangelnde Wirksamkeit und Sicherheit



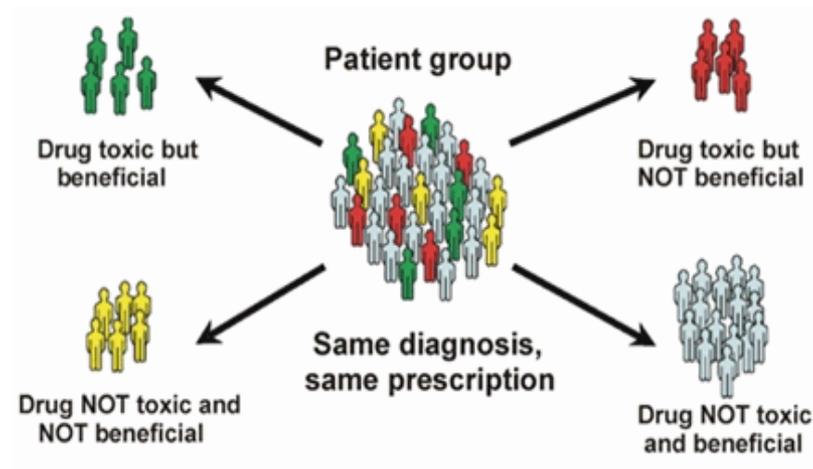
Unerwünschte Wirkungen (UW):

- Ursache Spitalaufnahme ~ 5 %
- Im Spital ~ 7 %
- Allgemein ~ 10 %

Grosse interindividuelle Unterschiede in Wirksamkeit & Risiko für unerwünschte Wirkungen

Was tun ?

- **Patienten identifizieren, die mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Behandlung ansprechen werden**
- **Patienten identifizieren die grosses Risiko für unerwünschte Wirkungen haben**



Was verursacht Variation ?

Induktion / Hemmung Transport & Abbau von AM

Vererbte Variation

Monogen
Multigen
Epigenetisch
microRNAs
Transkription

**Interindividuelle Variation
in der Arzneimittellkung**

Patienten- Faktoren

Geschlecht
Hormone
Alter
Krankheiten

Umweltfaktoren

Arzneimittel-Interaktionen(DDIs)
Ernährung
Rauchen
Alkohol
Chemikalien
Lifestyle

Pharmakogenetik - Pharmakogenomik



Befasst sich mit der Frage, wie Variation in der DNA-Sequenz eines einzelnen Gens oder des Genoms mit der individuellen Reaktion auf Arzneimittels zusammenhängt

Programm

Arzneimittel – Interaktionen (Induktion und Hemmung)

Pharmakogenomik

- *in der Onkologie*
- *für die individuelle Dosierung von Medikamenten*
- *zur Verhütung von unerwünschten AM-Wirkungen*
- *für optimale Wirkungsamkeit*

Präventive pharmakogenomische Diagnostik

Ausblick in die Zukunft

Programm

Arzneimittel – Interaktionen (Induktion und Hemmung)

Pharmakogenomik

- *in der Onkologie*
- *für die individuelle Dosierung von Medikamenten*
- *zur Verhütung von unerwünschten AM-Wirkungen*
- *für optimale Wirkungsamkeit*

Präventive pharmakogenomische Diagnostik

Ausblick in die Zukunft

Was verursacht Variation ?

Induktion / Hemmung Transport & Abbau von AM

Vererbte Variation

Monogen
Multigen
Epigenetisch
microRNAs
Transkription



Patienten- Faktoren

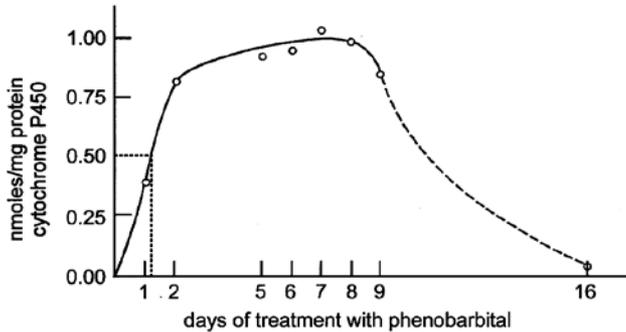
Geschlecht
Hormone
Alter
Krankheiten

Umweltfaktoren

Arzneimittel-Interaktionen(DDIs)
Ernährung
Rauchen
Alkohol
Chemikalien
Lifestyle

Induktion des Arzneimittelabbaus: Eine Arzneimittel-Gen Interaktion

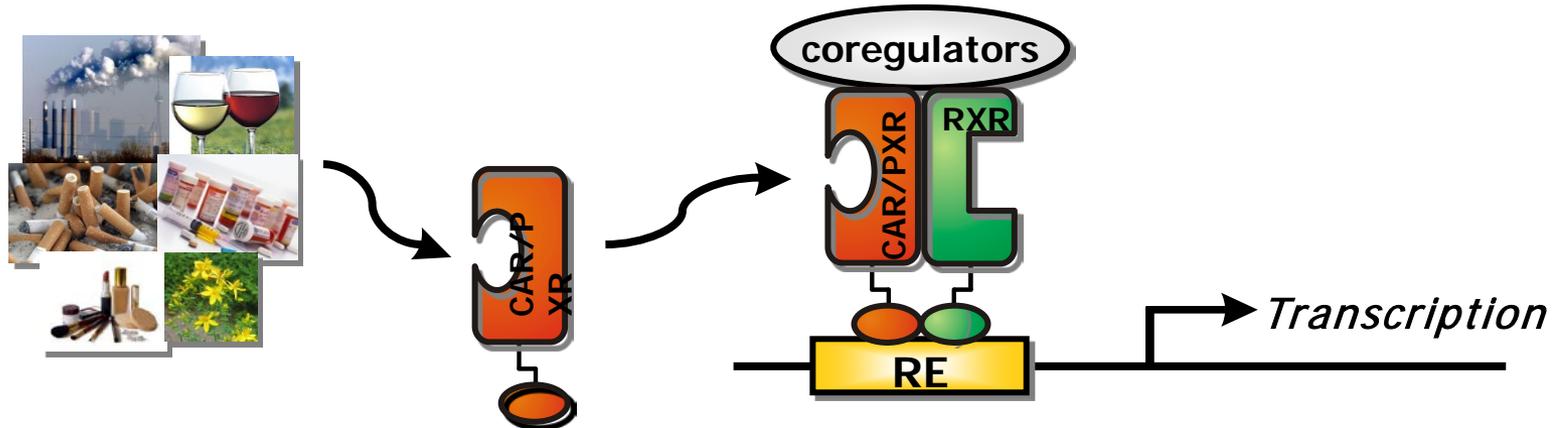
Zeitverlauf Induktion



Remmer (1958), Naturwissenschaften

Einige Arzneimittel und andere Xenobiotika können die Expression der Gene Arzneimittel-abbauender Enzyme (z.B. Cytochrome P450) aktivieren und damit ihren eigenen Abbau und den anderer Arzneimittel stimulieren.

Bosentan, Carbamazepin, Efavirenz, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut Extrakte, etc



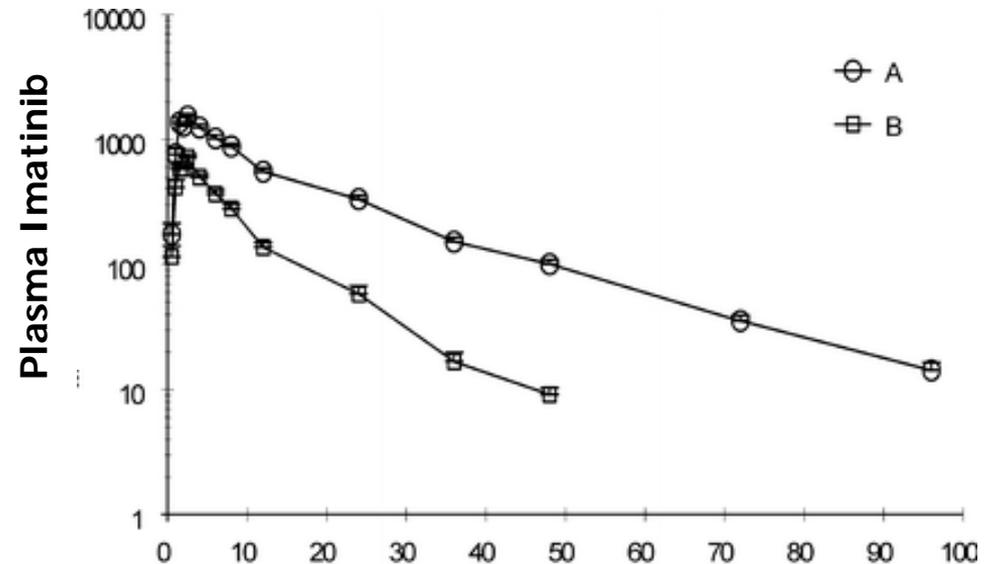
Klinische Konsequenzen der Induktion

**Arzneimittel-
Interaktionen**

**Veränderte
Wirksamkeit**

**Unerwünschte
Wirkungen**

**Induction of Metabolism of
Imatinib (Gleevec®) by the Antibiotic
Rifampicin**



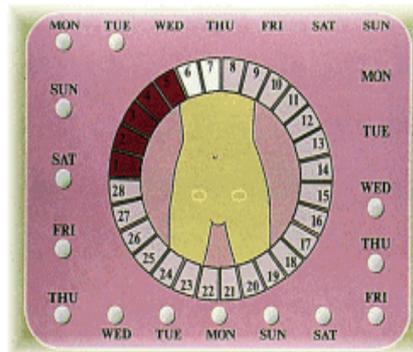
Unplanned pregnancies in women on contraceptives treated with inducers of CYP3A4

Treatment	Bioavailability (% of control)	
	(Inducers of CYP3A4)	
	Ethynylestradiol	Norethisterone
Rifampicin	58	58
Phenytoin	51	58
Carbamazepin	58	60

Orme et al. (1991) Adv Contracept and Wilbur et al. (2000) Clin Pharmacokinet



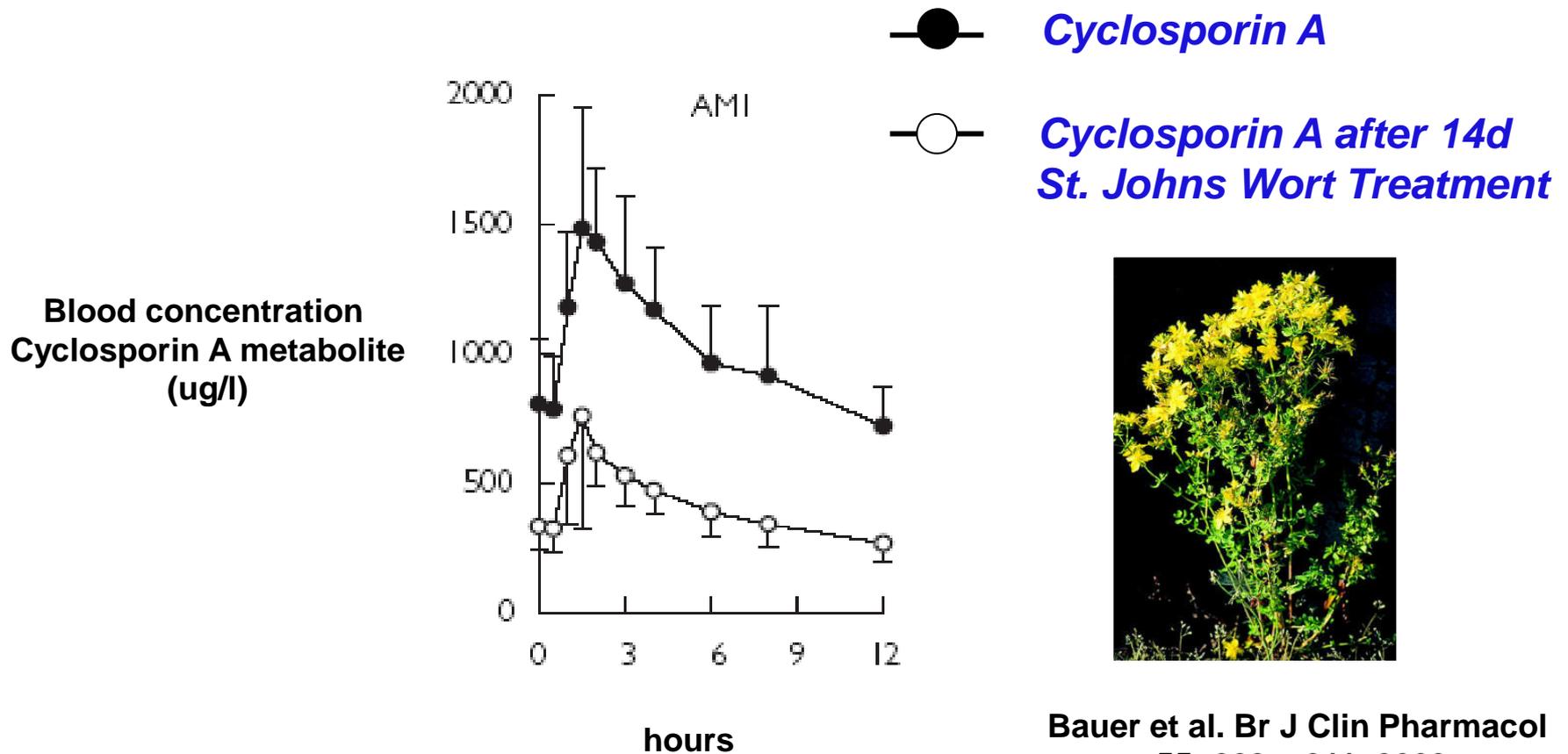
+



Miracle babies

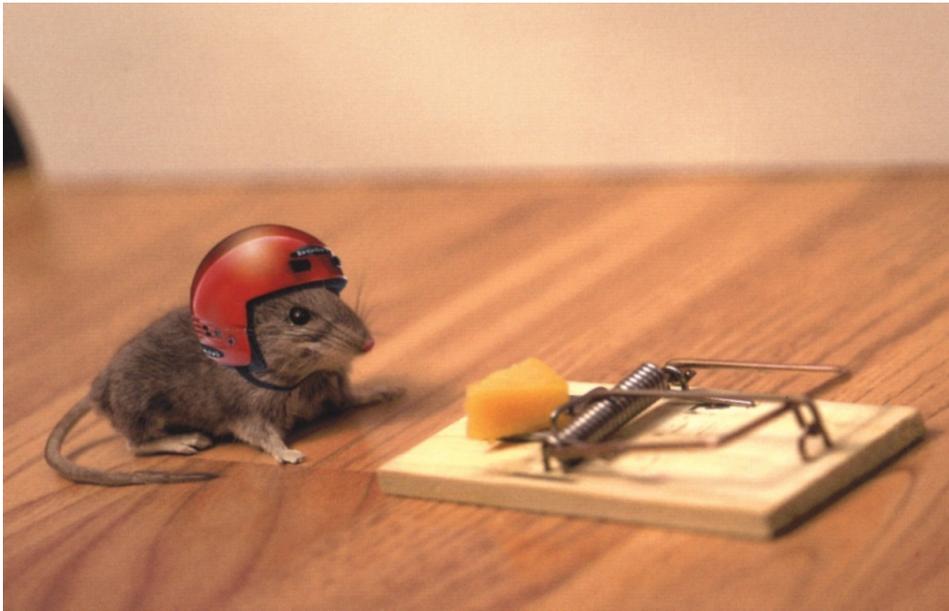
A herbal antidepressant* reduces levels of cyclosporin A in kidney transplant patients

*Extracts of Saint John's Wort (*Hypericum perforatum*)



Bauer et al. Br J Clin Pharmacol
55: 203 – 211, 2003

Verhütung von Arzneimittel Interaktionen



Fachinformation (Arzneimittelkompendium, Swissmedic)

**Internet: www.efa.ch; www.mediq.ch; www.pharmavista.ch
<http://online.epocrates.com>; www.id-berlin.de**

Programm

Arzneimittel – Interaktionen (Induktion und Hemmung)

Pharmakogenomik

- *in der Onkologie*
- *für die individuelle Dosierung von Medikamenten*
- *zur Verhütung von unerwünschten AM-Wirkungen*
- *für optimale Wirkungsamkeit*

Präventive pharmakogenomische Diagnostik

Ausblick in die Zukunft

Ziele der Pharmakogenomik

- **Individuelle Wirkstoffauswahl und / oder Dosierung**
- **Bessere Wirksamkeit, weniger „Non-Response“**
- **Weniger Nebenwirkungen**
- **Weniger Kosten im Gesundheitssystem**
- **Kürzere, kostengünstigere AM Entwicklung**

Pharmakogenetik - Pharmakogenomik



Es gibt mehr als 40 Beispiele, bei denen Variationen in einem oder mehrerer Gene die Arzneimittelwirkung massgeblich beeinflussen.

Bei mehr als 20 der dadurch betroffenen Therapien wird heute ein molekulardiagnostischer Test vorgeschrieben oder empfohlen.

Warum reagiert mein Patient anders auf dieses Medikament ?

Handschin C , Meyer UA . Schweiz Med Forum 12: 425-433, 2012

Omics and Drug Response. Meyer UA , Zanger U , Schwab M

Annu Rev Pharmacol Toxicol 53: 475-502, 2013

BIOMARKER

Ein Messwert (Blut, Speichel, Gewebe, Urin, MRI, CT, etc), der als Entscheidungshilfe für die Diagnose und Therapieentscheidung oder für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie dienen kann.

Arzneimittelbezogene Biomarker, z.B. Genvarianten, können darüber informieren, ob oder wie stark ein Arzneimittel bei einem bestimmten Patienten wahrscheinlich wirkt.

Programm

Arzneimittel – Interaktionen (Induktion und Hemmung)

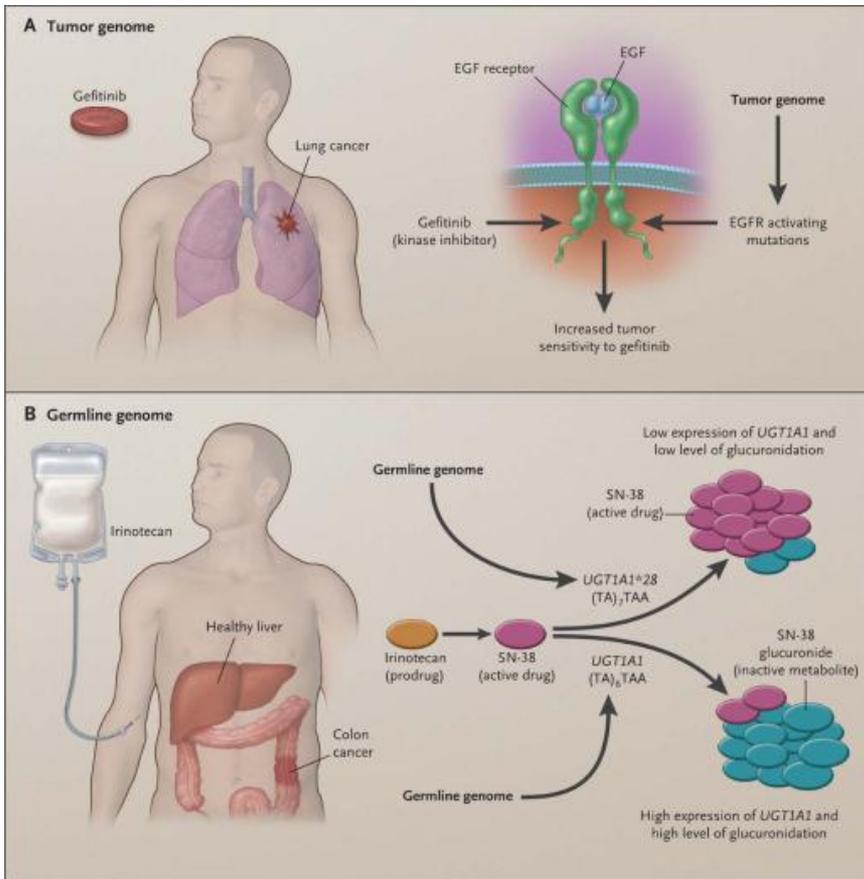
Pharmakogenomik

- *in der Onkologie*
- *für die individuelle Dosierung von Medikamenten*
- *zur Verhütung von unerwünschten AM-Wirkungen*
- *für optimale Wirkungsamkeit*

Präventive pharmakogenomische Diagnostik

Ausblick in die Zukunft

Krebs Genom und Keimbahn Genom



Somatische Mutation

Nur in begrenzter Zahl von Zellen (Tumorbiopsie). Tritt meist ohne erkennbare Ursachen auf. Wird nicht innerhalb einer Familie vererbt

Keimbahn Mutation

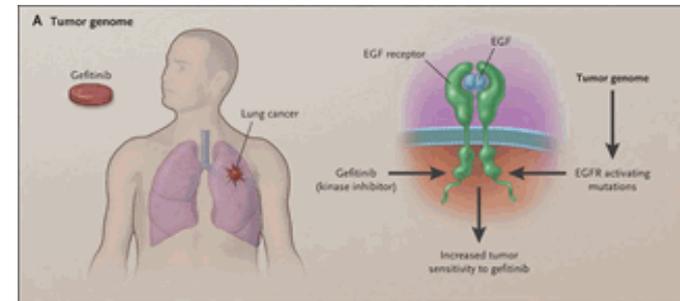
In allen Körperzellen, da in Spermien, Oozyten. Wird innerhalb einer Familie vererbt

Biomarker (inkl. genomische) Onkologie

Tabelle 1. Arzneimittel für die Krebstherapie, vor deren Anwendung ein pharmakogenomischer Test im Tumorgewebe erforderlich ist¹.

Arzneimittel		Test auf
Anastrozol	(Arimidex [®] , G ²)	Hormonrezeptoren
Cetuximab	(Erbix [®])	KRAS-Wildtyp
Crizotinib	(Xalkori [®])	EML4-ALK-Fusion
Dasatinib	(Sprycel [®])	BCR-ABL(Ph+) ³ -Translokation
Erlotinib	(Tarceva [®])	EGFR-Mutationen
Exemestan	(Aromasin [®] , G ²)	Hormonrezeptoren
Fulvestrant	(Faslodex [®])	Östrogenrezeptoren
Gefitinib	(Iressa [®])	EGFR-Mutationen
Imatinib	(Glivec [®])	BCR-ABL (Ph+) ³ , PDGF α/β , c-kit
Lapatinib	(Tyverb [®])	ErbB2-(HER2-)Expression
Letrozol	(Femara [®])	Hormonrezeptoren
Nilotinib	(Tasigna [®])	BCR-ABL(Ph+) ³ -Translokation
Panitumumab	(Vectibix [®])	KRAS-Wildtyp, EGFR-Expression
Toremifen	(Fareston [®])	Hormonrezeptoren
Trastuzumab	(Herceptin [®])	ErbB2-(HER2-)Expression
Vemurafenib	(Zelboraf [®])	BRAFV600E

Somatische Mutation



Warum reagiert mein Patient anders auf dieses Medikament ?
Handschin C , Meyer UA . Schweiz Med Forum 12: 425-433, 2012

Programm

Arzneimittel – Interaktionen (Induktion und Hemmung)

Pharmakogenomik

- *in der Onkologie*
- *für die individuelle Dosierung von Medikamenten*
- *zur Verhütung von unerwünschten AM-Wirkungen*
- *für optimale Wirkungsamkeit*

Präventive pharmakogenomische Diagnostik

Ausblick in die Zukunft

Pharmakogenomische Biomarker

Drei Beispiele



*Nicht jedem passt
der gleiche Schuh*

Verhütung unerwünschter Wirkungen

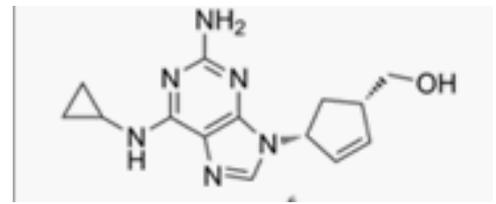
Abacavir (Ziagen[®]) Behandlung von AIDS

Codein, Dextrometorphan Behandlung Husten

Voraussage ob alternatives Medikament besser wirkt

Clopidogrel (Plavix[®]) Behandlung koronare
Herzkrankheit

Abacavir (Ziagen®) Behandlung von HIV/AIDS



- **Ueberempfindlichkeitsreaktion, nicht im Tier vorhersehbar**
- **Tritt innerhalb max. 6 Wochen auf**
- **Unbedingt absetzen, potentiell fatale Reaktion**
- **Betrifft ca 5-7 % aller Patienten**
- **Hängt von einer Variante des Gens HLA-B*5701 ab**



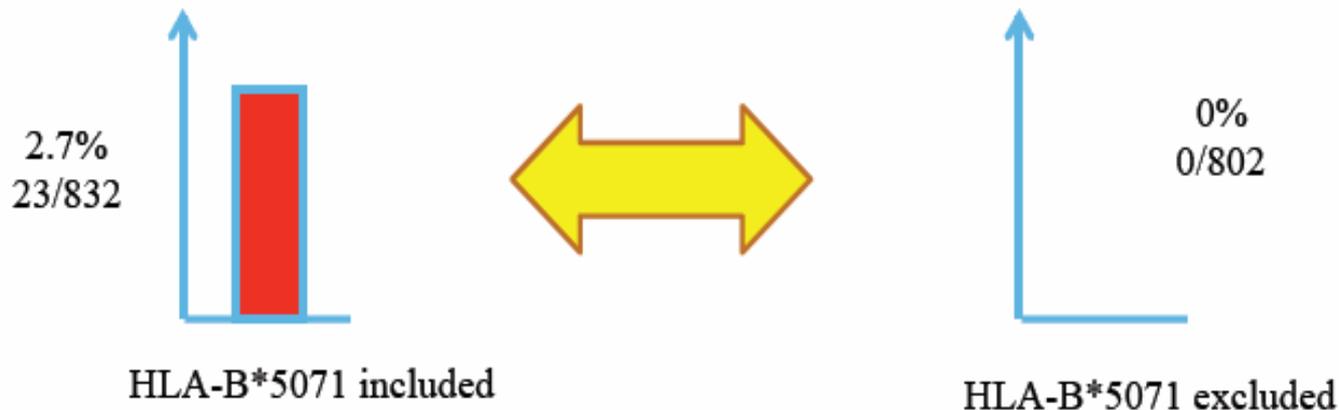
Courtesy Munir Pirmohamed

Abacavir (Ziagen®) Behandlung von HIV/AIDS

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 358;6 WWW.NEJM.ORG FEBRUARY 7, 2008

HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir



*Gentest zeigt welche Patienten **nicht** mit
Abacavir behandelt werden dürfen*

Pharmakogenomische Biomarker

Drei Beispiele



*Nicht jedem passt
der gleiche Schuh*

Verhütung unerwünschter Wirkungen

Abacavir (Ziagen[®]) Behandlung von AIDS

Codein, Dextrometorphan Behandlung Husten

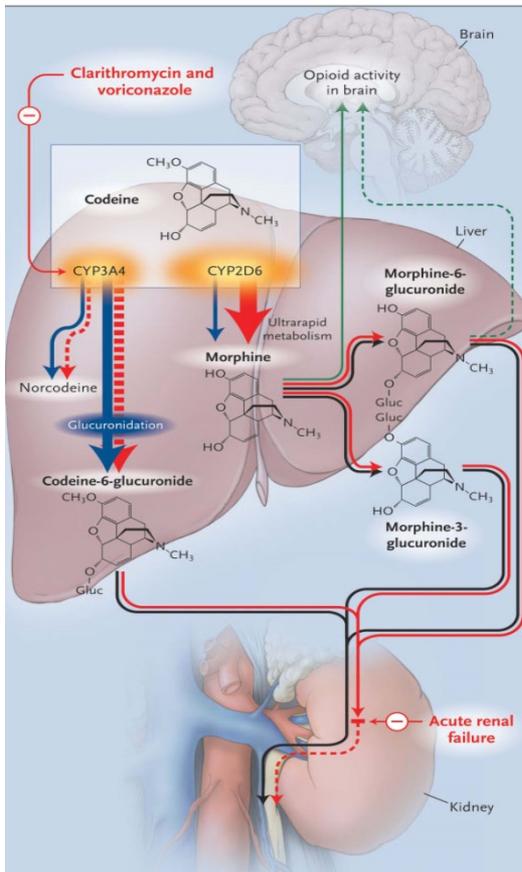
Voraussage ob alternatives Medikament besser wirkt

Clopidogrel (Plavix[®]) Behandlung koronare
Herzkrankheit

Codein -Toxizität bei einem Patienten mit CYP2D6 «Ultrarapid Metabolizer» Genotyp

62-jähriger Patient mit Pneumonie. Schmerzhafter Husten, behandelt mit Codein, 3 x 25mg / Tag. Lebensbedrohliche Opioid-Intoxikation.

Nachträgliche Bestimmung des Genotyps ergibt, dass er eine Duplikation des CYP2D6 Gens hat und zuviel Codein in Morphin umgewandelt.



Gasche et al. 2004
NEJM 351:2827-2831

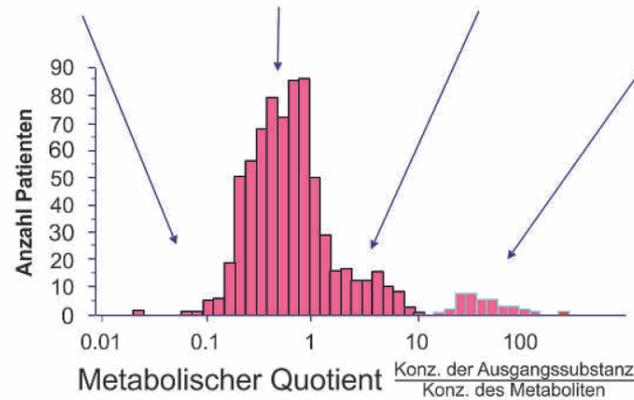
Erklärung:

Codein wird von CYP2D6 zu Morphin aktiviert. Sogenannte «Poor metabolizer» haben deshalb keine analgetische Wirkung, während «Ultrarapid metabolizer» ein hohes Risiko für Morphin-Toxizität zeigen.

Cytochrom CYP2D6

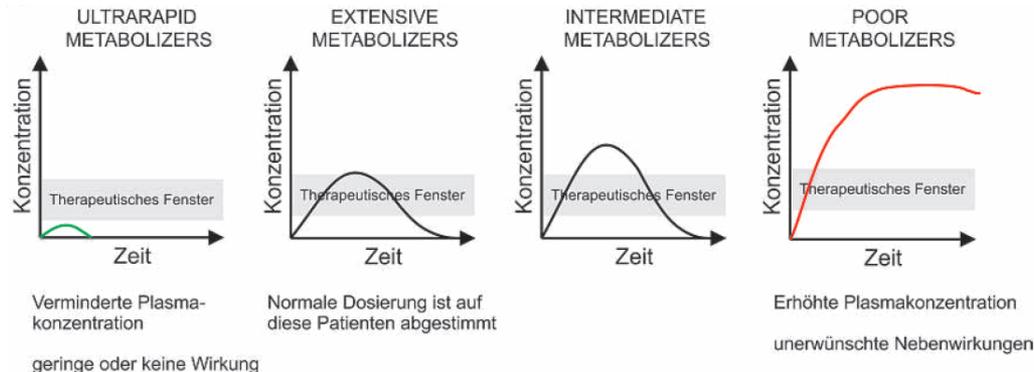
Genotyp-Phänotyp Beziehungen

Genvariante	 oder 	 oder 	 oder 	
Phenotyp	ULTRARAPID METABOLIZERS	EXTENSIVE METABOLIZERS	INTERMEDIATE METABOLIZERS	POOR METABOLIZERS
Häufigkeit (Europäer)	5 – 10 %	80 – 65 %	10 – 15 %	5 – 10 %



benötigte Arzneimitteldosierung

hoch normal niedrig



Pharmakogenomik & Selbstmedikation

FALLBERICHTE

499

Unerwartete Nebenwirkung

Halluzinationen nach Husten- behandlung

Tobias Gertsch^a, Cédric Wernli^b

^aÄrztzhaus Niederuzwil, Niederuzwil; ^bMühlematt Apotheke, Oberwil



17-jährige Patientin mit Husten und Halsschmerzen erhält in der Apotheke ein Dextromethorphan-retard Präparat. Innerhalb von 12 Stunden Auftreten von Schwindel. Nach zweiter Kapsel Verstärkung des Schwindels, visuelle Halluzinationen, grosse Pupillen und Kiefersperre.

Pharmakogenomik & Selbstmedikation

Verlauf: Nach Absetzen von Dextromethorphan sind alle Symptome innerhalb von 4 Tagen regredient.

Abklärung: DNA der Patientin zeigt das Vorliegen von 2 Genvarianten (*CYP2D6* *4 ,*CYP2D6** 5), die den Status eines «Poor Metabolizer» belegen.



Arzneimittel-Information:

Fachinformation des Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®

Amavita Dextromethorphan retard

AMAVITA HEALTH CARE

Kinetik spezieller Patientengruppen

Metabolismus und Elimination von Dextromethorphan sind bei Patienten mit einem *CYP2D6*-Mangel stark verzögert. Auf Grund eines genetischen Polymorphismus zählen 10 bis 15% der Bevölkerung zu den sogenannten langsamen Metabolisierern (Debrisoquin-Typ).

Schlussfolgerungen für die Praxis

Bei unerwarteten Nebenwirkungen von Dextromethorphan muss auch an die pharmakogenomische Ursache eines *CYP2D6* Polymorphismus gedacht werden

Pharmakogenomische Biomarker

Drei Beispiele



*Nicht jedem passt
der gleiche Schuh*

Verhütung unerwünschter Wirkungen

Abacavir (Ziagen[®]) Behandlung von AIDS

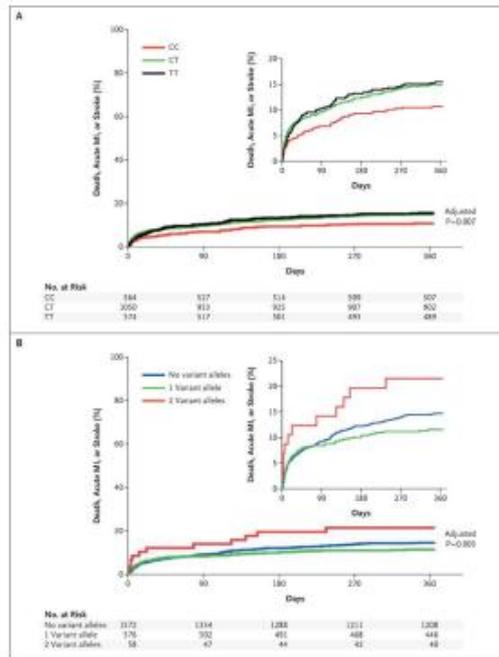
Dextrometorphan Behandlung Husten

Voraussage ob alternatives Medikament besser wirkt

Clopidogrel (Plavix[®]) Behandlung koronare
Herzkrankheit

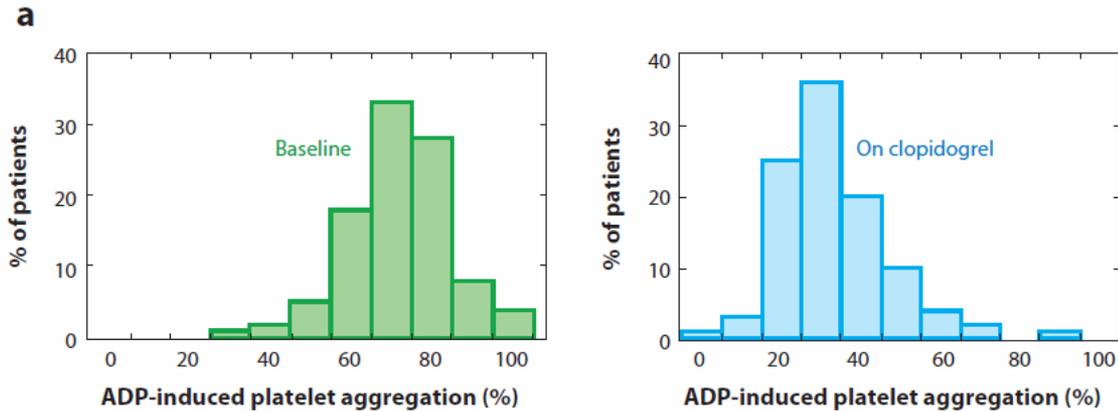
Clopidogrel und CYP2C19

Ein Arzneimittel zur Verhütung von Blutgerinnseln bei Gefässerkrankungen wirkt nicht bei **~25% der Patienten**.

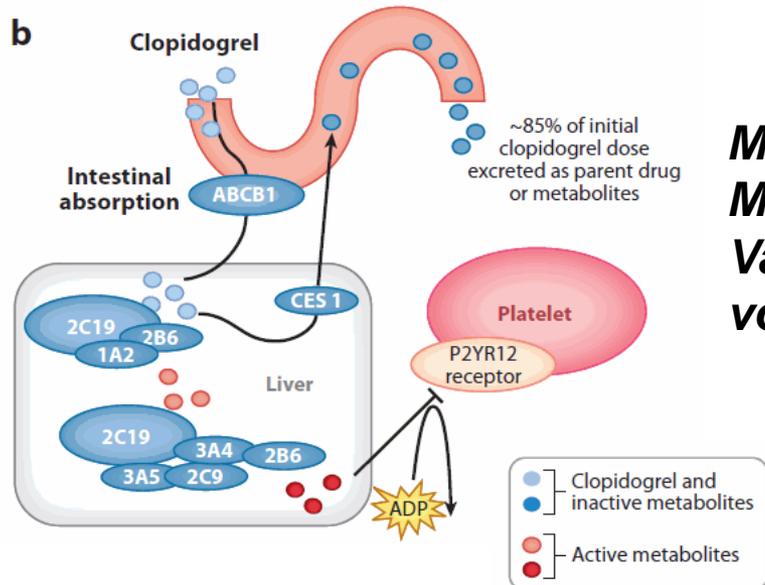


Diese Patienten haben ein grösseres Risiko, an Herzinfarkt, Hirnschlag, etc. zu sterben. Sie haben einen **vererbten Defekt** in der Umwandlung von Clopidogrel in das aktive Arzneimittel durch das **Enzym CYP2C19**.

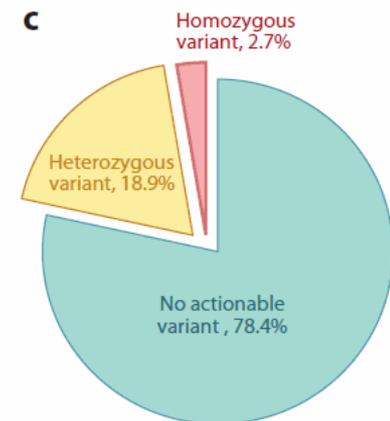
Pharmakogenomik Clopidogrel



Variation der ADP-induzierten Thrombozyten-Aggregation



Mögliche genetische Mechanismen der Variation der Wirkung von Clopidogrel



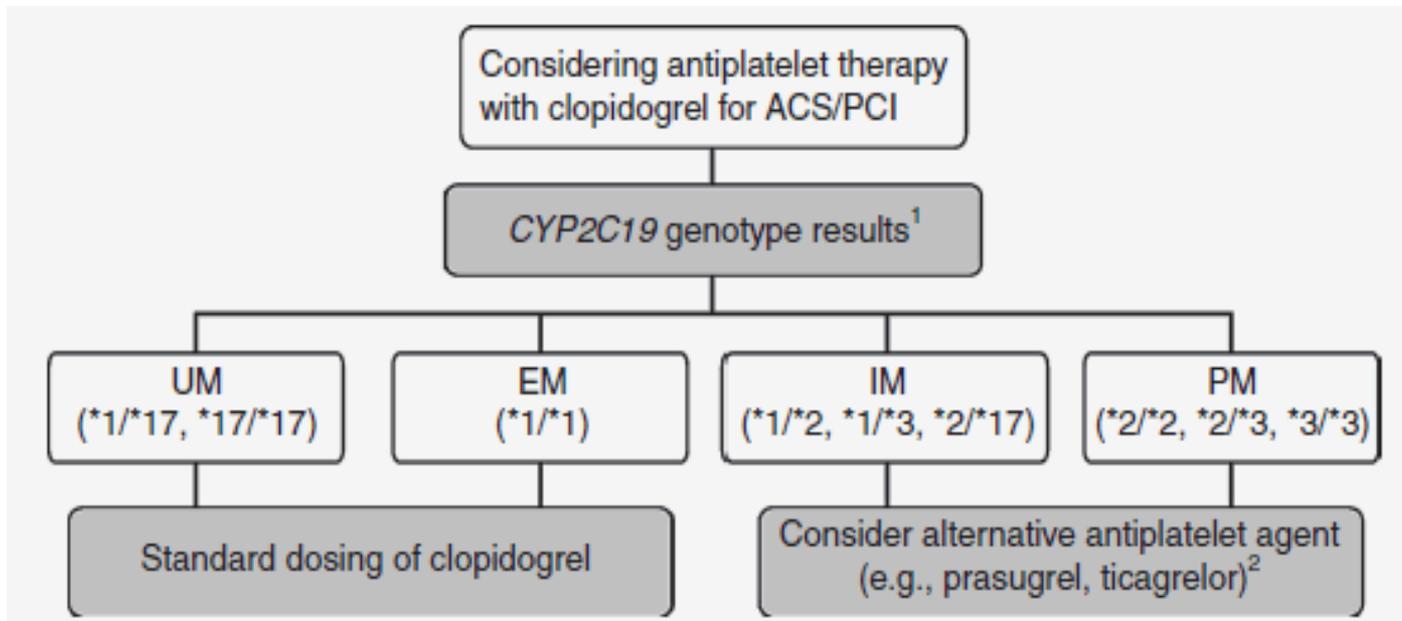
Genetische Varianten von CYP2C19 (N= 12451)

Pharmakogenomik Clopidogrel

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for *CYP2C19* Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update

SA Scott¹, K Sangkuhl², CM Stein³, J-S Hulot^{4,5}, JL Mega⁶, DM Roden⁷, TE Klein², MS Sabatine⁶, JA Johnson^{8,9,10} and AR Shuldiner^{11,12}

Clin Pharmacol Ther 90,328-332, 2013



Gentest weist darauf hin, dass ein anderes Medikament gegeben werden muss

Programm

Arzneimittel – Interaktionen (Induktion und Hemmung)

Pharmakogenomik

- *in der Onkologie*
- *für die individuelle Dosierung von Medikamenten*
- *zur Verhütung von unerwünschten AM-Wirkungen*
- *für optimale Wirkungsamkeit*

Präventive pharmakogenomische Diagnostik

Ausblick in die Zukunft

Pharmakogenomische Biomarker

Arzneimittel	Genvariante	Problem
<u>Abacavir (Ziagen®)</u>	<i>HLA-B*5701</i>	Hypersensitivität
<u>Azathioprin (Imurek®), 6MP</u>	<i>TPMT</i>	<u>Myelotoxizität</u>
<u>Carbamazepine (Tegretol®)</u>	<i>HLA-B*1502, B*3101</i>	Hypersensitivität,
<u>Clopidogrel (Plavix®)</u>	<i>CYP2C19</i>	Wirksamkeit
<u>Codein, Tramadol, Oxycodon</u>	<i>CYP2D6</i>	Wirksamkeit, UW
<u>Irinotecan (Campto®)</u>	<i>UGT1A1*28</i>	<u>Neutropenie</u>
<u>Ivacaftor (Kalydeco®)</u>	<i>CFTR</i>	Wirksamkeit
<u>Maraviroc (Celsentri®)</u>	<i>CCR5</i>	Wirksamkeit
<u>Nitrofurantoin (Furadantin®), Rasburicase (Fasturtec®)</u>	<i>G6PD</i>	Hämolyse
<u>Peginterferon-α (Pegasys®)</u>	<i>IL28B</i>	Wirksamkeit
<u>Simvastatin (Zocor®)</u>	<i>SLCO1A1</i>	<u>Myopathie</u>
<u>Acenocoumarol (Sintrom®)</u>	<i>VCORC1, CYP2C9</i>	Wirksamkeit, UW

Ch.Handschin, U. A. Meyer: Schweiz Med Forum 12: 425-433, 2012

Programm

Arzneimittel – Interaktionen (Induktion und Hemmung)

Pharmakogenomik

- *in der Onkologie*
- *für die individuelle Dosierung von Medikamenten*
- *zur Verhütung von unerwünschten AM-Wirkungen*
- *für optimale Wirkungsamkeit*

Präventive pharmakogenomische Diagnostik

Ausblick in die Zukunft

Genomsequenz

Analyse aller bereits bekannten Gen-Medikament Interaktionen

Selektive Zahl von Gentests

Klinisch wichtige Genvarianten für die Therapie

Die pharmakogenomische Patientenkarte



Figure 1. A Medicine Safety Code printed on a card carried by the patient is decoded with a smartphone to display drug dosing recommendations.

Mobile Patientenakte, E-Health

Einschluss der pharmakogenetischen Daten in das elektronische Patientendossier, inkl. «decision tools»

Prädiktive pharmakogenomische Analytik

Clinically Actionable Genotypes Among 10,000 Patients With Preemptive Pharmacogenomic Testing

SL Van Driest¹, Y Shi², EA Bowton³, JS Schildcrout², JF Peterson^{4,5}, J Pulley³, JC Denny^{4,5} and DM Roden^{4,6}

Clin Pharmacol Ther
95: 423-431, 2014

- ***Fünf pharmakogenomische Biomarker -Arzneimittel-Kombinationen * im elektronischen Patientendossier***
- ***>90 % der Patienten haben mind. 1 pharmakogenetische Variante***
- ***Die Information steht am Ort und zur Zeit der Verschreibung z. V.***
- ***Die Verschreibungspraxis scheint klar verbessert***

* CYP2C19/clopidogrel; SLCO1B1/simvastatin; CYP2C9-VKORC1/warfarin; TPMT/ thiopurines; CYP3A5/tacrolimus.

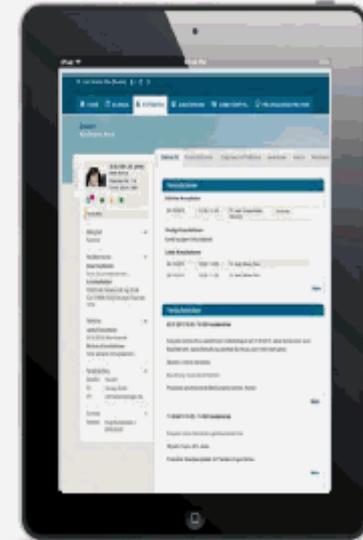
Digitale Zukunft



**Mobiles
Patienten-Dossier**



**Mobile Patienten-Akte
im Spital**



**Mobile
Krankengeschichte**

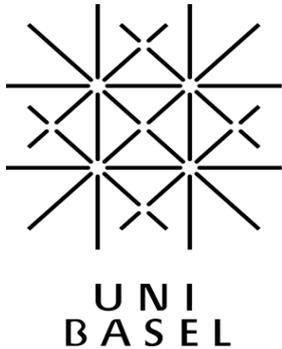


Mobiler Pflege-Planung und Pflege-Dokumentation

Stefano Santinelli, Swisscom

Das Versprechen

- **Das Ergebnis der Therapie verbessern**
- **Die Dauer der Behandlung verringern**
- **Die Kosten der Behandlung verringern**
- **Das Auftreten von UWs vermindern**



BIOZENTRUM
Universität Basel
The Center for
Molecular Life Sciences

Pharmakogenomik

Teil der genomischen und personalisierten Medizin

**VIELEN DANK FUER
IHRE AUFMERKSAMKEIT**

Genomische Medizin für Kliniker - Universität Basel
27. August 2015