

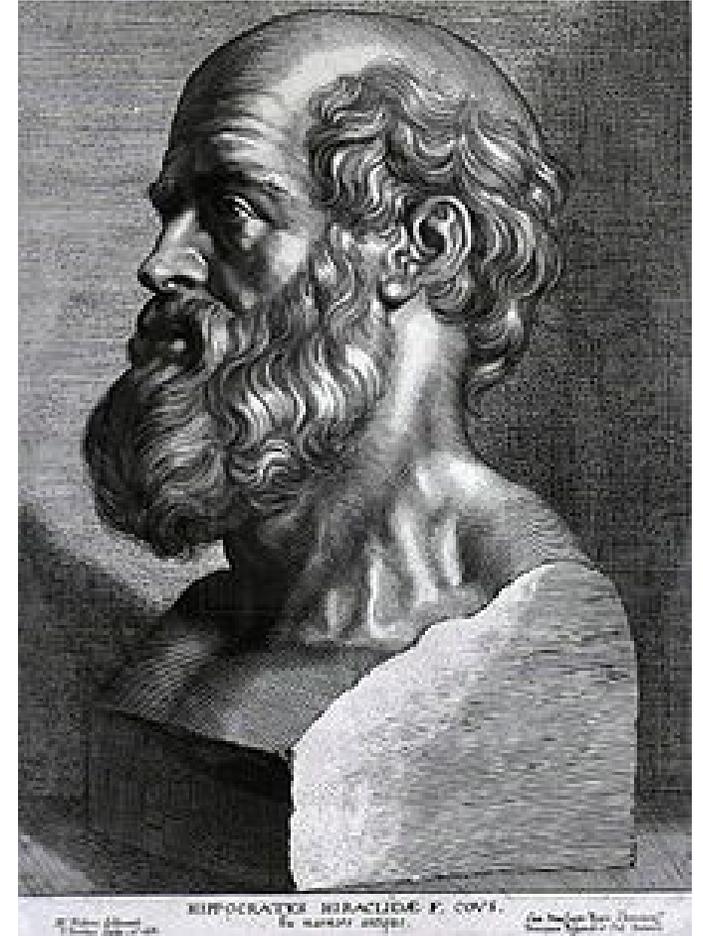
Pharmakogenetik: Rolle und Stellenwert...

PD. Dr. med. et. phil. Stefan Weiler
Oberarzt Inselspital Bern
Senior Researcher ETH Zürich



*“Es wichtiger zu wissen,
welche Person eine Krankheit
hat, als zu wissen, welche
Krankheit eine Person hat.”*

- Hippocrates
(460 BC – 370 BC)



Welche Person...

- 58 Jahre, weiblich
- Rezidivierende depressive Störung
- Posttraumatische Belastungsstörung
- Chronisches Schmerzsyndrom
- Weitere Diagnosen: OSAS, Adipositas
- Anamnese: permanente Müdigkeit, Schmerzen Bein, Rücken, Finger, nach Unfall vor 10 Jahren



© fizkes - AdobeStock



- Medikation: Duloxetin 60 mg 2-0-0
 - Seit 2014, mit Unterbrechungen
- Co-Medikation:
 - Metamizol bei Schmerzen
 - Torasemid 10 mg 1x1
 - Vitamin D
 - Nasenspray Azelastin/Fluticason bei Bedarf
 - Früher: Pantoprazol, Diclofenac

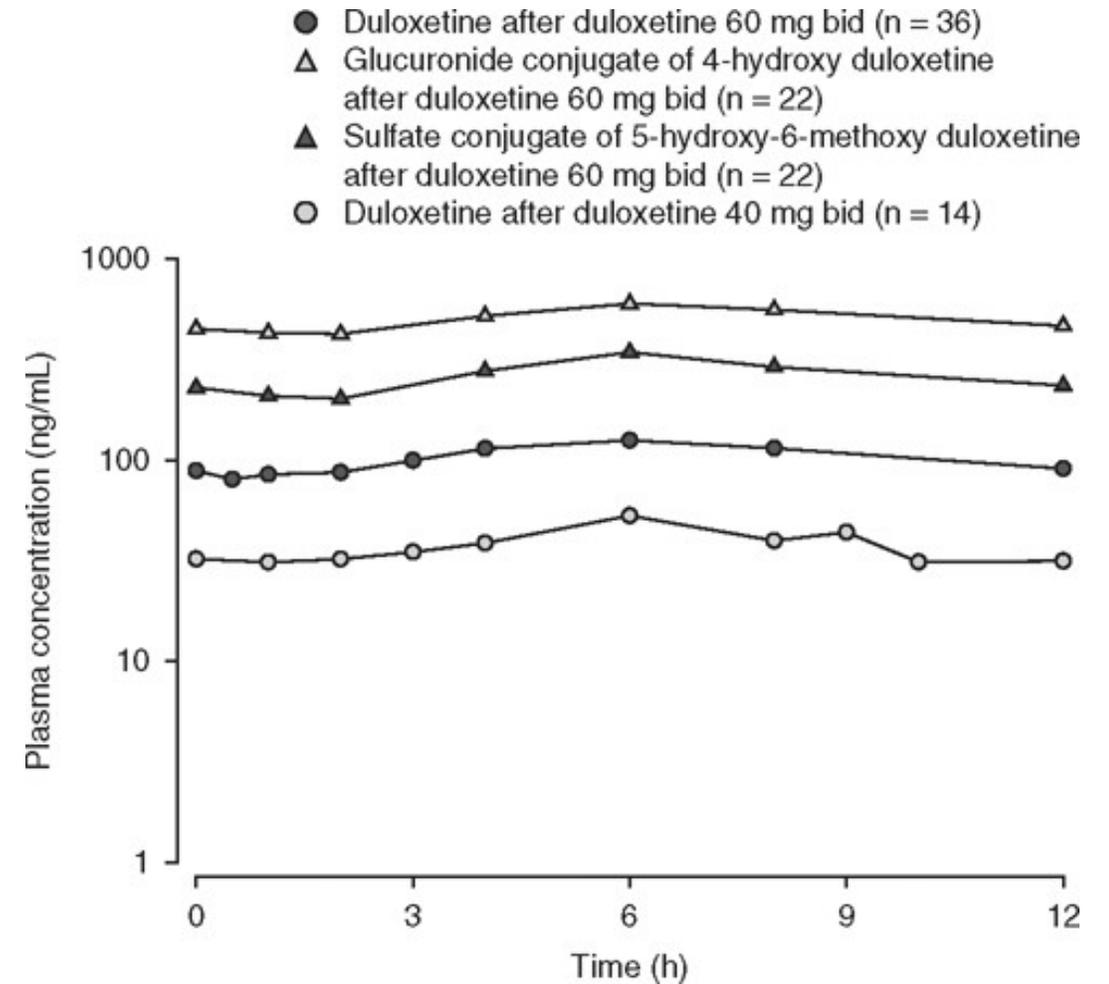
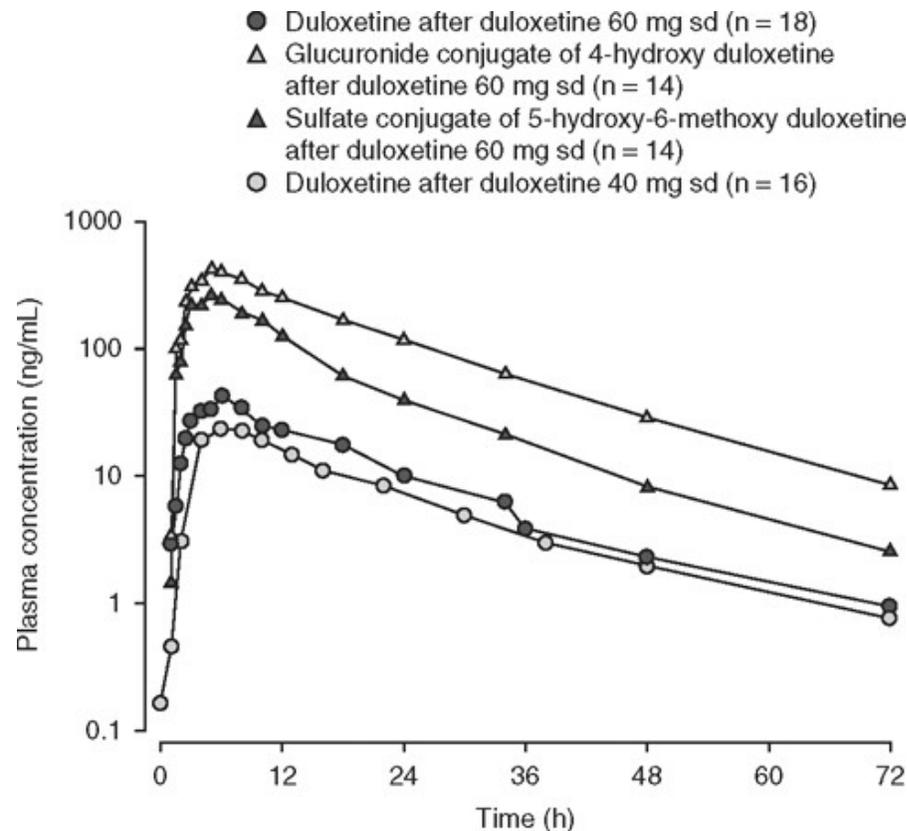
Bezeichnung	Einheit	Normal	aktuell
Hämoglobin	g/dL	12-15	14.2
Leukozyten	10 ⁶ /uL	3.5-5.0	4.49
Thrombozyten	10 ³ /uL	150-300	233
CRP		<10	<5
BSR		<11	2
Kreatinin	umol/L	<80	64.7
Kreatinin-Clearance	ml/min		131.07
GPT	U/L	<32	29.8
Duloxetin	µg/L	30-120	5
Duloxetin	nmol/L	101	16



- Die Startdosis und die empfohlene Erhaltungsdosis von Duloxetin betragen **60 mg einmal täglich** unabhängig von den Mahlzeiten.
- Obwohl in klinischen Studien die Wirksamkeit und die Sicherheit in einem Dosisbereich von 60 bis **120 mg Duloxetin/Tag** nachgewiesen wurden, konnte kein zusätzlicher signifikanter Nutzen für Dosen über 60 mg Duloxetin/Tag belegt werden. Dosen **über 60 mg Duloxetin/Tag** wurden auch **weniger gut vertragen**.
- Eine klinische Beurteilung sollte bei den Patienten erfolgen, die auf 60 mg einmal täglich nicht angemessen ansprechen. Da die Plasmakonzentrationen von Duloxetin eine **grosse interindividuelle Variabilität** aufweisen, könnten **einzelne Patienten von einer höheren Dosis profitieren**.
- Überdosierung: Anzeichen und Symptome der Überdosierung (Duloxetin allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln) beinhalteten das Auftreten von **Schläfrigkeit**, Koma, Serotonin-Syndrom, **Tachykardie**, **Erbrechen** und zerebralen Krampfanfällen.

Frühere Duloxetin-Spiegelmessungen

- wiederholt subtherapeutische Konzentrationen:
 - Vor 6 Monaten: Duloxetin 5 nmol/L
 - Vor 12 Monaten: Duloxetin 5 mmol/L
- nur minimalem Anstieg trotz Dosissteigerung auf die Tagesmaximaldosis von 120 mg von 5 auf 16 nmol/L



Es liegen subtherapeutische Konzentrationen vor.

Wer würde bei dieser Patientin **KEINE**
Pharmakogenetik durchführen?



Duloxetine - Pharmakokinetik

1. The major biotransformation pathway of duloxetine is oxidation followed by glucuronidation. Studies in human liver microsomes identified that [CYP2D6](#) and [CYP1A2](#) enzymes are involved in the formation of 4-OH, 5-OH and 6-OH duloxetine.
2. Duloxetine is a moderate inhibitor of [CYP2D6](#). But duloxetine is unlikely to have a clinically significant effect on the metabolism of drugs that are substrates of [CYP1A2](#).
3. Clinically significant increases in duloxetine exposure were observed in the presence of [fluvoxamine](#), a [CYP1A2](#) inhibitor

duloxetine

Notes Alternates **Metabolism** Adverse Effects

MECHANISM

Mechanism information is not currently available for this drug.

METABOLISM

Substrates

Pathway	Path Size	Reference
CYP1A2	Major	
CYP2D6	Minor	4404

Inhibitors

Pathway	Strength	Reference
CYP2D6	Moderate	6956 6957 6958 6959

Review Article | [Published: 13 September 2012](#)

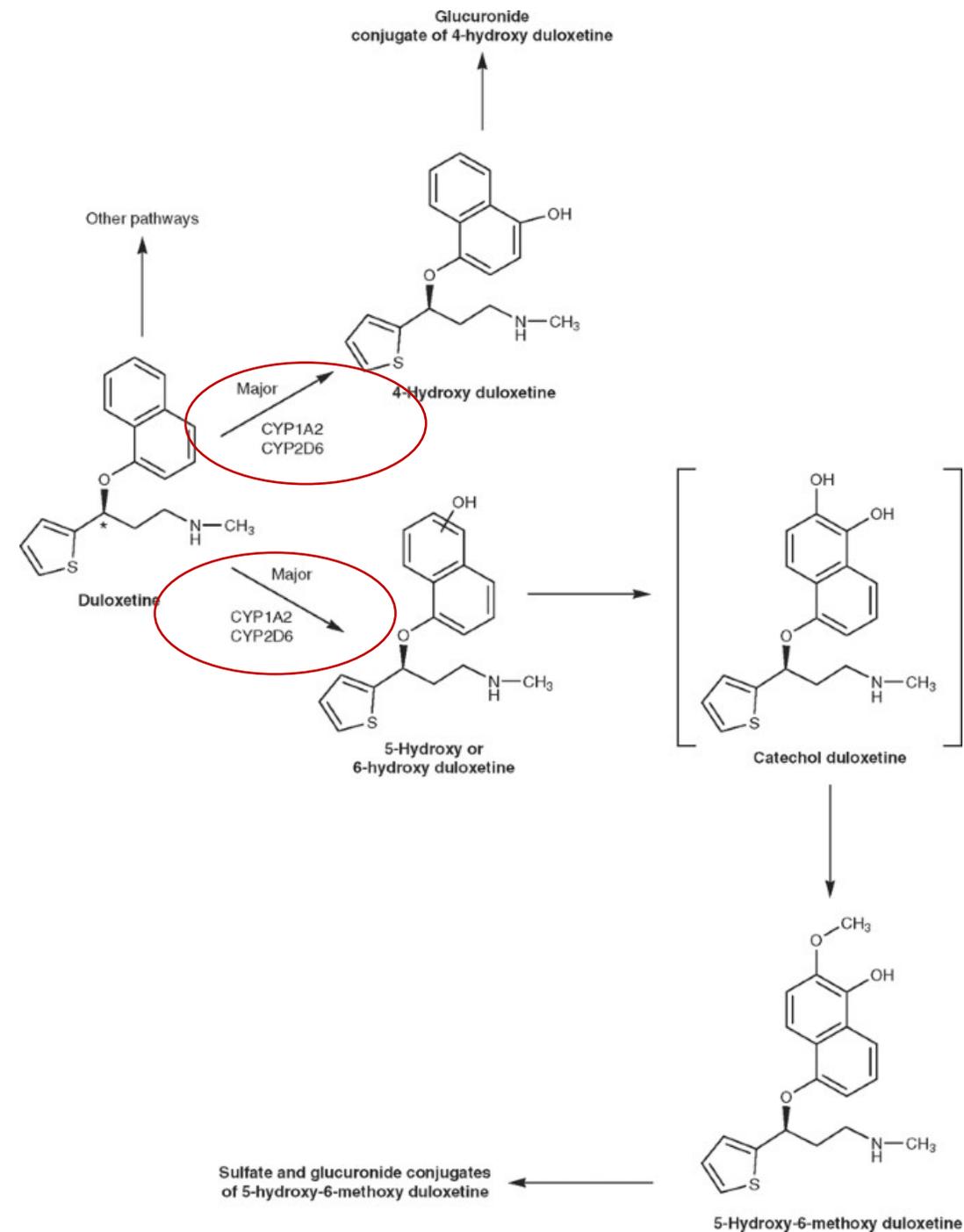
Duloxetine

Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions

[Mary Pat Knadler](#) , [Evelyn Lobo](#), [Jill Chappell](#) & [Richard Bergstrom](#)

Clinical Pharmacokinetics **50**, 281–294 (2011) | [Cite this article](#)

4694 Accesses | **121** Citations | **7** Altmetric | [Metrics](#)



CYP2D6 ist im Metabolismus von Duloxetin involviert.

Wer würde bei dieser Patientin **KEINE** Pharmakogenetik durchführen?



Datenbank: pharmgkb.org

(Legend) (Download)

PGX LEVEL	SOURCE	TITLE	GENES	MOLECULES
All	All			

Details	Actionable PGx	EMA	Annotation of EMA Label for duloxetine and CYP2D6	CYP2D6	duloxetine
Details	Actionable PGx	FDA	Annotation of FDA Label for duloxetine and CYP2D6	CYP2D6	duloxetine
Details	Actionable PGx	Swissmedic	Annotation of Swissmedic Label for duloxetine and CYP2D6	CYP2D6	duloxetine



1. **Summary: Pharmgkb**
2. The Swiss drug label for duloxetine (Cymbalta) states that CYP2D6 metabolizer status contributes to inter-individual differences in pharmacokinetics.
3. E: Kinetics: Duloxetine is extensively metabolized by oxidative enzymes (CYP1A2 and the polymorphic CYP2D6) and subsequently conjugated. The pharmacokinetics of duloxetine show a large interindividual variability (generally 50-60%), partly due to sex, age, smoking habits and CYP2D6 metabolism status.
4. **CH:** Duloxetin wird als ein einzelnes Enantiomer verabreicht. Duloxetin wird extensiv durch oxidative Enzyme (**CYP1A2** und das polymorphe **CYP2D6**) metabolisiert und anschliessend konjugiert. Die Pharmakokinetik von Duloxetin zeigt eine **grosse interindividuelle Variabilität** (im Allgemeinen 50-60%), die zum Teil durch **Geschlecht, Alter, Rauchgewohnheiten** und den **CYP2D6-Metabolisierungsstatus** bedingt ist.

Interaktion: Tabak-Medikament

- Rauchanamnese: bis 2007, seit nie mehr



Journal of the American Pharmacists Association

Volume 60, Issue 4, July–August 2020, Pages e117–e120



Science and Practice

Case Report

Smoking cessation and duloxetine toxicity: A case report

Nadia Tancredi , Neha Kohli

Original Paper

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

The Influence of Smoking on the Serum Level of Duloxetine

M. Fric¹, B. Pfuhlmann², G. Laux¹, P. Riederer², G. Distler¹, S. Artmann¹, M. Wohlschläger¹, M. Liebmann¹, J. Deckert²

¹Inn-Salzach Hospital, Wasserburg a. Inn, Germany

²Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Clinic of Würzburg, Würzburg, Germany

Eine Induktion von CYP1A2 durch Tabak wird durch die Patientin verneint.

Wer würde bei dieser Patientin **KEINE** Pharmakogenetik durchführen?



Original Paper

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

The Influence of Smoking on the Serum Level of Duloxetine

M. Fric¹, B. Pfuhlmann², G. Laux¹, P. Riederer², G. Distler¹, S. Artmann¹, M. Wohlschläger¹,
M. Liebmann¹, J. Deckert²

¹Inn-Salzach Hospital, Wasserburg a. Inn, Germany

²Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Clinic of Würzburg, Würzburg, Germany

- The mean serum levels in 28 patients at the time of the first TDM analysis were 52.0±67 ng/mL.
- Eight of the patients were smokers and showed a considerably lower serum level of 24.3±18.8 ng/mL.
- In the further course of treatment the difference was compensated by application of higher doses in smokers.
- These findings suggest that **smoking** is associated with **lower duloxetine serum levels** due to an **induction of CYP1A2** by polycyclic hydrocarbons which are contained in tobacco smoke.
- in smokers higher doses of duloxetine (about **15%**) seem to be necessary to reach adequate serum levels.



Journal of the American Pharmacists Association

Volume 60, Issue 4, July–August 2020, Pages e117-e120



Science and Practice

Case Report

Smoking cessation and duloxetine toxicity: A case report

Nadia Tancredi , Neha Kohli

- CYP1A2 induction by cigarette smoking increases metabolic clearance of substrates of this enzyme;
- **smoking cessation** results in a decrease in CYP1A2 activity, which causes an **increase in serum substrate levels**.
- smoking cessation with emergence of nausea, vomiting, and tachycardia (day 3); myoclonic jerks (day 5); resolution of symptoms on reduction of duloxetine dosage on day 44
- implicates duloxetine toxicity in a patient with ischemic cardiomyopathy

Eine Induktion von CYP1A2 durch Tabak würde die niedrigen Spiegel von Duloxetin kaum erklären.

Wer würde bei dieser Patientin **KEINE** Pharmakogenetik durchführen?



Inducers

1A2

beta-naphthoflavone
broccoli
brussel sprouts
carbamazepine
char-grilled meat
insulin
methylcholanthrene
modafinil
nafcillin
omeprazole
rifampin
rucaparib
teriflunomide
tobacco

2B6

artemisinin
carbamazepine
dabrafenib
efavirenz
letermovir
nevirapine
perampanel
phenobarbital
phenytoin
rifampin
roflumilast

2C8

rifampin

2C9

carbamazepine
dabrafenib
enzalutamide
enzalutamide
letermovir
nevirapine
phenobarbital
rifampin
secobarbital
st. john's wort

2C19

carbamazepine
efavirenz
enzalutamide
enzalutamide
letermovir
norethindrone
prednisone
rifampicin
ritonavir
st. john's wort

2D6

2E1

ethanol
isoniazid

3A457

barbiturates
brigatinib
carbamazepine
clobazam
dabrafenib
efavirenz
elagolix
enzalutamide
eslicarbazepine
glucocorticoids
letermovir
lorlatinib
modafinil
nevirapine
oxcarbazepine
perampanel



Clinical Nutrition ESPEN

Volume 27, October 2018, Pages 96-99



Original article

Evaluation of the impact of CYP1A2 induction by charbroiled meal on metabolic phenotype

Joseph Anumu George, Ayorinde Adehin  , Oluseye O. Bolaji

1. Urinary and plasma metrics of CYP1A2 activity had mean reference values of 1.53 and 0.38, respectively, in the study subjects.
2. CYP1A2 metabolic phenotype before and after the ingestion of charbroiled meal was not significantly different.
3. urinary and plasma metrics of CYP1A2 activity decreased by about **19%** (1.53 vs 1.24) and **65%** (0.38 vs 0.14), respectively, 48 h after the cessation of charbroiled meal ingestion.

Erweiterte Anamnese:

- keine Hinweise auf die Einnahme von medikamentösen oder alimentären CYP1A2-Induktoren
- die Patientin verneinte
 - übermässigen Kaffee Konsum (sie konsumiere 1-2 Tassen Kaffee pro Tag),
 - Nikotinkonsum besteht nicht
 - Blattgemüse wie Broccoli oder Rosenkohl werden nur selten eingenommen
 - kein regelmässiger Konsum von gegrilltem Fleisch
 - Johanniskraut-Präparate oder Grapefruit-Saft werden nicht eingenommen

Eine Induktion von CYP1A2 durch gegrilltes Fleisch oder spezielle Nahrungsmittel wird durch die Patientin verneint.

Wer würde bei dieser Patientin **KEINE** Pharmakogenetik durchführen?



Inducers

1A2

beta-naphthoflavone
broccoli
brussel sprouts
carbamazepine
char-grilled meat
insulin
methylcholanthrene
modafinil
nafcillin
omeprazole
rifampin
rucaparib
teriflunomide
tobacco

2B6

artemisinin
carbamazepine
dabrafenib
efavirenz
letermovir
nevirapine
perampanel
phenobarbital
phenytoin
rifampin
roflumilast

2C8

rifampin

2C9

carbamazepine
dabrafenib
enzalutamide
enzalutamide
letermovir
nevirapine
phenobarbital
rifampin
secobarbital
st. john's wort

2C19

carbamazepine
efavirenz
enzalutamide
enzalutamide
letermovir
norethindrone
prednisone
rifampicin
ritonavir
st. john's wort

2D6

2E1

ethanol
isoniazid

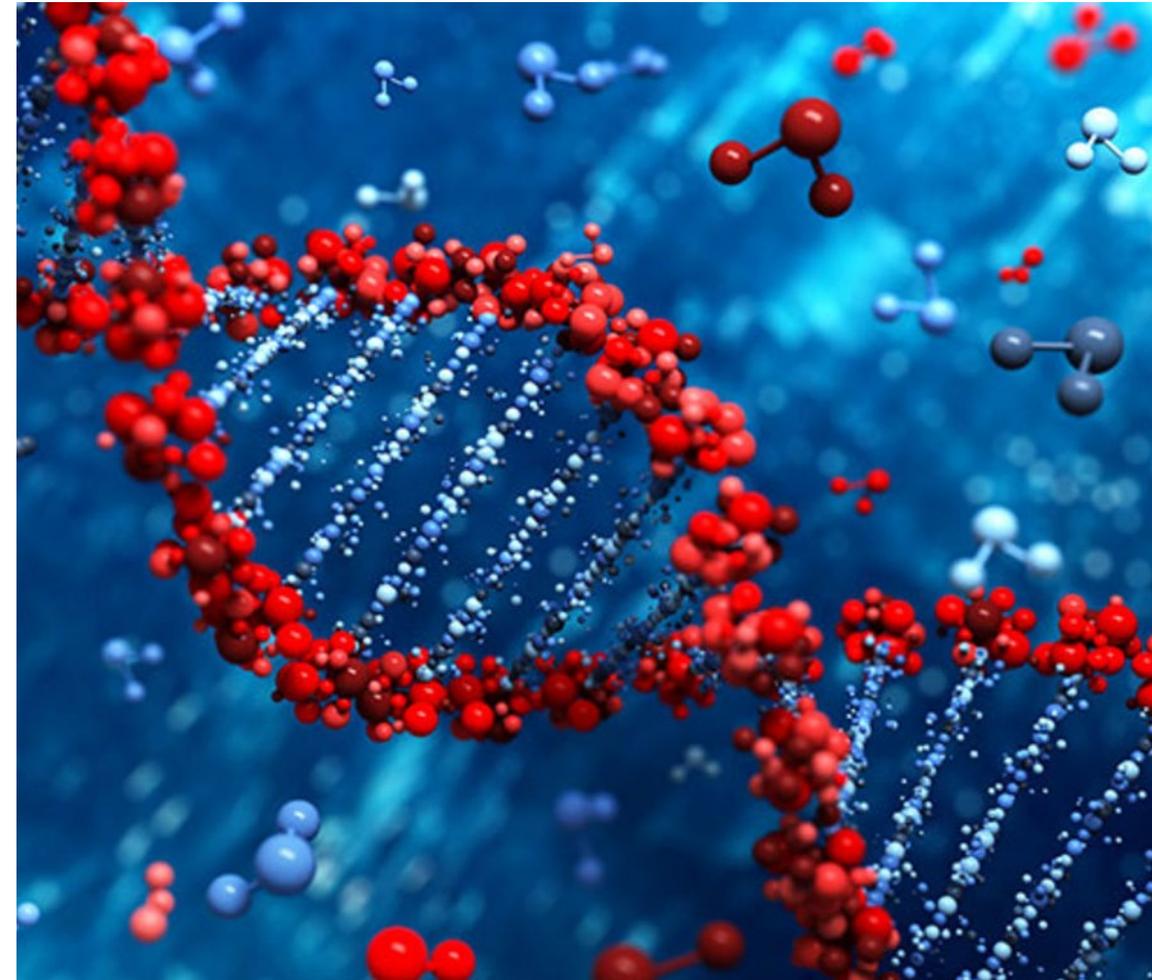
3A457

barbiturates
brigatinib
carbamazepine
clobazam
dabrafenib
efavirenz
elagolix
enzalutamide
eslicarbazepine
glucocorticoids
letermovir
lorlatinib
modafinil
nevirapine
oxcarbazepine
perampanel

Nichtgenetische Einflüsse: CYP2D6

1. Inhibitoren:
 1. Bupropion, Fluoxetin, Paroxetin, Chindin
 2. Duloxetin, Sertralin, Terbinafin
 3. Amiodaron, Cimetidin
 4. Celecoxib, Chlorpromazin, Citalopram, Clomipramin, Cocain, Diphenhydramin, Doxorubicin, Haloperidol, Methadon, Metoclopramid, Ranitidin, Ritonavir
2. Induktoren: ?Dexamethason? Rifampicin?

→ Jedoch bisher **kein** Einsatz eines Medikaments, das bei Beginn oder Absetzen eine Interaktion mit Duloxetin eingehen könnte...



CYP2D6 Inhibitoren wurden keine eingesetzt oder abgesetzt.

Wer würde bei dieser Patientin **KEINE** Pharmakogenetik durchführen?



CYP2D6 Pharmakogenetik & Duloxetin: weitere Quellen

- Youscript

Interaction Report Lab Reports [Print](#)

Pharmacogenetic Testing: Recommended **Pharmacogenetic Interaction Probability:** 0%

Drug	Gene	Pharmacogenetic Testing	Level of Evidence	References
duloxetine	CYP2D6	Recommended	Established	1

[Close Pharmacogenetic Testing Details](#)

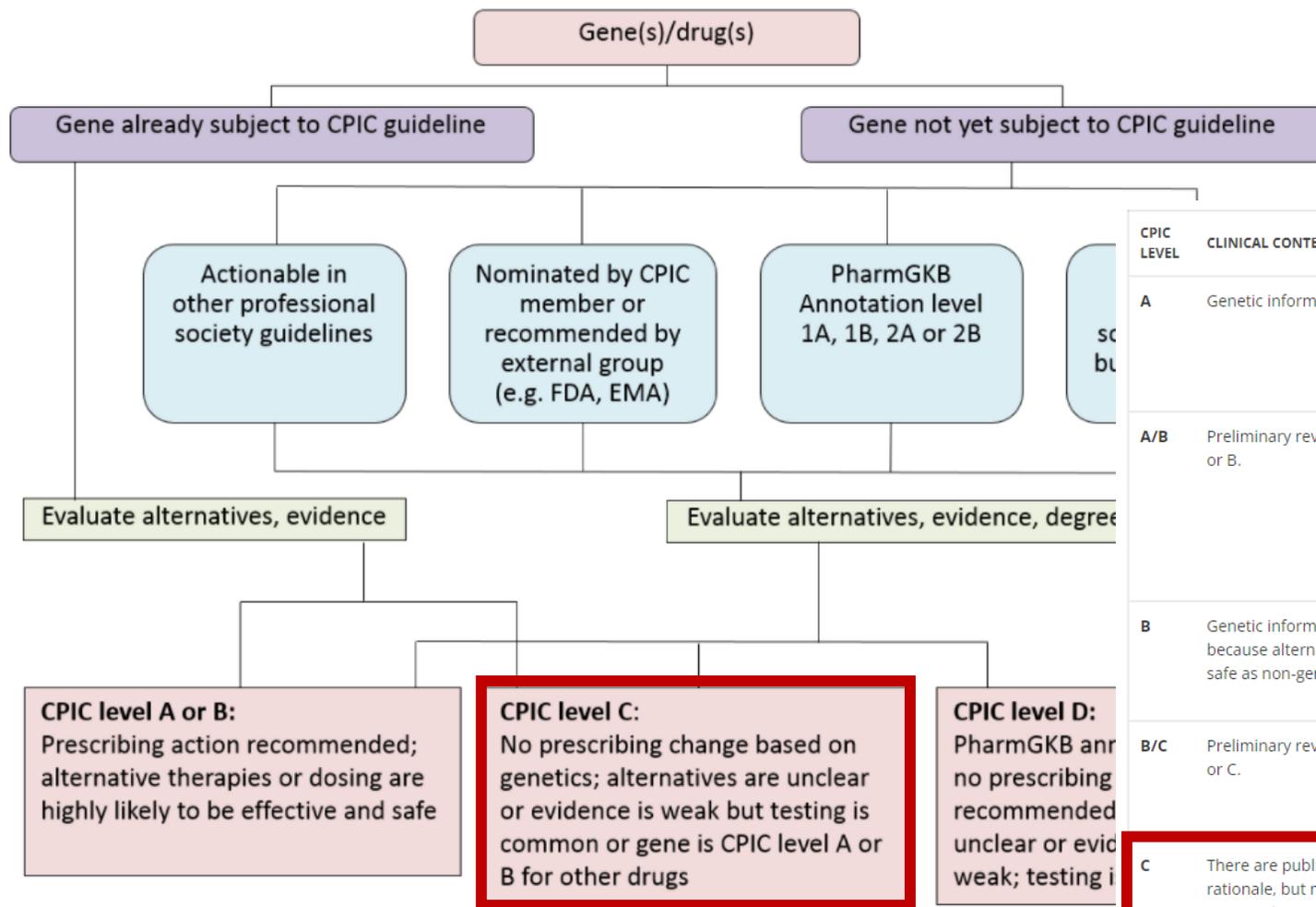
- CPIC

# (N=448)	GENE (UNIQUE = 119)	DRUG (UNIQUE = 271)	GUIDELINE	CPIC LEVEL	CPIC LEVEL STATUS	PHARMGKB LEVEL OF EVIDENCE	PGX ON FDA LABEL	CPIC PUBLICATIONS (PMID)
256	CYP2D6	duloxetine		C	Provisional		Actionable PGX	

Weitere Quellen empfehlen eine Testung auf CYP2D6.

Wer würde bei dieser Patientin **KEINE** Pharmakogenetik durchführen?





CPIC LEVEL	CLINICAL CONTEXT	LEVEL OF EVIDENCE	STRENGTH OF RECOMMENDATION
A	Genetic information should be used to change prescribing of affected drug.	Preponderance of evidence is high or moderate in favor of changing prescribing	At least one moderate or strong action (change in prescribing) recommended.
A/B	Preliminary review indicates it is likely that the definitive CPIC level will be either A or B.	Full evidence review needed to assess level of evidence, but prescribing actionability is likely	Full review by expert guideline group to assign strength of recommendation
B	Genetic information could be used to change prescribing of the affected drug because alternative therapies/dosing are extremely likely to be as effective and as safe as non-genetically based dosing.	Preponderance of evidence is weak with little conflicting data	At least one optional action (change in prescribing) is recommended.
B/C	Preliminary review indicates it is likely that the definitive CPIC level will be either B or C.	Prescribing actionability based on genetics is not clear without further evidence review	Full review by expert guideline group to assess strength of recommendation
C	There are published studies at varying levels of evidence, some with mechanistic rationale, but no prescribing actions are recommended because (a) dosing based on genetics makes no convincing difference or (b) alternatives are unclear, possibly less effective, more toxic, or otherwise impractical or (c) few published studies or mostly weak evidence and clinical actions are unclear. Most important for genes that are subject of other CPIC guidelines or genes that are commonly included in clinical or DTC tests.	Evidence levels can vary	No prescribing actions are recommended.
C/D	Preliminary review indicates it is likely that the definitive CPIC level will be either C or D.	Evidence levels can vary	No prescribing actions are recommended
D	There are few published studies, clinical actions are unclear, little mechanistic basis, mostly weak evidence, or substantial conflicting data. If the genes are not widely tested for clinically, evaluations are not needed.	Evidence levels can vary	No prescribing actions are recommended.

Prioritization of CPIC Guidelines

Prioritizing the order of writing guidelines for CPIC genes/drugs is based on the following criteria:

- Is there prescribing actionability?
- What is the severity of the clinical consequences (adverse effects, lack of response) if genetics are not used to inform prescribing?
- Is the gene already subject to other CPIC guidelines?
- Is there an available genetic test for that gene?
- How commonly used are the affected drugs?
- How common are the high-risk genetic variants?
- Is there mention of genetic testing in drug labelling?
- Are there pharmacogenetically-based prescribing recommendations from professional organizations or others?

CPIC guidelines published, in progress, or planned

CYP2C19, CYP2D6 – antidepressants (SNRI/NaSSA)

B

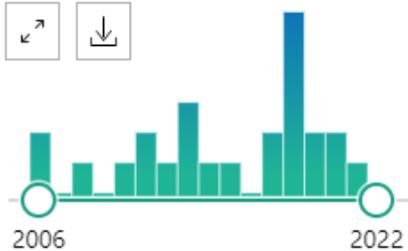
In progress

MY NCBI FILTERS

22 results

Page 1 of 1

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

- Associated data

ARTICLE TYPE

1 Pharmacist-Led Medication Evaluation Considering Pharmacogenomics and Drug-Induced Phenoconversion in the Treatment of Multiple Comorbidities: A Case Report.

Cite

Del Toro-Pagán NM, Matos A, Thacker D, Turgeon J, Amin NS, Michaud V.

Share

Medicina (Kaunas). 2021 Sep 10;57(9):955. doi: 10.3390/medicina57090955.

PMID: 34577878 [Free PMC article.](#)

The results identified the patient as a CYP2D6 intermediate metabolizer (IM). **Duloxetine**-mediated competitive inhibition of CYP2D6 resulted in phenoconversion, whereby the patient's CYP2D6 phenotype was converted from IM to poor metabolizer for CYP2D6 co-medication. ...

2 Impact of Polymorphism of CYP2D6 on Equilibrium Concentration of **Duloxetine** in Patients Suffering from Major Depressive Disorder.

Cite

Zastrozhin, Petukhov, Pankratenko, Grishina, Ryzhikova, Skryabin, Koporov, Bryun, Sychev.

Share

Psychopharmacol Bull. 2020 Jul 23;50(3):47-57.

PMID: 32733111 [Free PMC article.](#)

INTRODUCTION: **Duloxetine** is commonly prescribed to patients with recurrent depressive disorder. Some part of patients in this group do not respond adequately to treatment regimen containing **duloxetine**, while many of them experience dose-dependent adverse drug reacti ...

Brief Report

Failure to Replicate Genetic Associations with Antidepressant Treatment Response in Duloxetine-Treated Patients

Roy H. Perlis^a, Bonnie Fijal^b, Sweta Dharra^c, Alexandra N. Heinloth^c, John P. Houston^b  

associations of polymorphisms in several target genes with antidepressant treatment response of [serotonin reuptake inhibitors](#) and a [tricyclic antidepressant](#). We sought to replicate these associations in a study of a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor.

In 250 outpatients with nonpsychotic [major depressive disorder](#), response to treatment with once-daily [duloxetine](#) (60 mg/day) over 6 weeks was examined for associations with polymorphisms in eight candidate genes previously associated with antidepressant response using mixed-effect model repeated-measures analysis. Treatment response was quantified on the basis of changes from baseline using 17-item [Hamilton Depression Rating Scale](#) total scores.

Polymorphisms in *PDE1A*, *PDE1C*, *PDE6A*, *PDE11A*, [ABCB1](#), [GRIK4](#), *SLC6A4*, and [OPRM1](#) genes showed no statistically significant associations (uncorrected, two-tailed $p > .05$) with duloxetine treatment response.

associations between **polymorphisms** in candidate genes and antidepressant treatment response were **not replicated** in this study

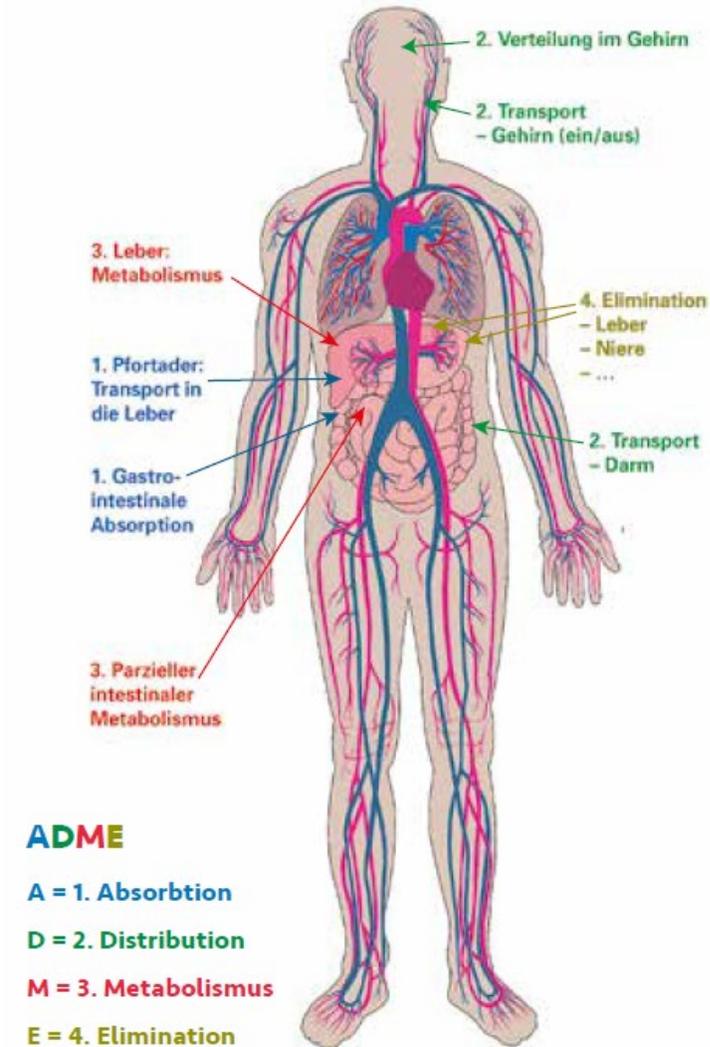
Die Daten bzgl. Pharmakogenetischer Testung von Duloxetin sind spärlich.

Wer würde bei dieser Patientin **KEINE** Pharmakogenetik durchführen?

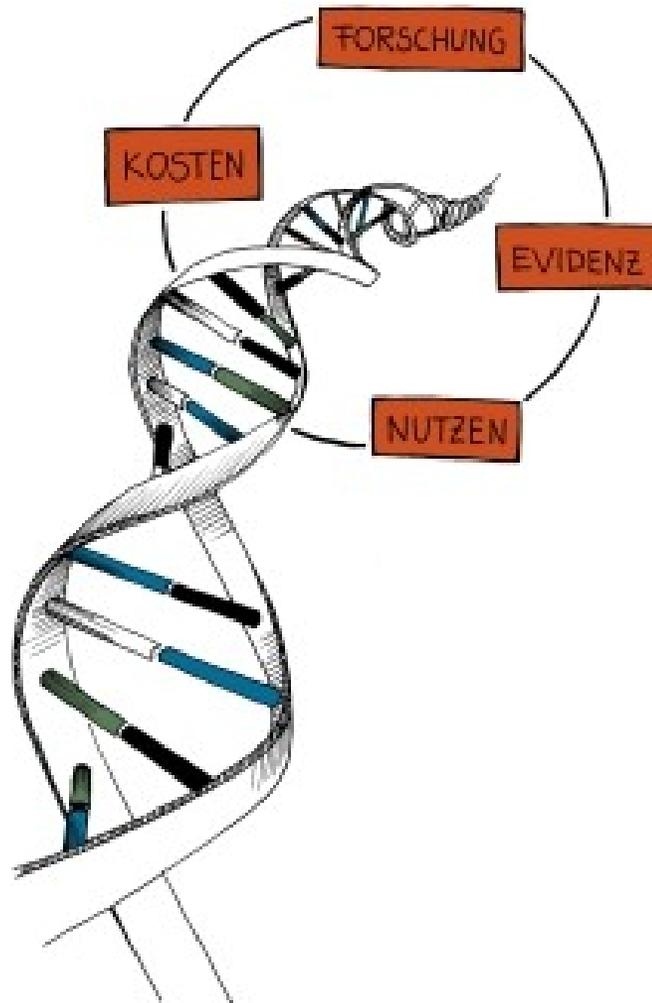


Mögliche Ursachen für subtherapeutische Duloxetin-Plasmakonztrationen

1. Adhärenzprobleme
2. Unregelmässige Einnahme
3. Resorptionsprobleme: Adsorbentien, Durchfall?
4. Interaktionen mit Medikamenten, Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel
5. Genetik...



Personalisierte Medizin



Pharmakogenetik und –genomik

Phänotypisierung: Analyse Resorption, Metabolismus, Distribution, Elimination

Therapeutisches Drug Monitoring: Konzentrationsmessungen

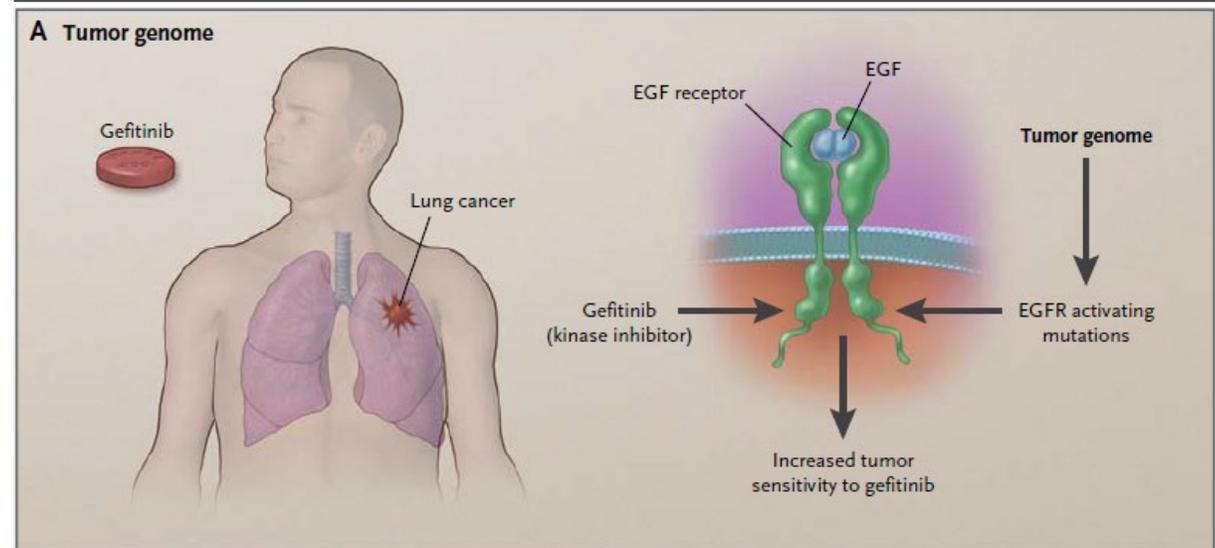
Laborchemisches / Klinisches Monitorieren des pharmakologischen und therapeutischen Effekts

Einsatzmöglichkeit vor Therapiebeginn: «präventiver» Ansatz - welche Therapie ist die Richtige? Welche die Falsche?

Einsatzmöglichkeit unter Therapie: Optimierung der Therapie, warum ist die Substanz nicht wirksam? Warum kommt es zu Nebenwirkungen?

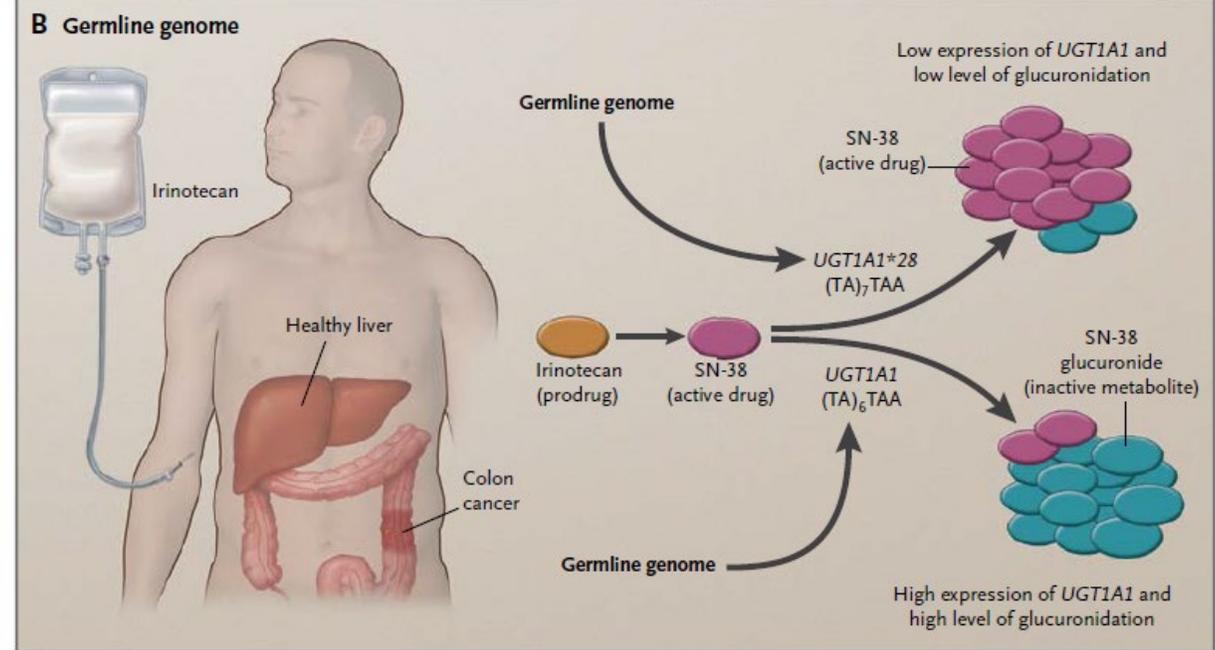
Personalisierte Krebstherapie

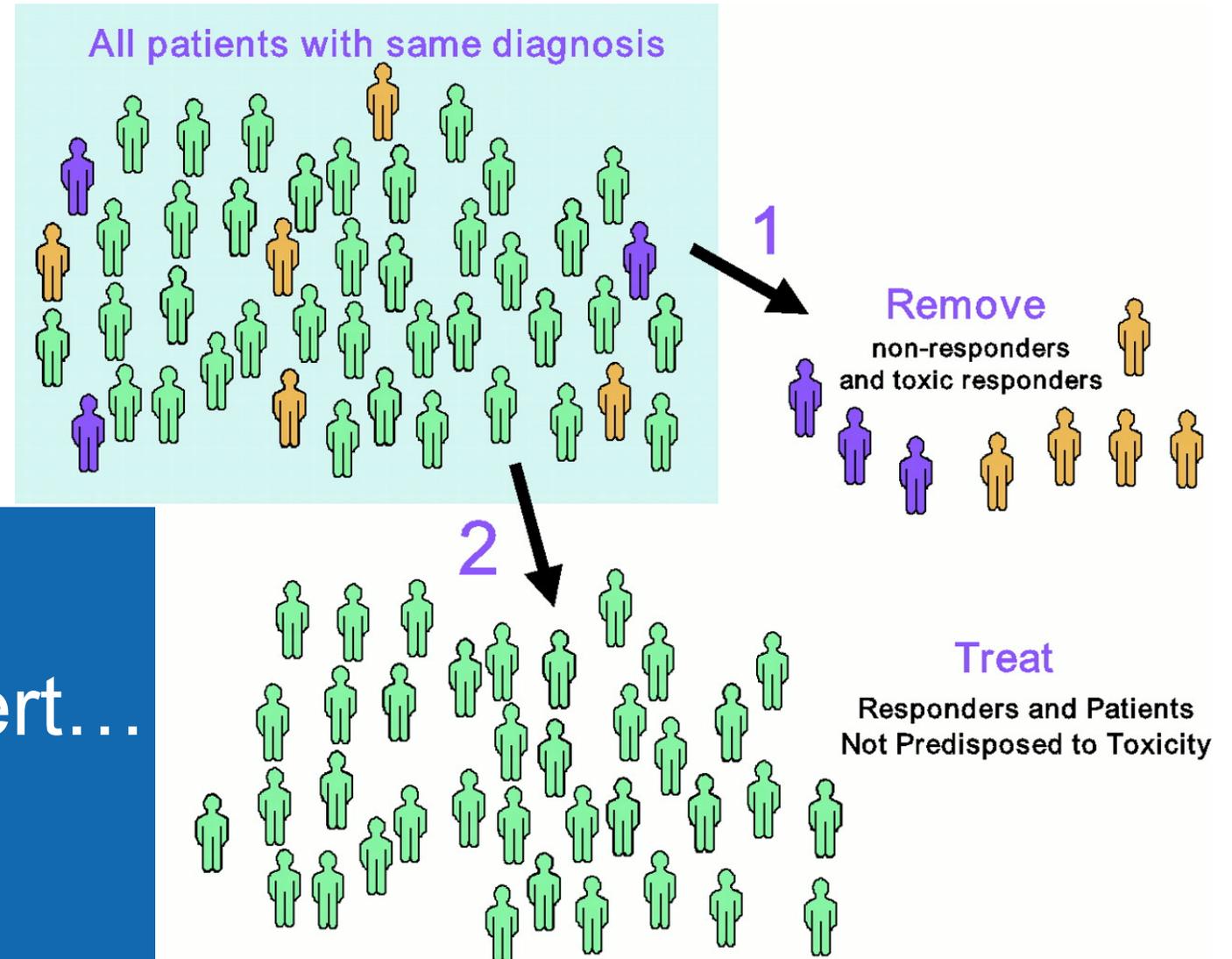
Pharmakogenetik der Tumorzelle zur Optimierung der Therapie bzgl. Pharmakodynamik



Keimbahn Pharmakogenomik

Analyse von Enzymwegen zur Optimierung der Therapie bzgl. Pharmakokinetik





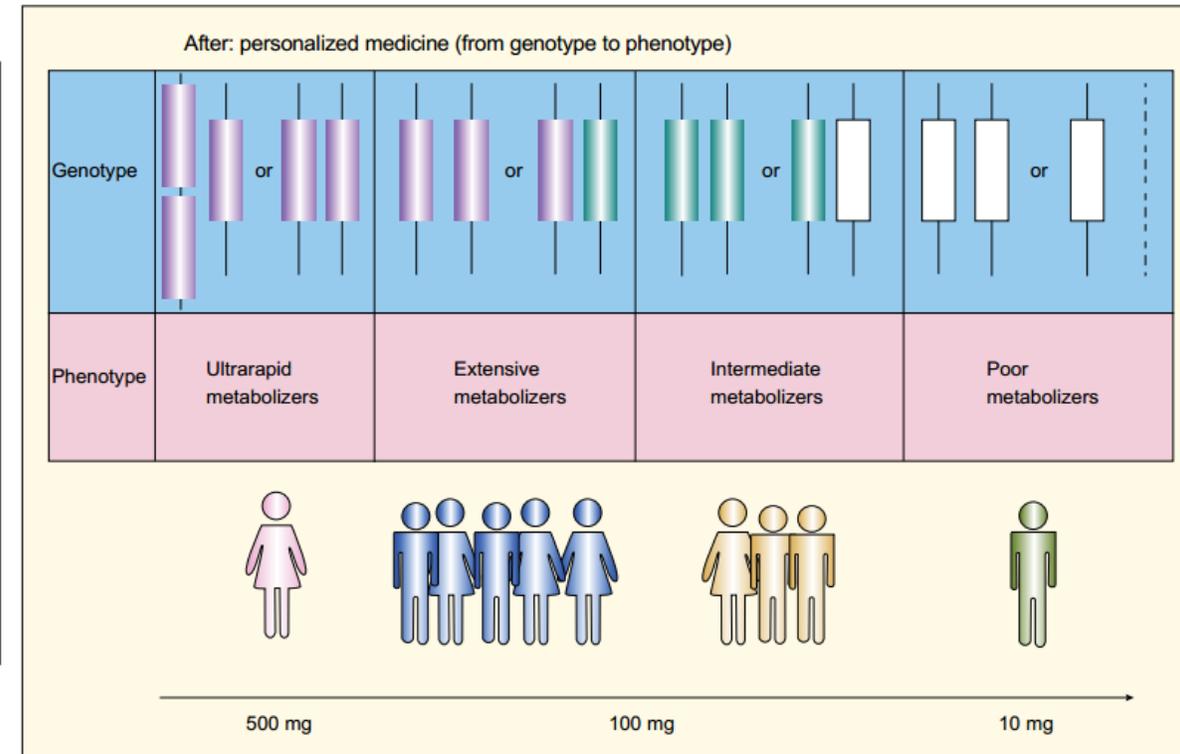
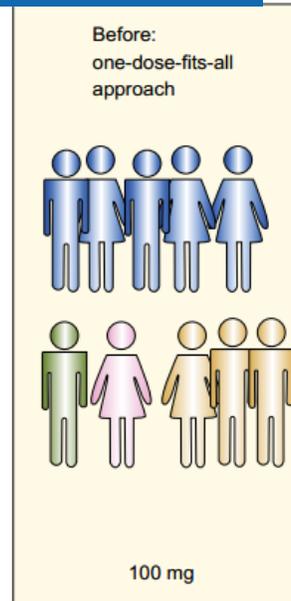
Pharmakogenetik: Rolle und Stellenwert...

JA oder NEIN:

Onkologische Pharmakogenetik

Versprechen der Pharmakogenetik

Quantitative Aussagen i.R. der Pharmakogenetik der Klinischen Pharmakologie



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.
 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. **5. + 6.** Erstattungslimitationen.

SGKPT Liste der gängigen pharmakogenetischen Tests (Version 3.0 vom 11.07.2019)

Medikament	Gen
Abacavir	HLA-B*5701
Carbamazepin	HLA-A*3101 und HLA-B*1502
6-Mercaptopurin, Azathioprin	TMPT
5-Fluoruracil, Capecitabin	DPYD
Irinotecan	UGT1A1*28

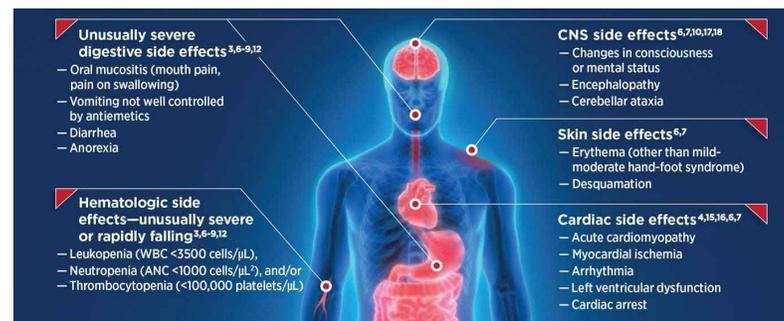
** SR 832.112.31/Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung /Änderung per 1. Januar 2017*

https://clinpharm.ch/de/pharmacogenetics_spt/pharmacogenetics_list_of_gene_drug_pairs

Pharmakogenetische Tests Schweiz:

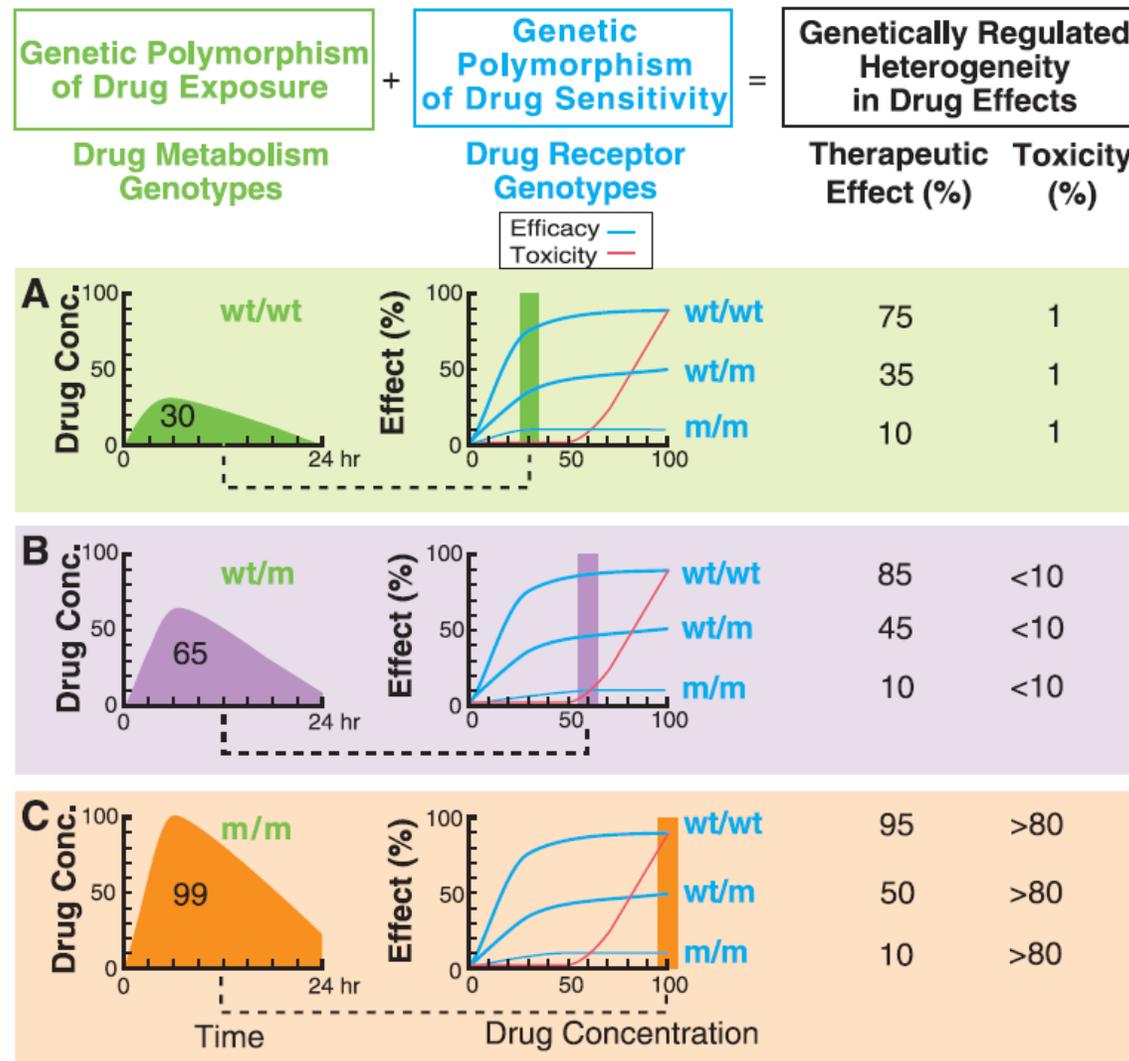
- Arzneistoff-Gen-Kombinationen Tests der Liste können durch jeden Arzt unabhängig vom FMH Titel verordnet werden.
- Onkologische Substanzen: Vermeidung schwerer Nebenwirkungen bzw. Anpassung der Initialdosis
- Screening Tool vor Beginn einer Therapie zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen durch Abacavir und **Carbamazepin**

UGT1A1 functions	UGT1A1 polymorphisms	UGT1A1 enzyme function	Toxicity risk
Cancer drug elimination	UGT1A1 PMs (*6/*6, *6/*28, *28/*28)		<p>Neutropenia Diarrhea Hepatotoxicity (E-BILI)</p>
Bilirubin elimination	UGT1A1 IMs (*1/*6, *1/*28)		
	UGT1A1 NMs (*1/*1, *1/*36, *36/*36)		

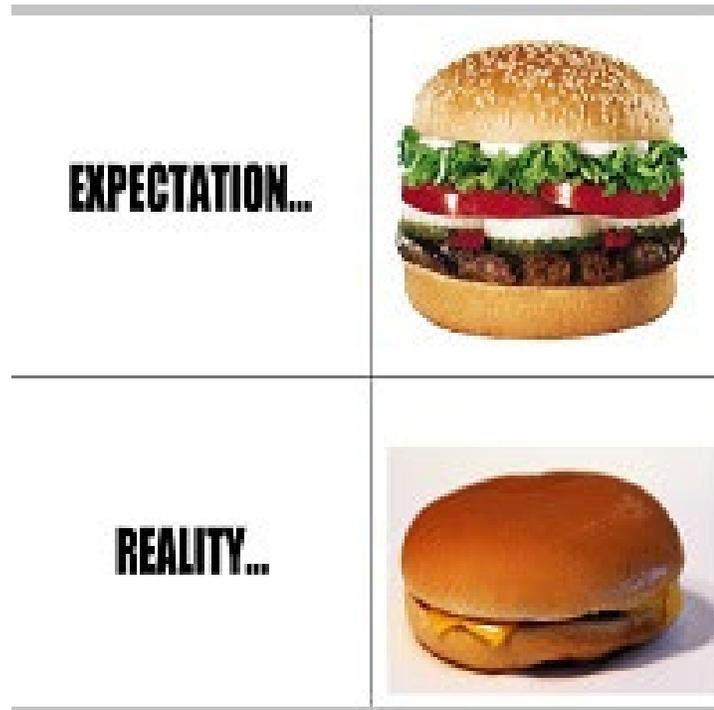


Bioverfügbarkeit + Rezeptorempfindlich- keit = Effekt

Science 286, 487;487



Erwartung und Wirklichkeit

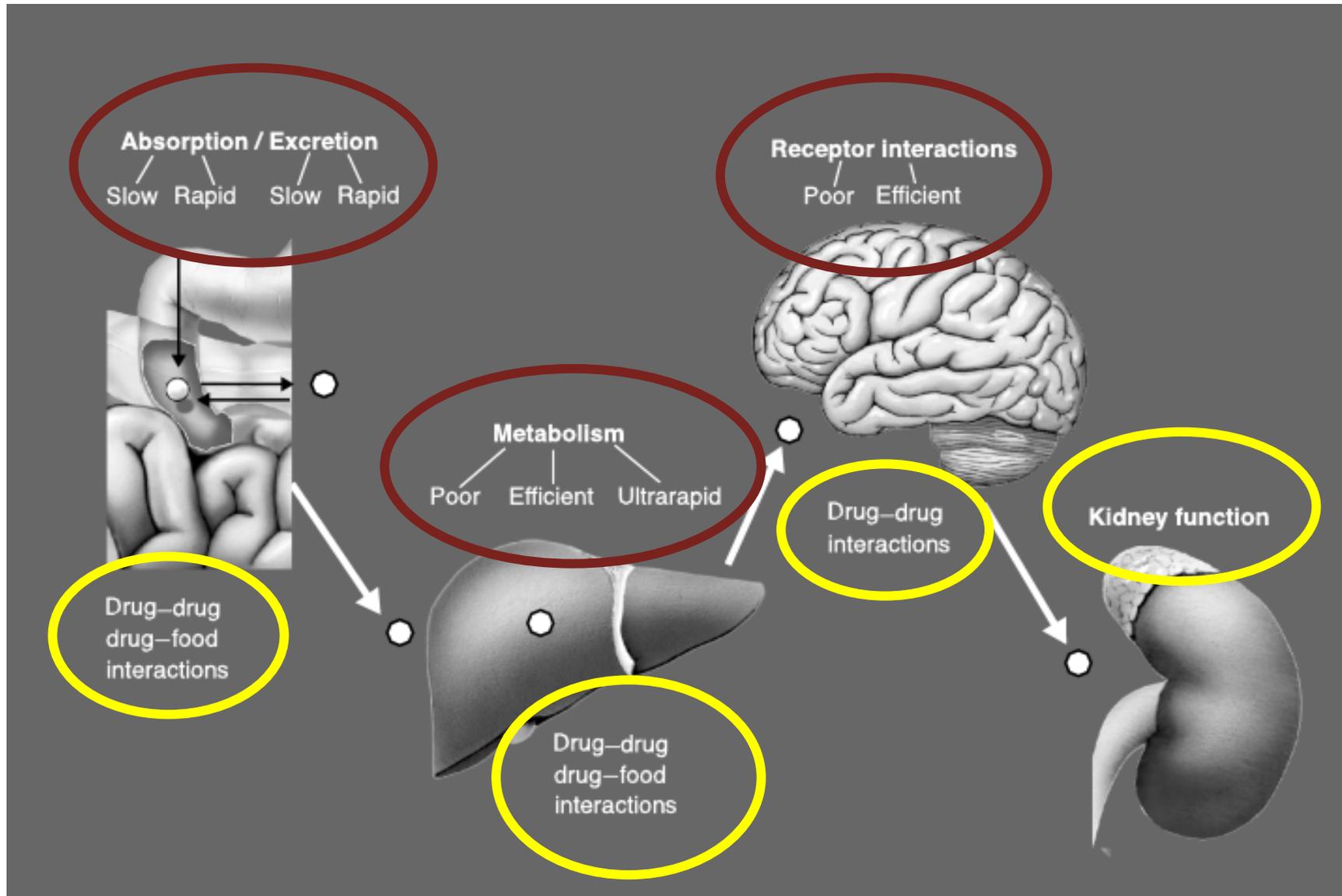


- Genotypisierung: der initiale Plan – a priori

- Phänotypisierung: die aktuelle Umsetzung des Plans – a priori
TDM: die aktuelle Funktion mit Spiegelmessung – a posteriori

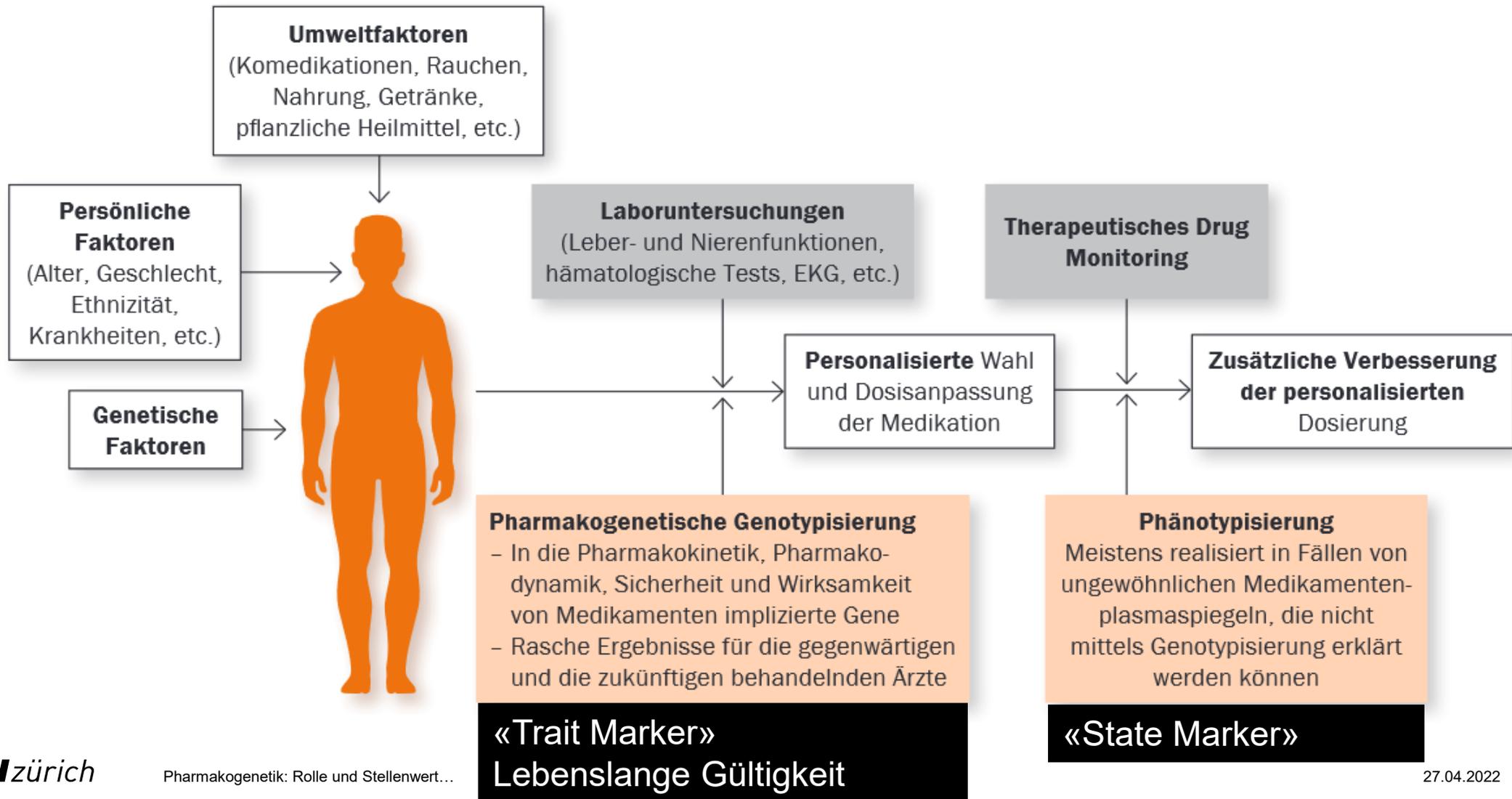
Einflussfaktoren bei der Pharmakotherapie





Journal of Internal Medicine, Volume: 250, Issue: 3, Pages: 186-200, First published: 20 December 2001, DOI: (10.1046/j.1365-2796.2001.00879.x)

Praktisches Vorgehen bei Kombination von TDM, Geno- und Phänotypisierung



ch Crettol et al. 2014 [5]

Drug Label Annotations

784

Clinical Guideline Annotations

165

Curated Pathways

153

Annotated Drugs

715

Clinical

	CLINICAL GUIDELINE ANNOTATIONS	165
	DRUG LABEL ANNOTATIONS	784
	FDA DRUG LABEL ANNOTATIONS	357
	CLINICAL ANNOTATIONS	4,751

Research

	PATHWAYS	153
	VIPs (Very Important Pharmacogenes)	68
	VARIANT ANNOTATIONS	24,484
	ANNOTATED DRUGS	715

Drug Label Annotations

PharmGKB annotates drug labels containing pharmacogenetic information approved by the [US Food and Drug Administration \(FDA\)](#), [European Medicines Agency \(EMA\)](#), [Swiss Agency of Therapeutic Products \(Swissmedic\)](#), [Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Japan \(PMDA\)](#) and [Health Canada \(Santé Canada\) \(HCSC\)](#).

PharmGKB annotations provide a brief summary of the PGx in the label, an excerpt from the label and a downloadable highlighted label PDF file. The "Prescribing" section of the annotation captures guidance from the label for patients with a particular genotype/metabolizer phenotype, if it exists. The "PGx Level" tag ("Testing required", "Testing Recommended", "Actionable PGx" and "Informative PGx") is the PharmGKB interpretation of the level of action implied in each label. Other [tags](#) indicate if the label provides dosing information or states that a drug is either indicated or contraindicated ("Alternate Drug") based on genotype/metabolizer phenotype.

See the [legend](#) for more information about drug label sources, which labels are selected for annotation, PGx Levels and the tags described above. We welcome any information regarding drug labels containing PGx information approved by the FDA, EMA, Swissmedic, PMDA, HCSC or other Medicine Agencies around the world - please contact [feedback](#).

Drugs n=411	Biomarker n=304	FDA n=373	EMA n=140	Swissmedic n=131	HCSC n=109	PMDA n=52
DRUGS (426)	FDA BIOMARKER (0)	FDA (391)	EMA (141)	SWISSMEDIC (131)	HCSC (109)	PMDA (52)
<input type="text"/>	All	All	All	All	All	All
abacavir	On FDA Biomarker List	Testing required Alternate Drug Prescribing Info	Testing required Alternate Drug Prescribing Info	Testing required Alternate Drug Prescribing Info	Testing required	Informative PGx
abemaciclib	On FDA Biomarker List	Testing required Alternate Drug Prescribing Info Cancer Genome	Testing required Alternate Drug Prescribing Info Cancer Genome			
acenocoumarol				Actionable PGx		
acetaminophen				Actionable PGx Prescribing Info	Actionable PGx	
acetaminophen / caffeine / dihydrocodeine	Not on FDA Biomarker List	Actionable PGx Alternate Drug Prescribing Info				
acetaminophen / tramadol				Actionable PGx Prescribing Info		



Evidenzniveaus nach PharmGKB

Niveau 1A: Medikament/Gen-Paare, für welche eine Leitlinie von CPIC oder einer auf Pharmakogenomik spezialisierten medizinischen Gesellschaft existiert, oder für welche der entsprechende pharmakogenetische Test in einer Institution des Pharmacogenomics Research Network (PGRN) oder in einem anderen bedeutenden Gesundheitssystem implementiert ist.

Niveau 1B: Medikament/Gen-Paare, für die die Assoziation in mehr als einer Kohorte statistisch signifikant repliziert worden ist, bevorzugt mit einer hohen Effektstärke.

Niveau 2A: Medikament/Gen-Paare, die für das Niveau 2B qualifiziert sind, und zusätzlich die betroffene Genvariante zu den von PharmGKB definierten, sehr wichtigen Pharmakogenen («very important pharmacogene»; VIP) gehört. Genvarianten mit Niveau 2A befinden sich in bekannten Pharmakogenen, so dass eine funktionelle Bedeutung wahrscheinlich ist.

Niveau 2B: Medikament/Gen-Paare mit einer moderaten Evidenz für eine Assoziation, d.h. die Assoziation muss in Studien repliziert worden sein. Darunter dürfen aber Studien sein, in denen die Assoziation keine statistische Signifikanz erreichte, und/oder die Effektstärke gering ist.

Niveau 3: Medikament/Gen-Paare, bei denen eine einzelne, signifikante Assoziationsstudie noch nicht repliziert wurde; oder in mehreren Studien evaluierte Medikament/Gen-Paare, bei denen eine klare Evidenz für eine Assoziation fehlt.

Niveau 4: Medikament/Gen-Paare, die sich auf eine Fallstudie oder eine nicht-signifikante Assoziation stützen, oder wofür nur molekulare oder funktionelle Evidenz aus in vitro Studien vorliegt.

www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels

- Festlegung bzgl. **Genotypisierung** nicht für Medikamentengruppe, nicht an Hand ähnlicher chemischer Struktur, gleicher Indikation,
- Sondern für jedes **einzelne Medikament** basierend auf experimentellen und klinischen Studien
- Definierung von **Medikament/Gen-Paaren**

Table 1 Definition of PGx levels of PharmGKB [10].

Nr.	PGx level	Definition
1	Testing required	The label states or implies that some sort of gene, protein, or chromosomal testing, including genetic testing, functional protein assays, cytogenetic studies, etc., <u>should be conducted before using this drug</u> . This requirement may only be for a particular subset of patients. PharmGKB considers labels that state the variant is an indication for the drug, as implying a test requirement. If the label states a test “should be” performed, this is also interpreted as a requirement.
2	Testing recommended	The label states or implies that some sort of gene, protein or chromosomal testing, including genetic testing, functional protein assays, cytogenetic studies, etc., <u>is recommended before using this drug</u> . This recommendation may only be for a particular subset of patients. PharmGKB considers labels that say testing “should be considered” to be recommending testing.
3	Actionable PGx	The label may contain information about <u>changes in efficacy, dosage, metabolism or toxicity</u> due to gene/protein/chromosomal variants or phenotypes (e.g., “poor metabolizers”). Or, the label may mention <u>contraindication</u> of the drug in a particular subset of patients with particular variants/genotypes/phenotypes. However, the label does not require or recommend gene, protein or chromosomal testing.
4	Informative PGx	1. The label contains <u>information</u> stating that particular gene/protein/chromosomal variants or metabolizer phenotypes do not affect a drug’s efficacy, dosage, metabolism, or toxicity. Or, the label states that particular variants or phenotypes affect a drug’s efficacy, dosage, metabolism or toxicity, but this effect is not “clinically” significant. OR 2. The label appears or appeared on the FDA Biomarker List but does not currently meet the requirements to be assigned as “Testing required”, “Testing recommended” or “Actionable PGx.” PharmGKB annotates every label that appears on the FDA Biomarker list, regardless of whether we would otherwise annotate the label.

Obligatorische Genotypisierung (Testing required): Die Arzneimittelinformation sagt aus, dass ein Test von Genen, Proteinen oder Chromosomen erforderlich ist, bevor das Medikament eingesetzt wird. Es kann vorkommen, dass solche Untersuchungen nur für eine bestimmte Patientengruppe notwendig sind. Nach PharmGKB wird die Formulierung «sollte getestet werden» als ein obligatorischer Test interpretiert.

Carbamazepin und
HLA-B*15:02, HLA-A*31:01

Empfohlene Genotypisierung: Die Arzneimittelinformation sagt aus, dass das Testen von Genen, Proteinen oder Chromosomen empfohlen ist, bevor das Medikament eingesetzt wird. Es kann vorkommen, dass solche Untersuchungen nur für eine bestimmte Patientengruppe empfohlen sind. Nach PharmGKB soll die Etikettierung «sollte in Erwägung gezogen werden» als eine Empfehlung für einen Test interpretiert werden.

Oxcarbazepin und
HLA-B*1502

2D6 und Amitriptylin,
Aripiprazol,
Clomipramin,
Clozapin, Codein,
Desipramin,
Donepezil,
Duloxetin, Fluoxetin,
Imipramin, Nortriptylin,
Trimipramin

2C19 und
Citalopram,
Escitalopram

2D6 und Fluoxetin,
Galantamin,
Paroxetin,
Risperidon,
Venlafaxin

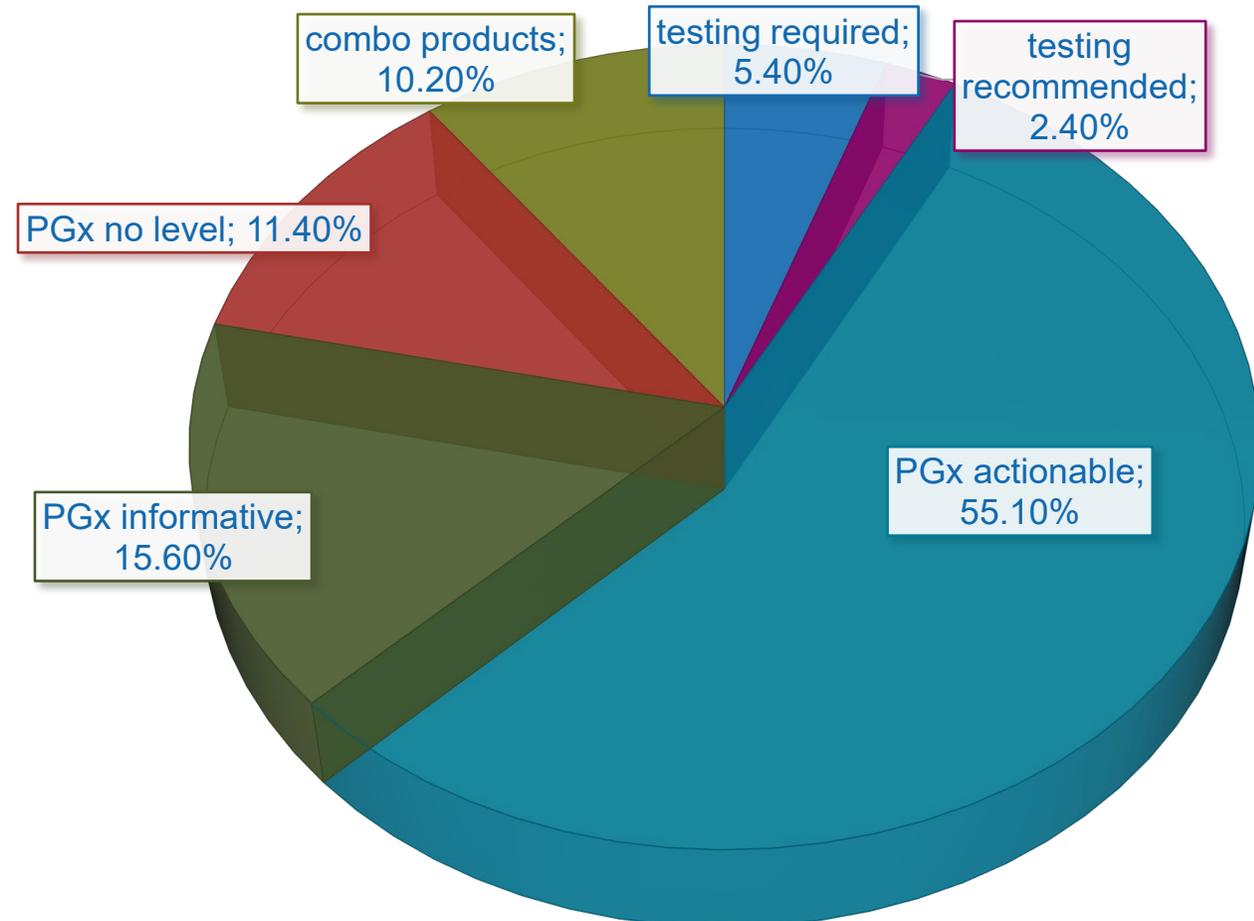
Nutzbare Genotypisierung: Die Arzneimittelinformation erwähnt nicht direkt genetische Tests oder die Untersuchungen von Gen-, Protein- oder Chromosomen-Varianten, aber sie enthält Informationen über Unterschiede in Wirksamkeit, Dosierung oder Toxizität im Zusammenhang mit solchen Varianten. Dies kann auch Kontraindikationen für das Medikament in einer Untergruppe von Patienten beinhalten, wobei aber ein Test in der Arzneimittelinformation nicht explizit verlangt oder empfohlen wird.

Informative Genotypisierung: Die Arzneimittelinformation erwähnt die Implikation eines Gens oder des entsprechenden Proteins in der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik des Medikaments, aber es liegt keine Information vor, welche die Schlussfolgerung erlaubt, dass Varianten dieser Gene/Proteine zu einem unterschiedlichen klinischen Behandlungsergebnis (Wirkung, Nebenwirkung) führen.



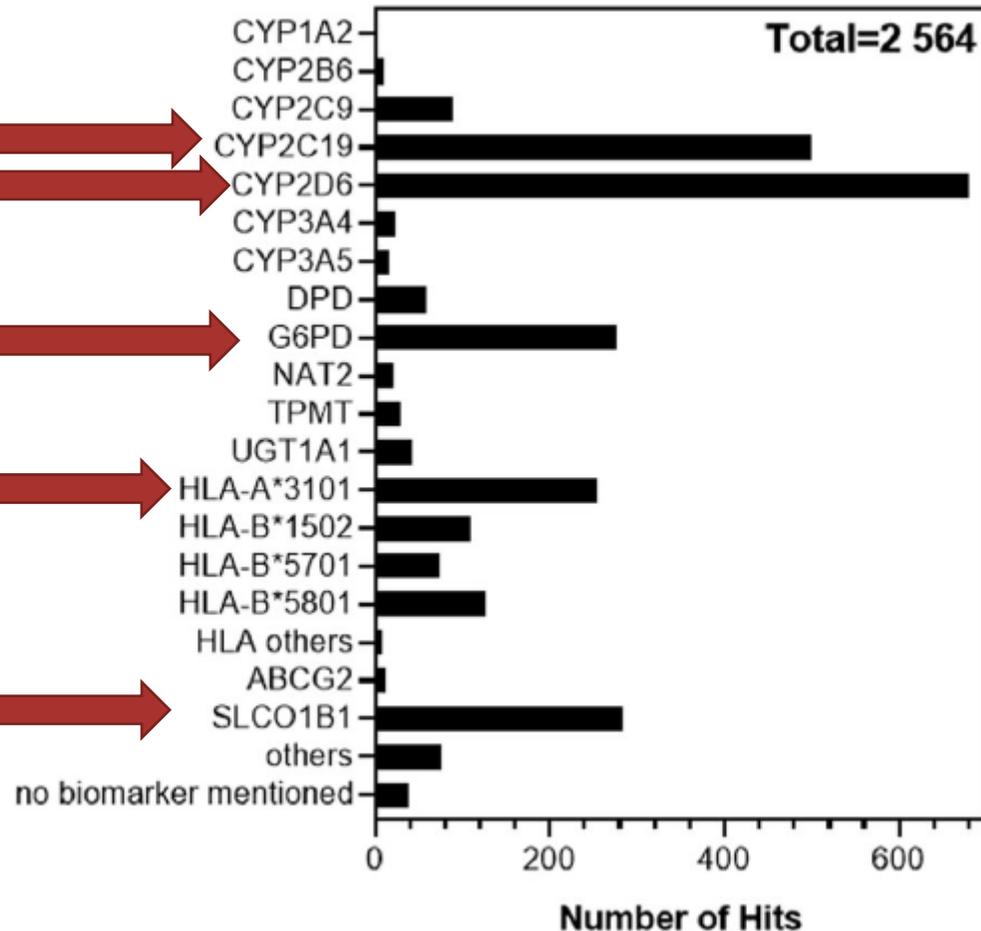
Pharmacogenetic information in Swiss drug labels – a systematic analysis

CH Fachinfo zu Pharmakogenetik n=167

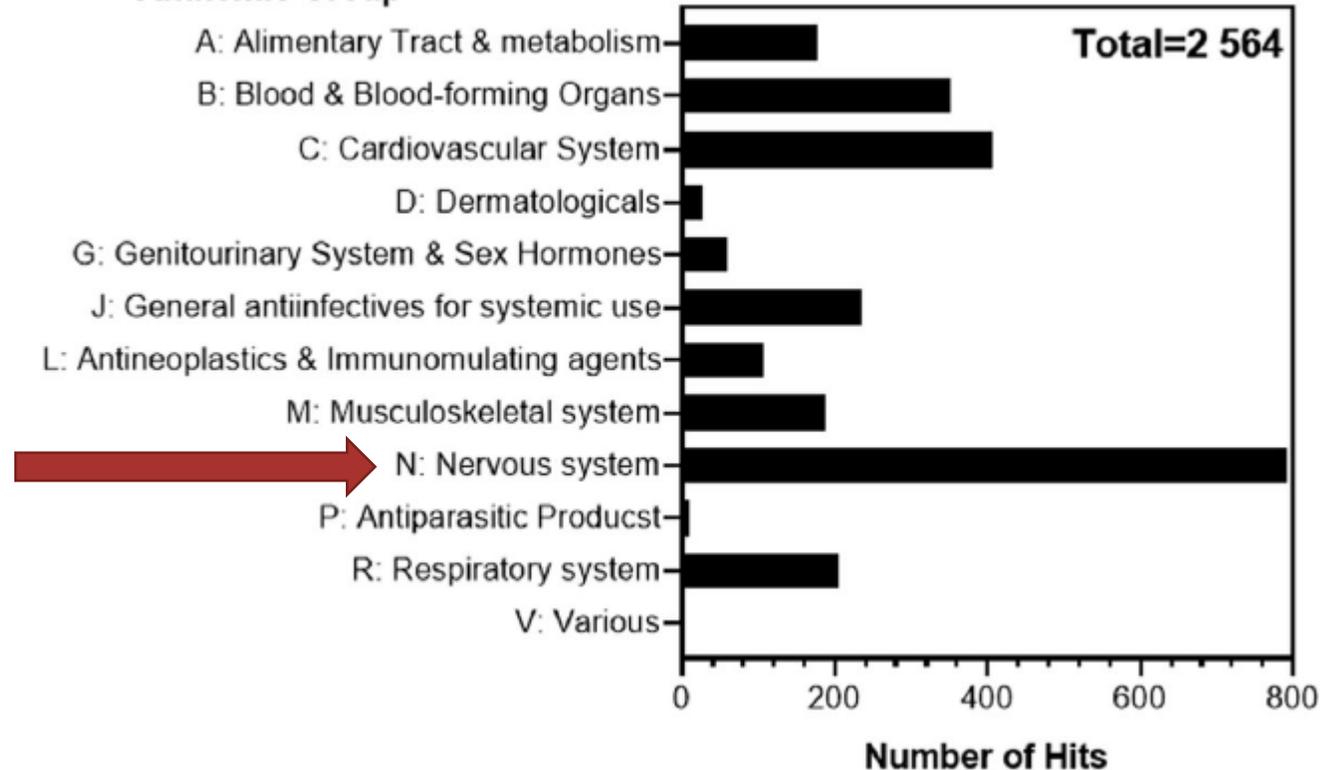


Biomarker und ihre Erwähnung in CH Fachinformation mit ACT Code

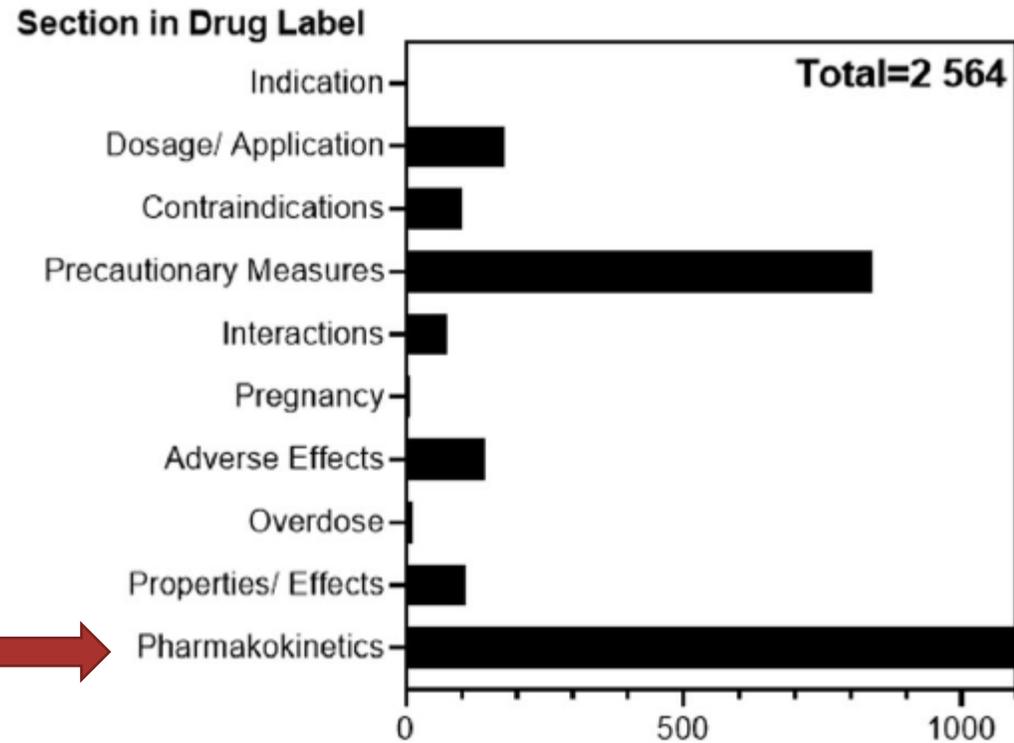
Biomarker



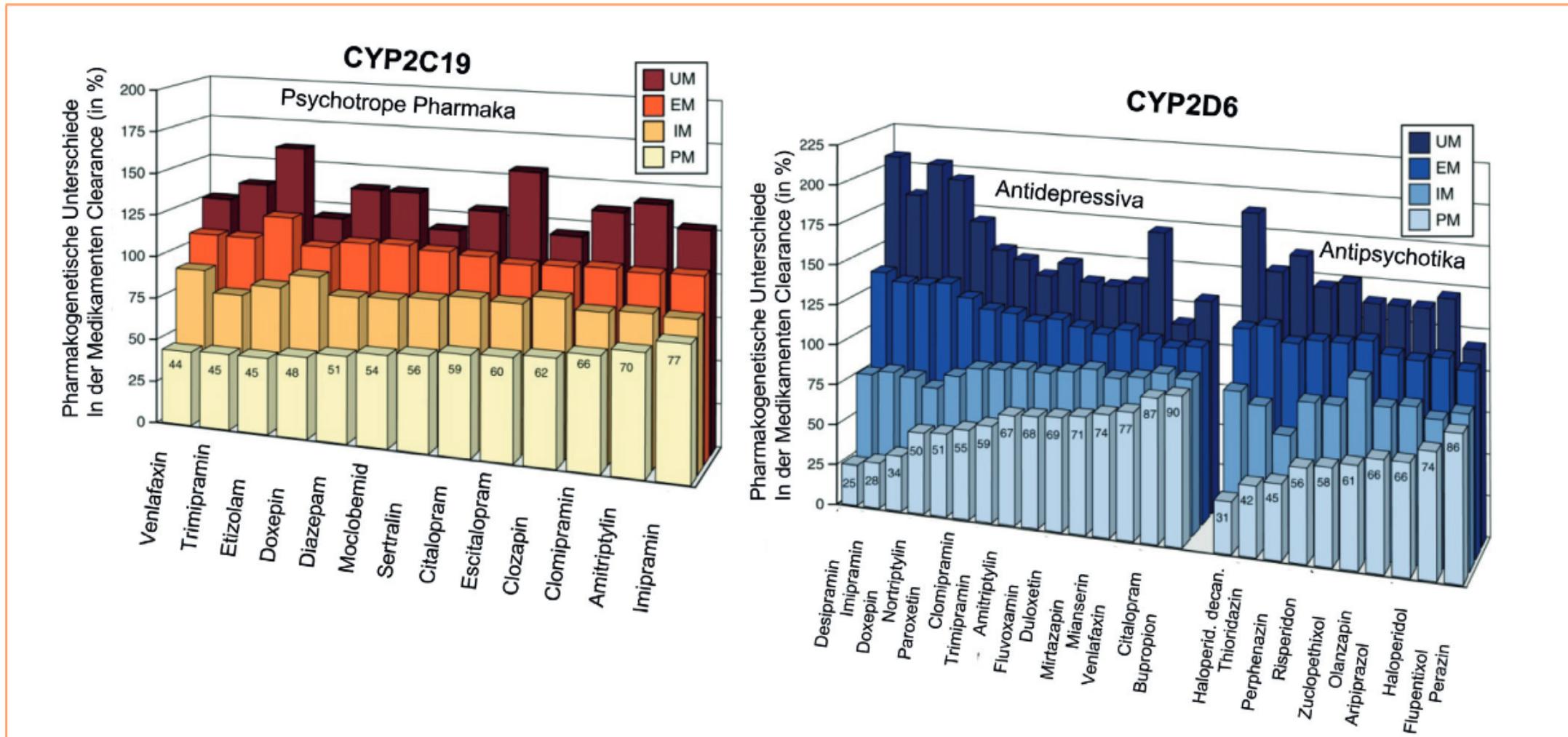
Anatomic Group



Information in verschiedensten Abschnitten der CH Fachinfo



Clearance von Psychopharmaka in Abhängigkeit von CYP2C19 und CYP2D6



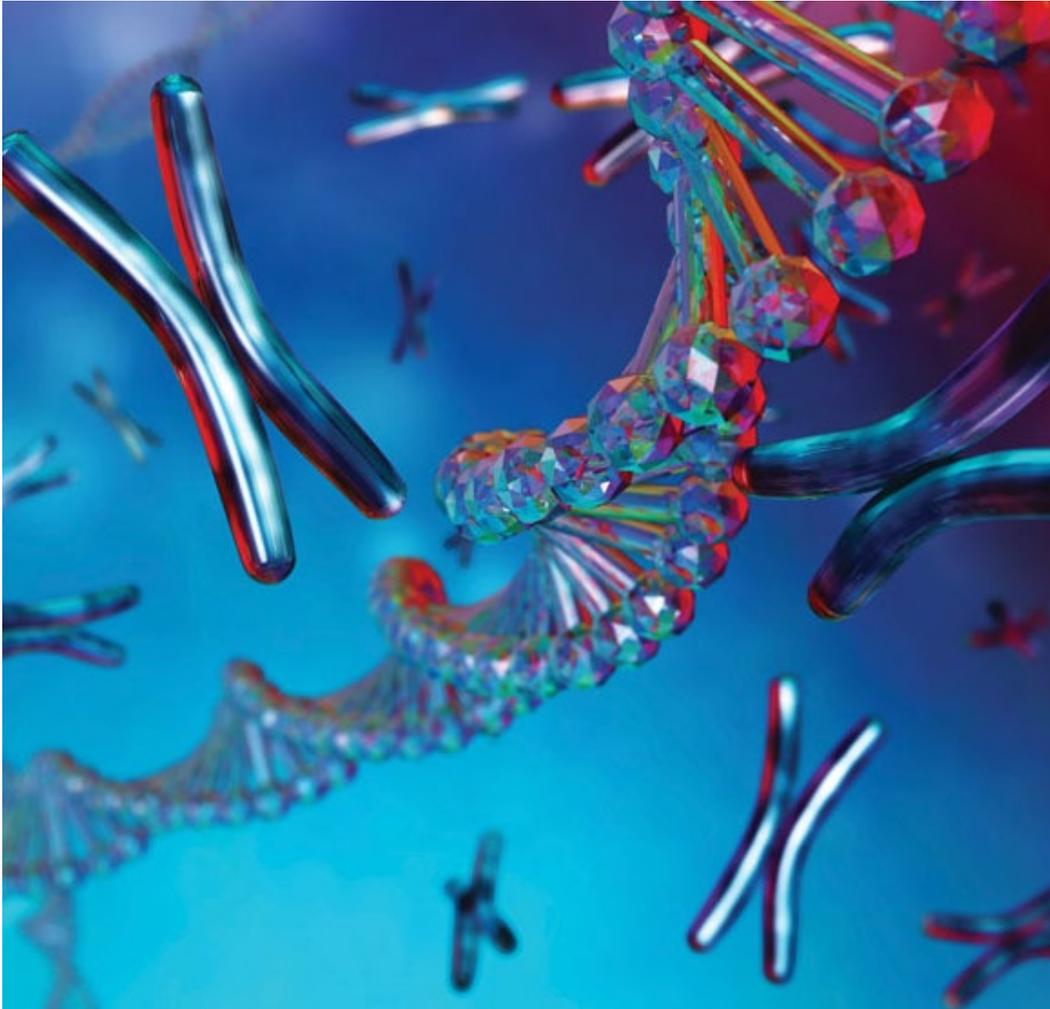
Stingl et al. 2013 [25]

Stellenwert Pharmakogenetik in der Psychiatrie



- **Empfehlenswert** unter bestimmten Bedingungen
- **Umweltfaktoren** (Rauchen, Nahrung, Komedikation...) und **persönliche Faktoren** (Geschlecht, Alter, Nierenfunktion...) prägen neben genetischen Faktoren das Schicksal von psychiatrischen Substanzen
- Phase-1-Reaktionen von psychotropen Medikamenten v.a. **CYP1A2, 2C19, 2D6, 3A4**
- Genetische Polymorphismen bei **2D6** und **2C19** bei Psychopharmaka z.B. Antidepressiva wichtig, z.B. trizyklische Antidepressiva

Einsatz von pharmakogenetischen Tests bei Antidepressiva



- **CYP2D6** und **2C19** gemäss FDA für eine begrenzte Anzahl von Antidepressiva als «nutzbar» eingeschätzt, Evidenzniveau «hoch»
- Empfehlungsgrad «sehr empfohlen» (obligatorisch) oder «empfohlen» für keine Genotypisierung erreicht
- Für kein Antidepressivum Genotypisierung ABCB1 (P-gP) empfohlen
- Entscheid einer Genotypisierung auf Grund Resultate von **TDM**
- Kein Sinn einer Genotypisierung, wenn Substanz kein **Substrat** des zu testenden Enzyms bzw. Transporters ist
- **Zusammenarbeit** behandelnder Arzt – Klinischer Pharmakologe – Laborspezialist
- **Rückvergütung** der Genotypisierungskosten durch die Grundversicherung bei Zusammenarbeit mit einem Klinischen Pharmakologen

Und was ist jetzt mit der Patientin passiert?

Es wurde eine Pharmakogenetik-Testung durchgeführt



Analyse	Methode	Resultat	
CYP2D6	s. Kommentar	CYP2D6 *2/*2	①

- ① Die Patientin ist homozygote Trägerin des CYP2D6 Allels *2 mit normaler Enzymaktivität (Genotyp: CYP2D6 *2/*2).
Dieser Genotyp wird der Gruppe der "Normal Metabolizer" für CYP2D6 zugeteilt. Für die meisten Medikamente wird bei diesem Genotyp die Standarddosis empfohlen. Eine Zusammenstellung der aktuellen Leitlinien und Arzneimittelinformationen zu Medikamenten, für welche der CYP2D6-Genotyp relevant ist, und Hilfen zur Interpretation der Testresultate können unter dem Link <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128> eingesehen werden.
Hintergrundinformationen:
Das Enzym Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) ist im Stoffwechsel zahlreicher Medikamente beteiligt; je nach Medikament in dessen Aktivierung zu pharmakologisch aktiven Metaboliten oder in dessen Abbau. Im CYP2D6-Gen gibt es verschiedene Varianten, welche zu einer reduzierten oder komplett fehlenden Enzymaktivität führen. Zusätzlich kommt eine Duplikation des gesamten CYP2D6-Gens vor, welche eine erhöhte Enzymaktivität aufweist. Jedem CYP2D6 Allel wird ein Activity Score (AS) zugeordnet (1: normale Aktivität; 0.25-0.5: reduzierte Aktivität; 0: keine Aktivität). Basierend auf der Summe der Activity Scores der vorhandenen Allele können Patienten in "Ultrarapid Metabolizers" (UM; AS >2.25; erhöhter Stoffwechsel), "Normal Metabolizers" (AS 1.25-2.25; normaler Stoffwechsel), "Intermediate Metabolizers" (IM; AS 0.25-1; reduzierter Stoffwechsel) und "Poor Metabolizers" (PM; AS 0; stark reduzierter Stoffwechsel) eingeteilt werden. Etwa 1-2% der Europäischen Patienten gehören zu den UM und 5-10% zu den PM.
Hinweis: Diese Einteilung basiert auf einer Standardisierung der Genotyp-Phänotyp Klassifizierung für CYP2D6 und kann von der Einteilung früherer Leitlinien abweichen.



PD Dr. Stefan Weiler
Senior Physician Inselspital
Senior Researcher ETHZ

stefan.weiler@pharma.ethz.ch

