

Individuelle Medizin:
Wo ist Grundlagenforschung
in der Therapie entscheidungsrelevant
geworden?

Prof. Dr. Winfried Siffert
Institut für Pharmakogenetik
Universitätsklinikum Essen

Versprechen der individualisierten Medizin (Pharmakogenetik)

-zielgenaue Therapie (z.B. Medikation), auf den individuellen genetischen Hintergrund abgestimmt (Depression, Krebserkrankungen)
- beschleunigte Dosisfindung
- Vermeidung unerwünschter Wirkungen

Hemmnisse bei der Umsetzung pharmakogenetischer Erkenntnisse

- Interessen der Pharmaindustrie
- Fehlendes Wissen
- Fehlen prospektiver Studien
- Fehlender Nachweis des Nutzens
- Deutsches Gendiagnostikgesetz

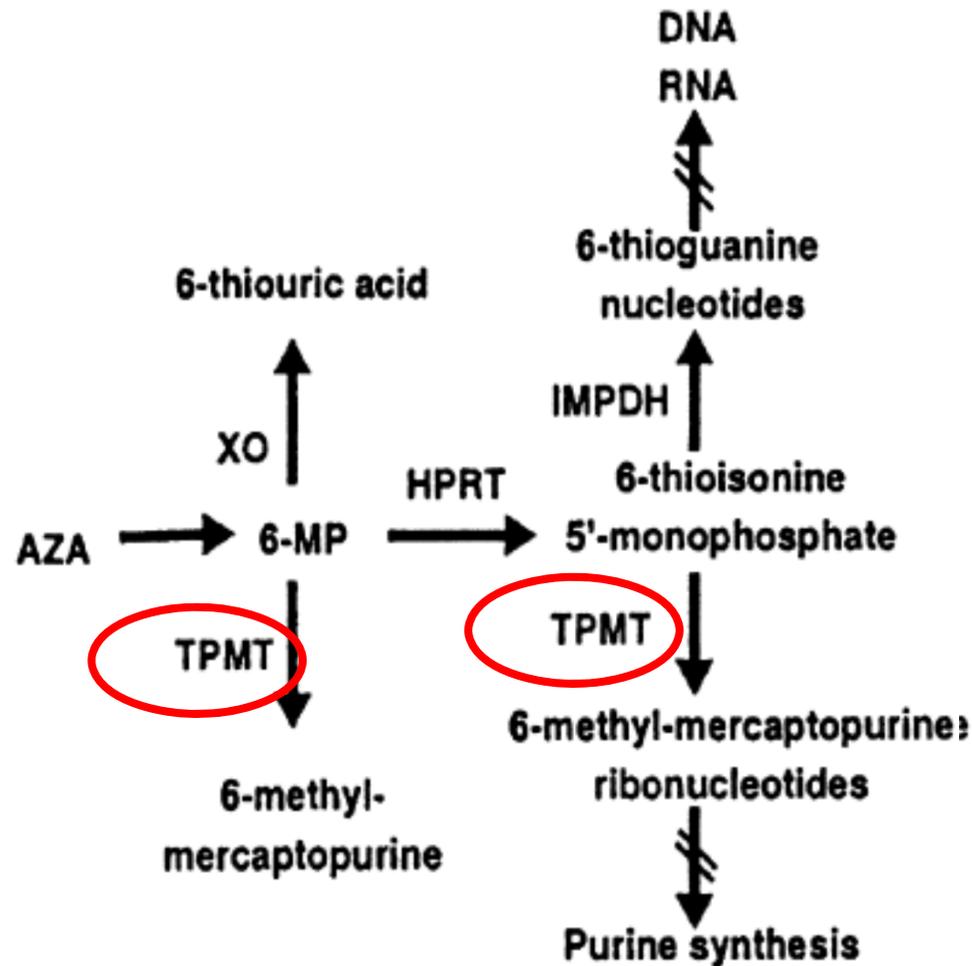
Indikationen für Azathioprin und Nebenwirkungen

- Morbus Crohn
- Rheumatoide Erkrankungen
- Transplantatabstossung

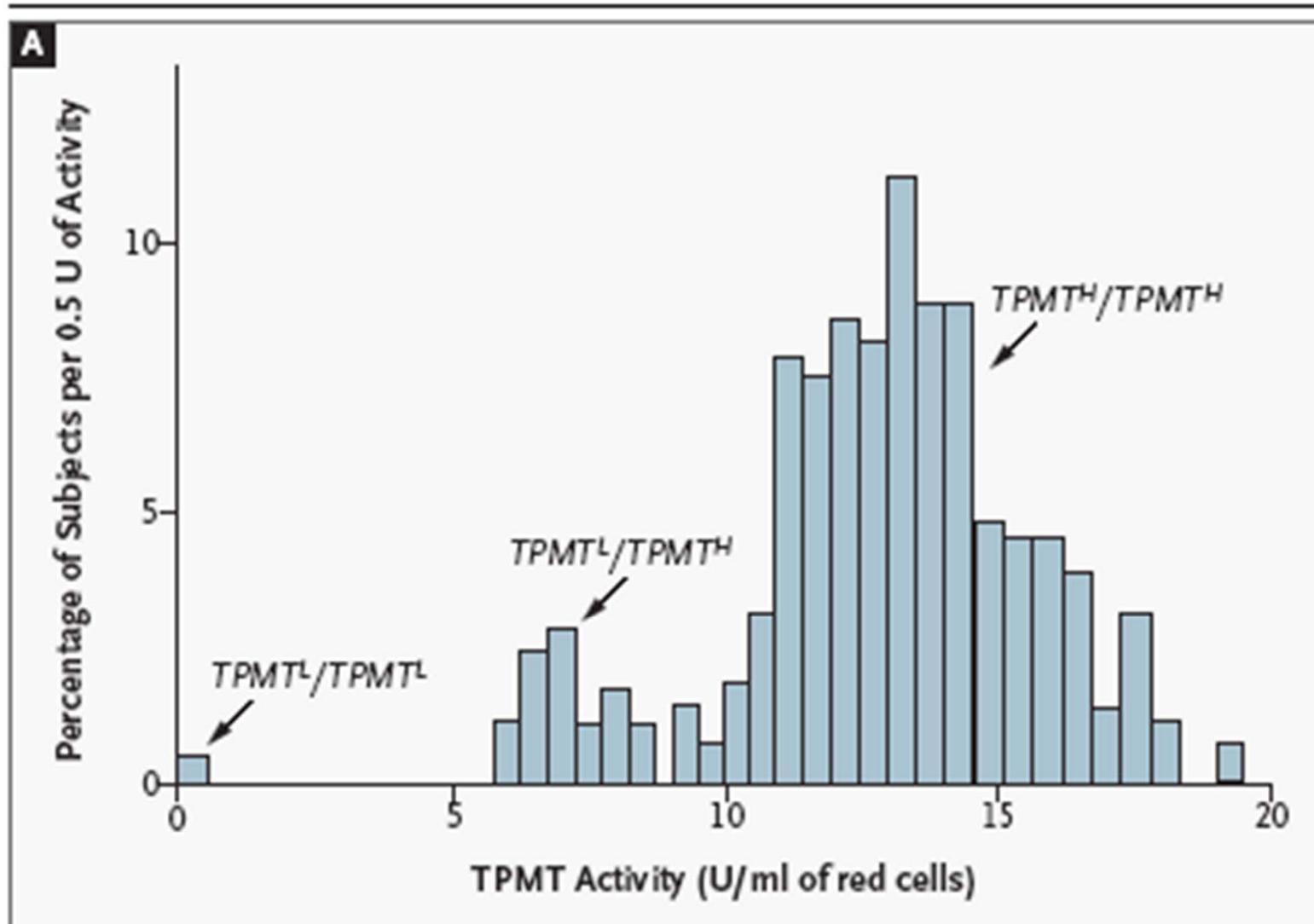
mögliche Nebenwirkungen:

- Knochenmarksuppression
- reversible Hepatotoxizität
- Übelkeit
- Erbrechen
- Gewichtsabnahme
- Haarausfall

Metabolismus von Azathioprin

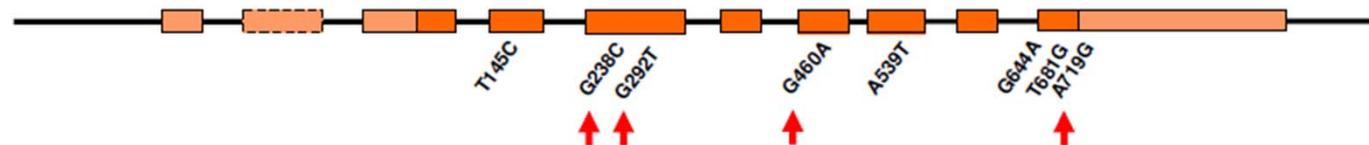


Verteilung der TPMT-Aktivität

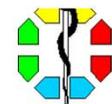


Genetische Polymorphismen in TPMT

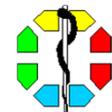
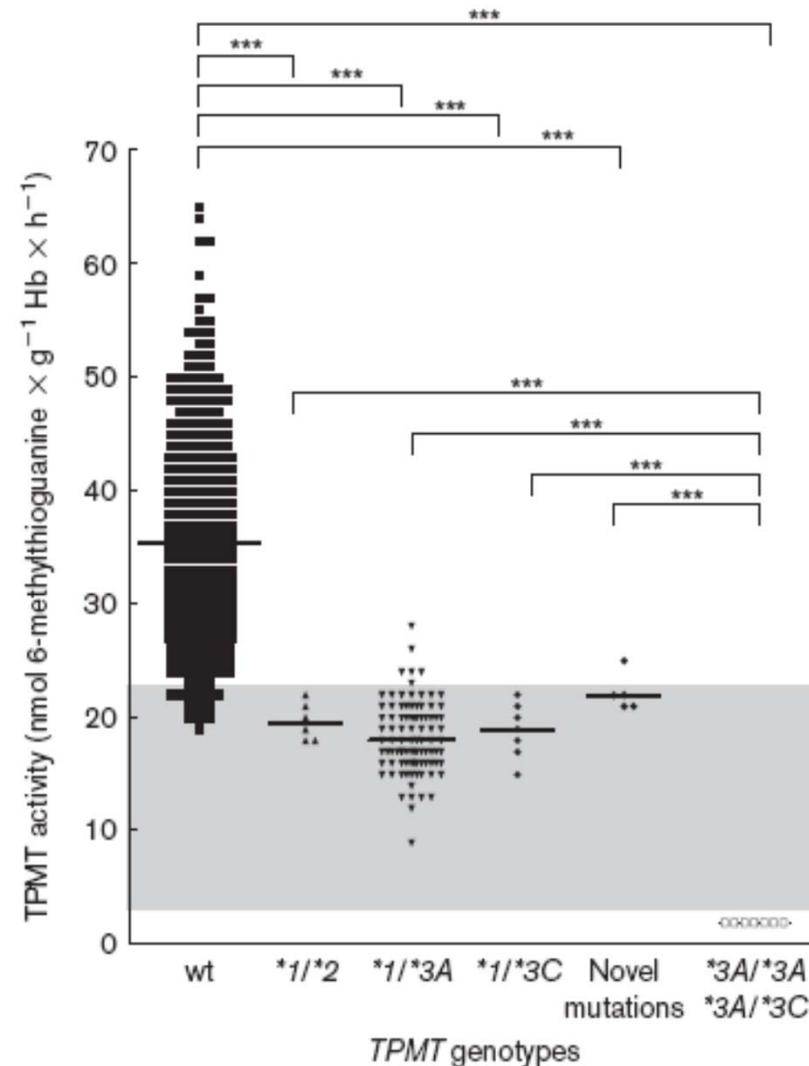
➤ Polymorphismen in *TPMT*



TPMT*1	WT		
TPMT*2	G238C	0-2%	verringerte Enzymaktivität
TPMT*3A	G460A, A719G	0-5%	verringerte Enzymaktivität
TPMT*3B	G460A	0-2%	verringerte Enzymaktivität
TPMT*3C	A719G	0-4%	verringerte Enzymaktivität
TPMT*3D	G292T	0-1%	keine Enzymaktivität



Genetische Polymorphismen in TPMT und TPMT Aktivität in Erythrozyten



Warnhinweis in Imurek Fachinformation

FACHINFORMATION

Imurek®

gsk GlaxoSmithKline

Eisai

Die Imurek-Lösung darf nur intravenös verabreicht werden!

Eine versehentliche paravenöse Injektion kann Gewebeschäden verursachen.

Intravenöse Injektion:

Die intravenöse Injektion sollte nur dann gewählt werden, wenn die Infusion einer verdünnten Lösung nicht möglich ist.

Die konzentrierte Imurek-Lösung wird langsam über mindestens 1 Minute intravenös injiziert, sofort gefolgt von einer intravenösen Gabe von mindestens 50 ml einer der im Abschnitt 6.6 näher beschriebenen genannten Infusionslösungen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil Azathioprin, Mercaptopurin (einen Metaboliten des Azathioprins) oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Impfung mit Lebendimpfstoffen (insbesondere BCG, Pocken und Gelbfieber)

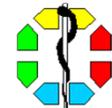
stationen, die auf eine Knochenmarkssuppression hindeuten, zu informieren.

Etwa 10 % der Patienten haben durch genetischen Polymorphismus eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyltransferase (TPMT). Insbesondere bei homozygoten Merkmalsträgern ist der Abbau von Azathioprin beeinträchtigt, so dass ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen besteht. Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die das Enzym TPMT hemmen (z. B. Olsalazin, Mesalazin und Sulfasalazin), können diesen Effekt verstärken. Einige Laboratorien bieten Tests zur Erkennung eines TPMT-Mangels an. Obwohl diese Tests nicht alle Patienten mit einem Risiko für eine schwere Toxizität identifizieren können, wird die Testung auf TPMT-Mangel insbesondere prätherapeutisch bei hochdosierter Azathioprin-Therapie sowie bei rascher Verschlechterung des Blutbildes empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Azathioprin und Arzneimitteln mit myelosuppressiven Eigenschaften wie Penicillamin und Zytostatika kann die myelo-

Mutagenität: Chromosomale Veränderungen wurden sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden, nachgewiesen. Die Rolle, die Azathioprin in der Entwicklung dieser Veränderungen spielt, ist schwer zu beurteilen.

Azathioprin und langwelliges UV-Licht zeigen synergistische klastogene Wirkungen bei Patienten, die mit Azathioprin bei einer Reihe von Krankheiten behandelt wurden.

Karzinogenität (siehe auch Abschnitt 4.8): Patienten unter immunsuppressiver Behandlung haben ein erhöhtes Risiko, Non-Hodgkin-Lymphome oder andere bösartige Geschwülste, insbesondere Karzinome der Haut (Melanom und andere Karzinome), Sarkome (Kaposi-Sarkom und andere Sarkome) oder Zervixkarzinome in situ, zu entwickeln. Das Risiko scheint mit der Intensität und Dauer der Immunsuppression und weniger mit der Anwendung spezifischer Immunsuppressiva zusammenzuhängen. Über



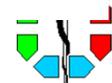
Warnhinweis in Azaimun Fachinformation

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)

 **mibe** GmbH
Arzneimittel

Azaimun[®] 50 mg

d) Etwa 10 % der Patienten haben durch genetischen Polymorphismus eine verminderte Aktivität des Enzyms Thiopurin-Methyl-Transferase (TPMT). Bei diesen Patienten ist der Abbau von Azathioprin beeinträchtigt, so dass ein höheres Risiko für myelotoxische Wirkungen besteht. Es sollte eine Phäno- oder Genotypisierung vor Therapiebeginn durchgeführt werden, um einen potenziellen TPMT-Mangel festzustellen.



Klinische Konsequenz der TPMT Genotypisierung

- Reduzierte Aktivität: 30 – 50 % der normalen AZA- Dosis
- Keine Aktivität: maximal 10% der AZA- Dosis oder andere Therapie



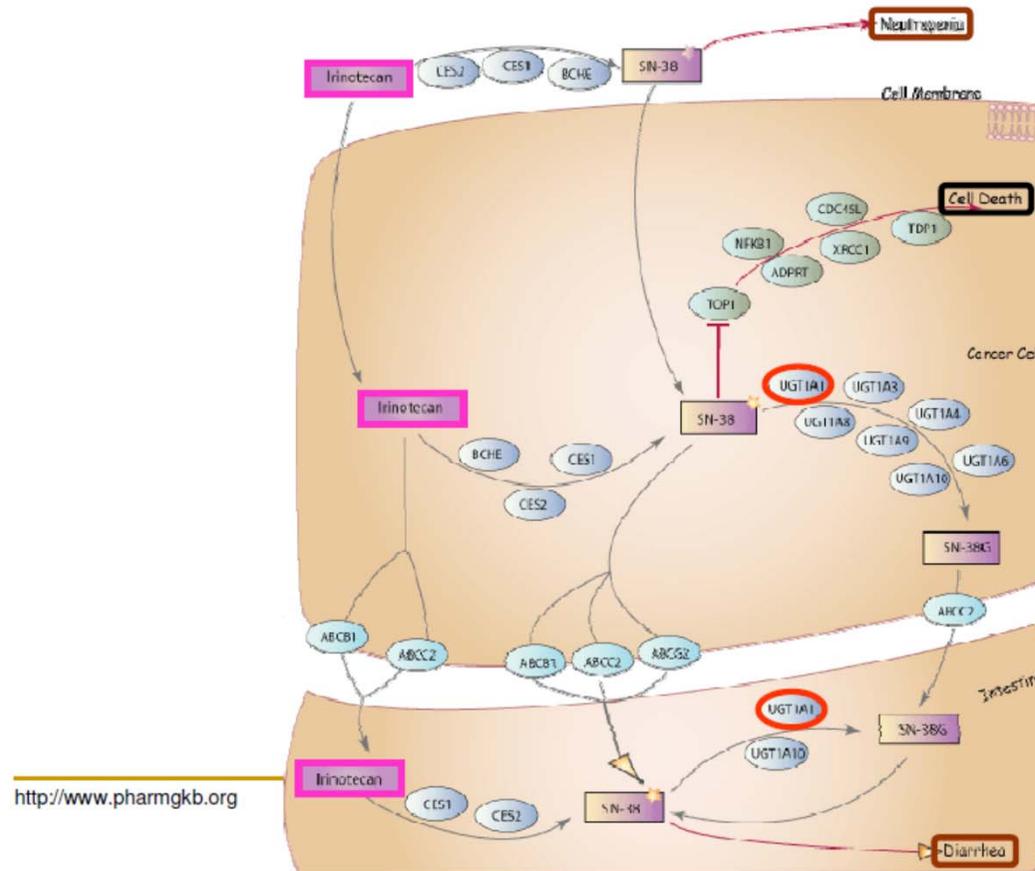
Klinische Anwendung von Pharmakogenetik: Irinotecan

Irinotecan

- metastasierendes Kolonkarzinom
 - mögliche Nebenwirkungen:
 - Knochenmarkdepression
 - schwerste Diarrhoen
 - cholinerges Syndrom
 - Hypersensitivität
 - Hepatotoxizität
 - Nephrotoxizität
 - ...
-

Verstoffwechslung von Irinotecan

UGT1A1 Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1-Familie, Polypeptid A1



Promotorpolymorphismus im Gen UGT1A1

Irinotecan-Toxizität	
allgemein	ca. 10% der Patienten
UGT1A1*28	Risiko für Toxizität ca. 10mal höher

nach McLeod, 2004

➤ über 30 Polymorphismen in *UGT1A1* bekannt



UGT1A1*1
UGT1A1*28

WT
(TA)₆TAA → (TA)₇TAA bis zu 33%

verringerte
Enzymaktivität

Warnhinweis in Irinotecan Fachinformation

Fachinformation

ratiopharm
GmbH

Irinotecan-ratiopharm®

Patienten mit verminderter Aktivität der Uri-
dindiphosphat-Glukoronosyltransferase
(UGT1A1)

SN-38 wird durch UGT1A1 entgiftet zu SN-38-Glucuronid. Personen mit einem angeborenen Mangel an UGT1A1 (Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1 und 2 oder Personen, die homozygot für das UGT1A1*28-Allel sind [Gilbert-Syndrom]) haben ein erhöhtes Toxizitätsrisiko durch Irinotecan. Bei diesen Patienten sollte eine geringere Anfangsdosis erwogen werden.

Pharmakogenetik in der klinischen Praxis

Das Beispiel HLA-B*5701 und Therapie mit
Abacavir

Pharmakogenomik am Beispiel HIV: Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir



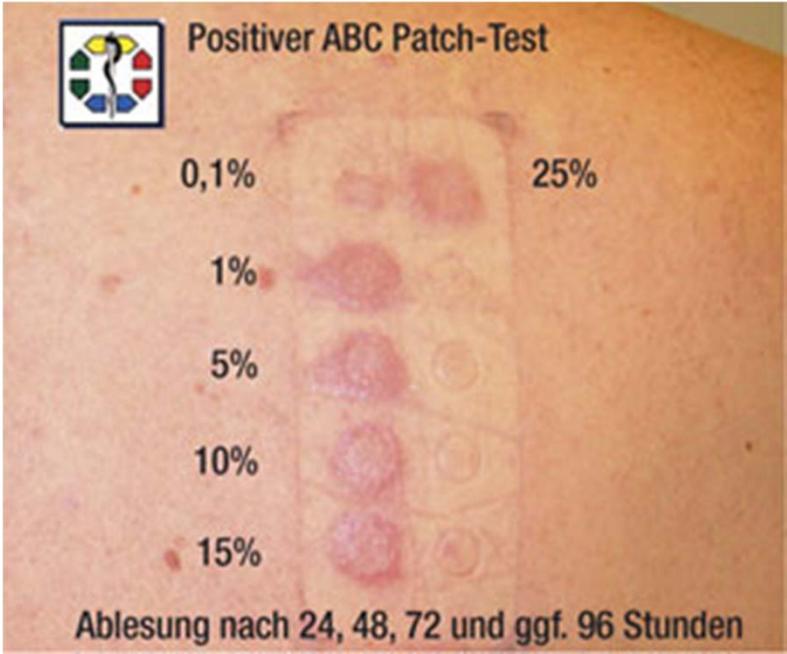
Abacavir

- **hochwirksames und sehr gut langzeitverträgliches HIV-Medikament**
- **europ. Zulassung seit 1999**

Hypersensitivitätsreaktion (HSR)

- **systemische, allergieähnliche Reaktion**
- **meist innerhalb der ersten 6 Wochen**
- **Häufigkeit ca. 5 %**
- **schwerwiegender Verlauf wie bei einer Allergie möglich**
- **bisher kein diagnosesichernder Parameter**

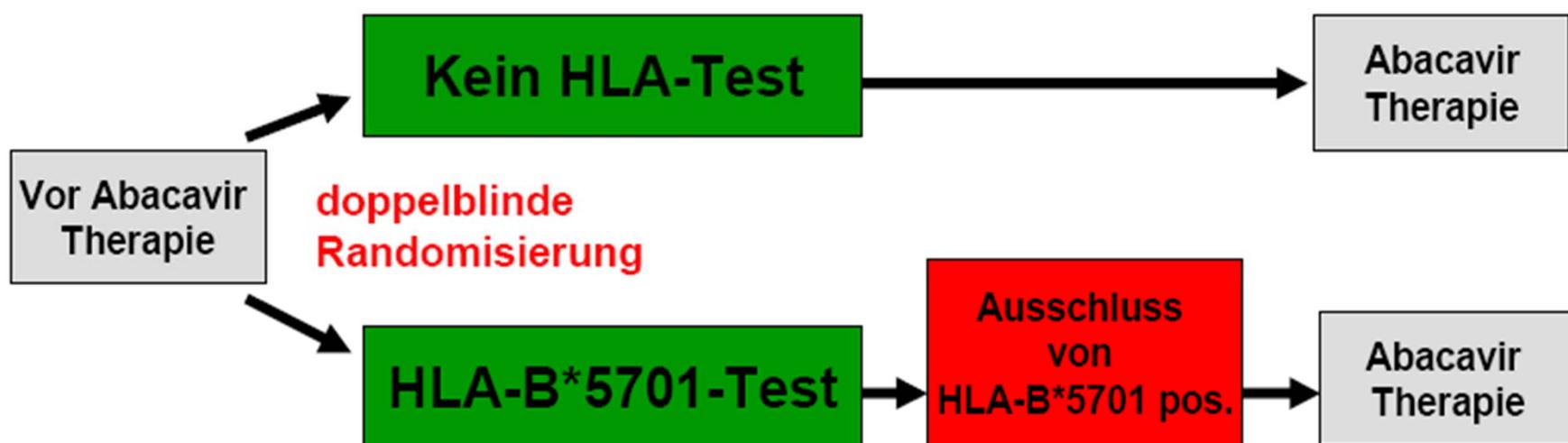
Abacavir Hypersensitivitätsreaktion



Studie PREDICT-1 (CNA106030)



- weltweit erste Studie zur Validierung eines genetischen Markers auf eine Medikamenten-Nebenwirkung
- Ziel der Studie: Evaluation, ob durch eine Testung auf HLA-B*5701 vor Therapie mit Abacavir die Häufigkeit einer HSR vermindert werden
- Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie in 23 europ. Länder + Australien mit 1800 Patienten



ORIGINAL ARTICLE

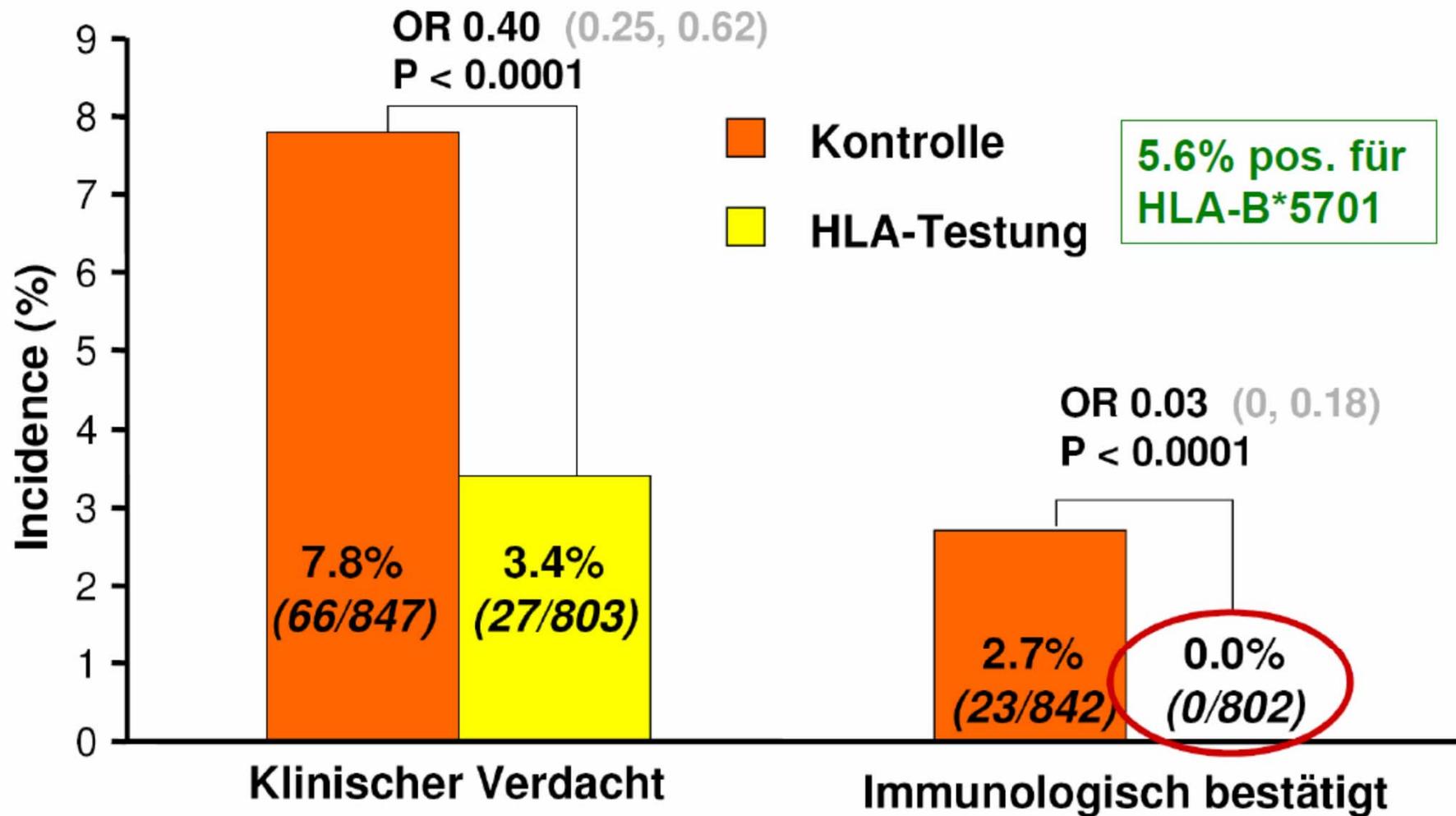
HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir

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.

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

Abacavir-Hypersensitivität und HLA-B*5701





GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Theresienhöhe 11
D-80339 München

Tel. +49 (0) 89 360 44-0
Fax +49 (0) 89 360 44-8000

Med Info & Service Center
Montag – Freitag 8 bis 20 Uhr

Tel. 0800 1 22 33 55
Fax. 0800 1 22 33 66

e-mail: service.info@gsk.com
e-mail: medizin.info@gsk.com

März 2008

Wichtige Informationen zur Sicherheit

*Testung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701 Allels vor Beginn einer Behandlung mit einem Abacavir-Sulfat enthaltenden Arzneimittel; dies schließt ZIAGEN Tabletten und Suspension, KIVEXA Tabletten und TRIZIVIR Tabletten ein*

Neue Packungsbeilage zu Ziagen®

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV).

Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer, wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Pharmakogenetik in der klinischen Praxis

Das Beispiel Erbitux

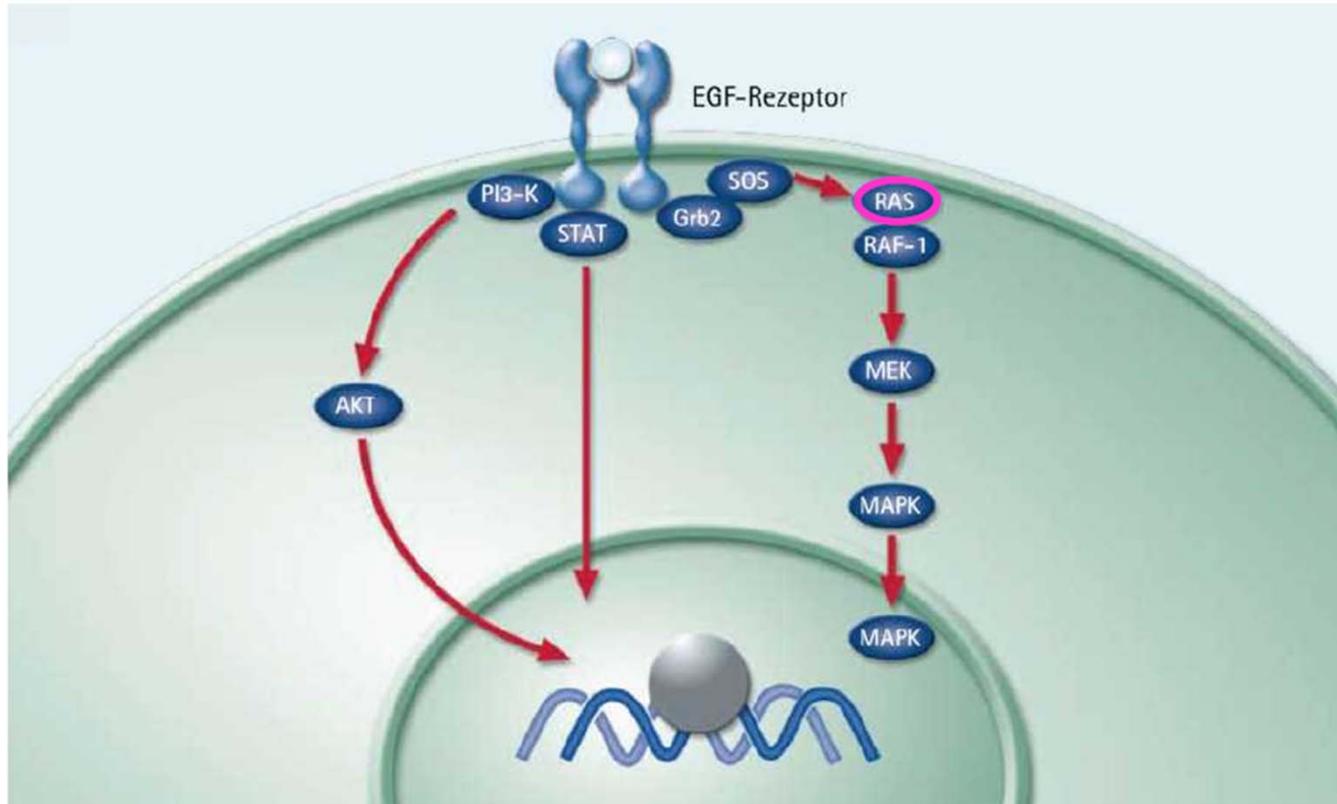
Eigenschaften von Cetuximab

Cetuximab

- Monoklonaler Antikörper gegen EGFR
- Inhibition des Tumorwachstums
- Metastasierendes Kolonkarzinom

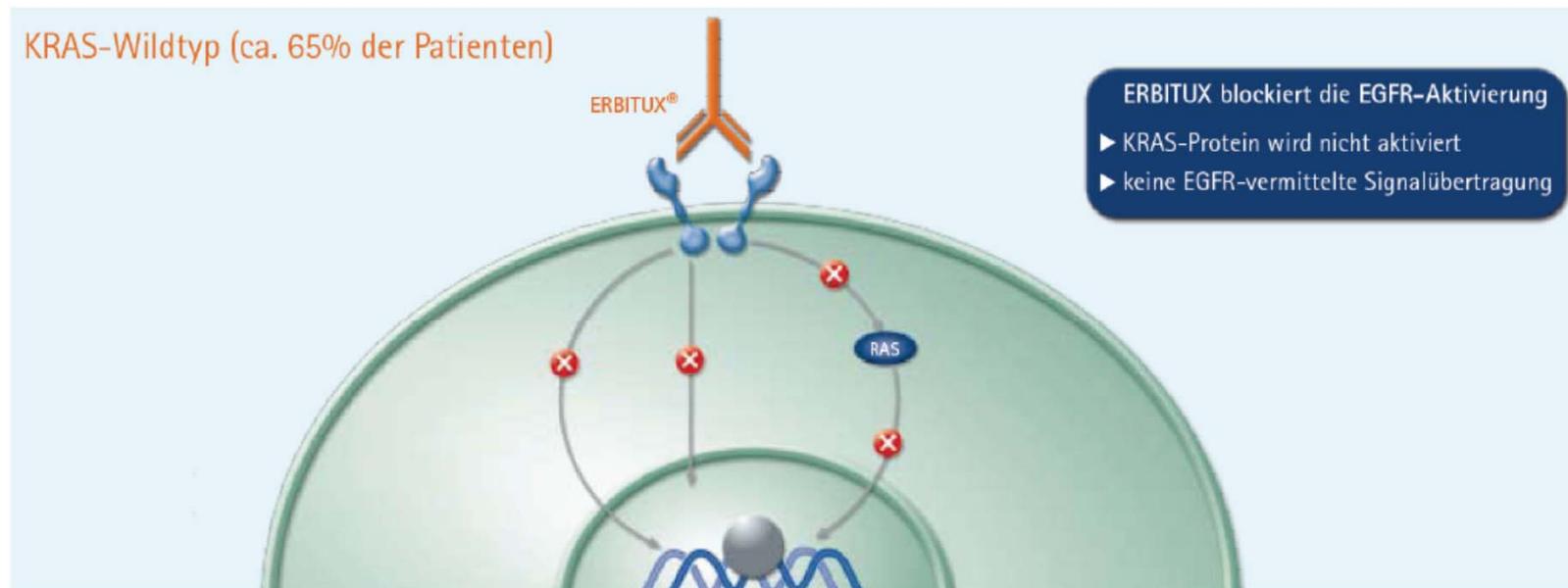
Bedeutung des Epidermal Growth Factor Rezeptors (EGFR)

EGFR



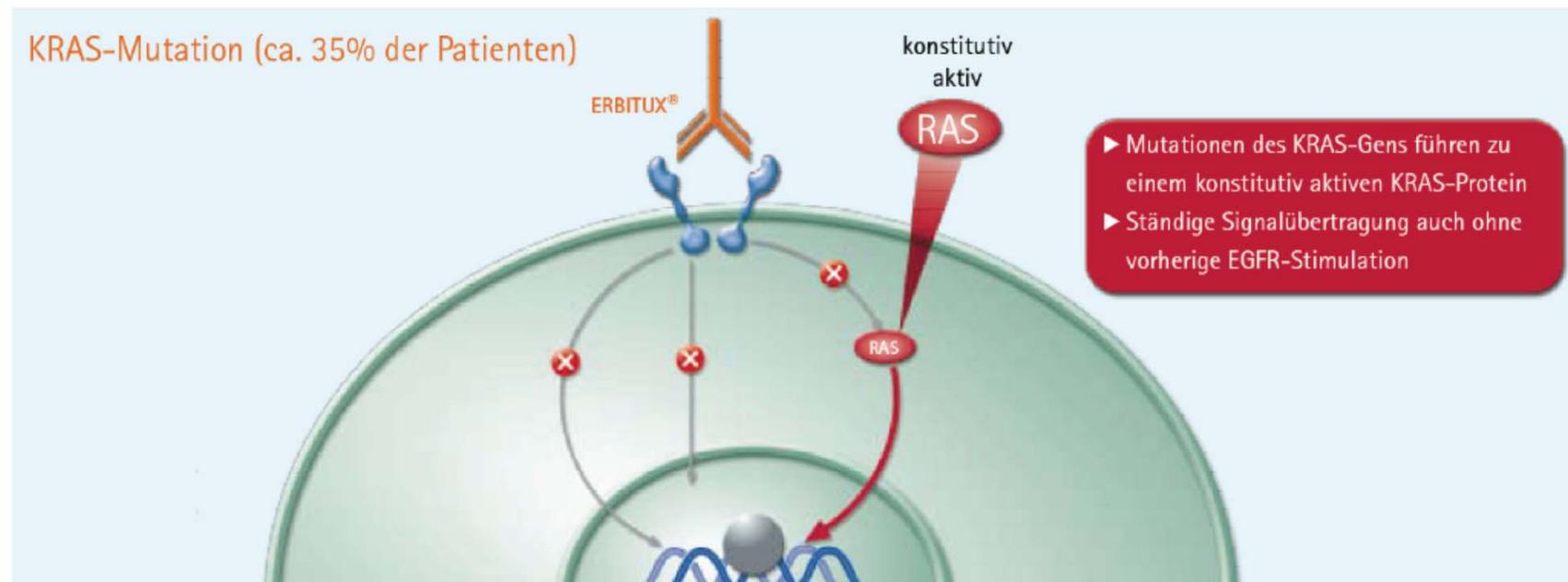
Bedeutung der Blockade des Epidermal Growth Factor Rezeptors (EGFR)

KRAS - Cetuximab

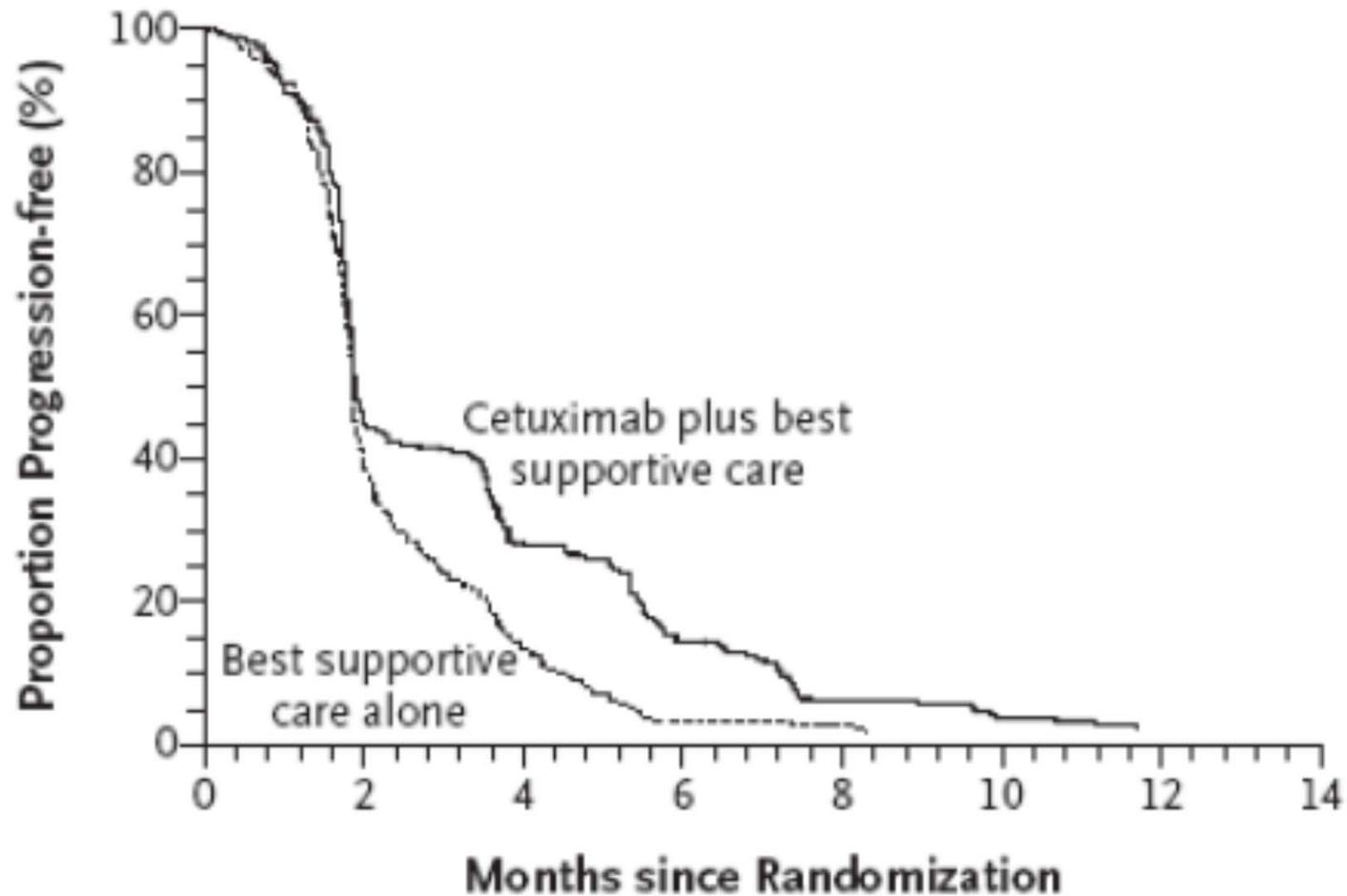


Bedeutung der Blockade des Epidermal Growth Factor Rezeptors (EGFR)

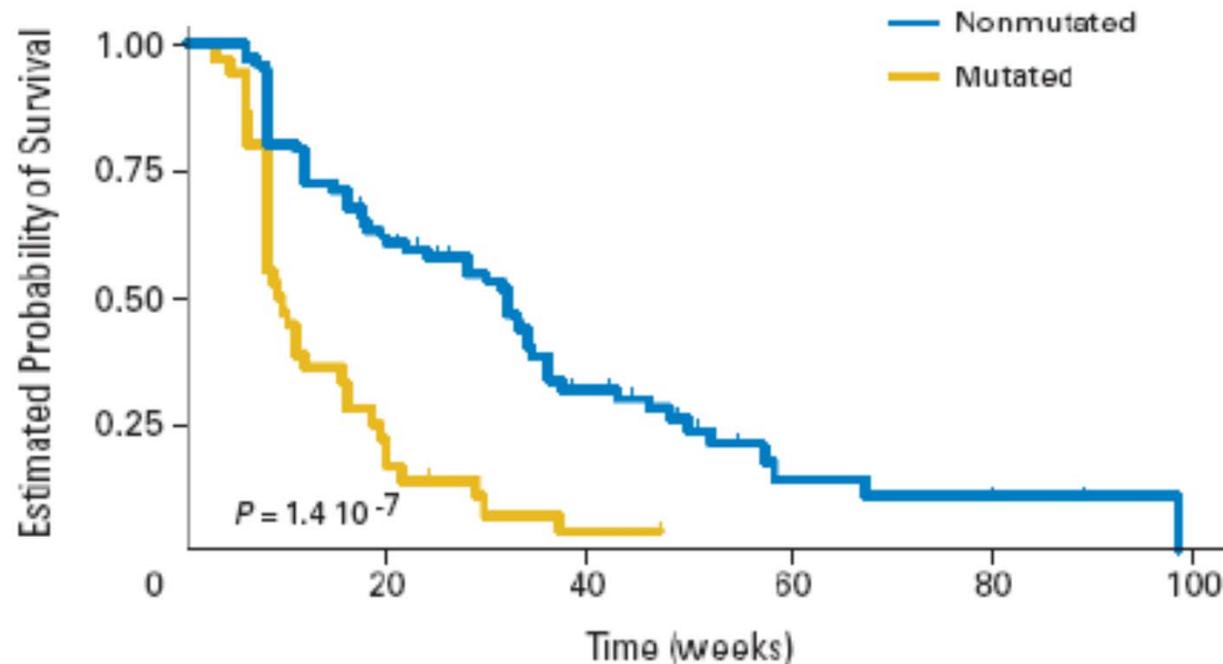
KRAS - Cetuximab



Therapieerfolg durch Cetuximab beim Kolonkarzinom

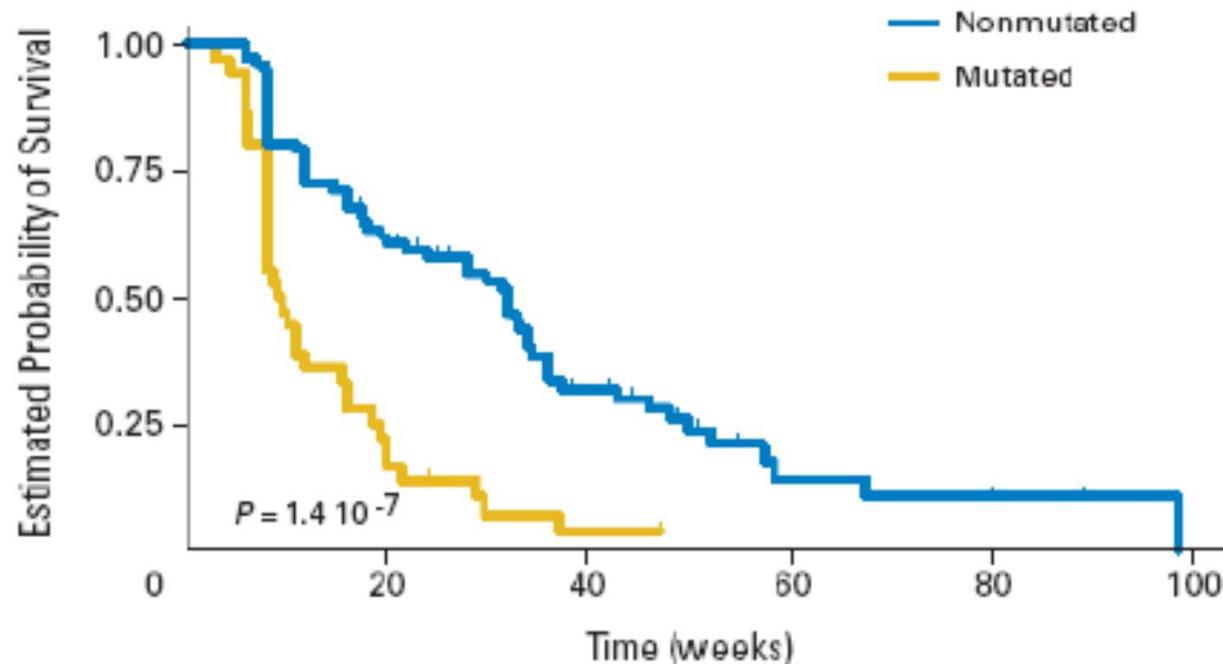


Therapieerfolg durch Cetuximab beim Kolonkarzinom in Abhängigkeit vom kRAS Mutationsstadium



	Weeks				
	0	20	40	60	80
No. at risk					
KRAS nonmutated	77	46	19	5	3
KRAS mutated	36	8	2	0	0

Therapieerfolg durch Cetuximab beim Kolonkarzinom in Abhängigkeit vom kRAS Mutationsstadium



No. at risk	Weeks				
	0	20	40	60	80
KRAS nonmutated	77	46	19	5	3
KRAS mutated	36	8	2	0	0



Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erbitux ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Wildtyp-K-Ras-Gen

- in Kombination mit einer Chemotherapie
- als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.

Kolorektalkarzinom

Bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom wird Cetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, den Nachweis des K-Ras-Mutationsstatus von einem erfahrenen Labor unter Einsatz einer validierten Prüfmethode durchführen zu lassen.

Zusammenfassung

- Aus der genetischen Grundlagenforschung stammende Erkenntnisse werden bereits heute in der Klinik eingesetzt, um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen
- Weitere Methoden dienen der Identifizierung von „Respondern“