



RESPONSVARIATIE: FARMACOGENETICA & GESLACHT

BRAINFEED

RESPONSVARIATIE

- Wat is dat?
- Hoe komt het?
- Hoe kunnen we er rekening mee houden bij de keuze voor farmacotherapie?
- Focus: farmacogenetica en sekse-specifieke variabelen

RESPONSVARIATIE: WASDA?

- Variatie in respons afhankelijk van eindpunt
- Variatie in respons afhankelijk van uitgangsrisko
- Heterogeniteit in de populatie

VARIATIE: KEUZE EINDPUNT

- Definitie eindpunt
- Bepaalt responsmaat
- Vergelijk oncologie
 - Overall survival
 - Progressievrije overleving
 - Percentage complete, partiële of non-responders



VARIATIE: UITGANGSRISICO



- Responsvariatie is mede gevolg van uitgangsrisko
- Voorbeeld bewering: PPI toevoegen aan NSAID reduceert risico op GIT-perforatie, -ulceratie, -obstructie of -bloeding (PUOB) met 50%
 - Uitgangsrisko: 0,2%/jaar op PUOB
 - Uitgangsrisko: 7%/jaar op PUOB
 - Number needed to treat (NNT) of number needed to harm (NNH)
 - Wat is de number needed to treat in casus 1? En in casus 2?

VARIATIE: UITGANGSRISICO



- $NNT = 100 / \text{absolute risicoverschil (\%)} = 100/ARR$
- Casus 1: 0,2 % (zonder PPI) versus 0,1% (met PPI)
 - $NNT = 100 / (0,2 - 0,1) = 100/0,1 = 1000$
- Casus 2: 7% (zonder PPI) versus 3,5% (met PPI)
 - $NNT = 100 / (7,0 - 3,5) = 100 / 3,5 = 29$

VARIATIE: HETEROGENITEIT

- Kader:
 - RCT
 - 2 Armen: placebo en verum
 - Eindpunt: verschil in bijv. frequentie ziekenhuisopnames in 12 maanden na inclusie
 - Hypothese: verum geeft minder opnames dan placebo.
 - Uitgangspunt: enige variabele van invloed op eindpunt is behandelarm
 - Maar dat uitgangspunt moet getoetst worden



VARIATIE: HETEROGENITEIT



- Zijn er andere variabelen die eindpunt beïnvloeden?
- Zijn deze variabelen onafhankelijk van elkaar?
- Methoden: uni- en multivariate regressieanalyse
 - Resultante: Hazard ratio of Odds ratio met 95%CI

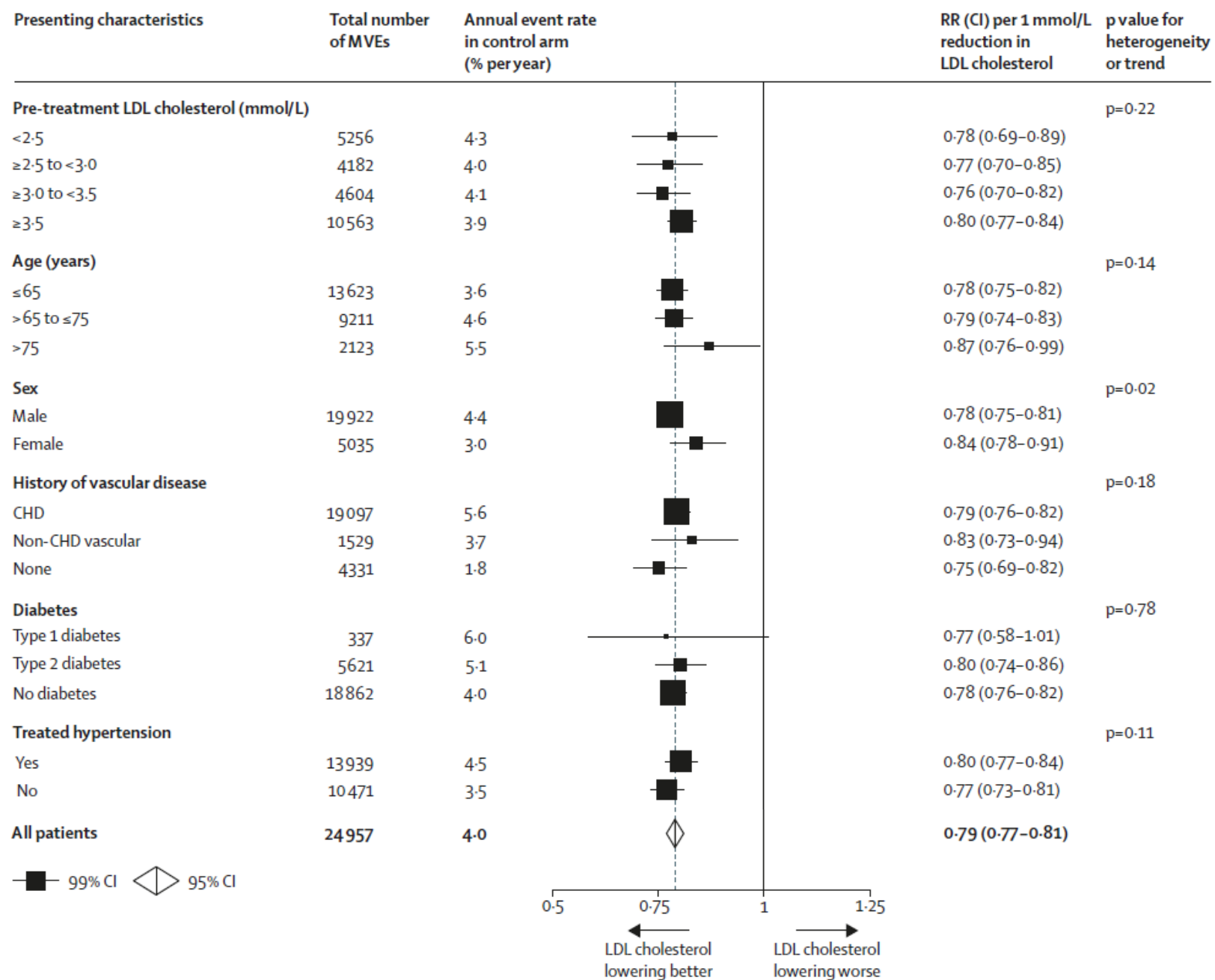


Figure 1: Similar proportional reductions in risks of major vascular events per mmol/L LDL cholesterol reduction in randomised trials of statin therapy among people with different presenting characteristics

REKENEN AAN RISICO: FRAMINGHAM HEART RISK

$$\lambda(t|X_i) = \lambda_0(t)\exp(\beta_1 X_{i1} + \dots + \beta_p X_{ip}) = \lambda_0(t)\exp(X_i \cdot \beta)$$

Cox Proportional Hazards Regression Coefficients for Direct Estimation of Risk of First AF Event			
Variable	β	SE	P
Age	0.15052	0.05767	0.009
Age ²	-0.00038	0.00041	0.35
Male sex	1.99406	0.39326	0.0001
Body mass index	0.01930	0.01111	0.08
Systolic blood pressure	0.00615	0.00225	0.006
Treatment for hypertension	0.42410	0.10104	0.0001
PR interval	0.07065	0.01697	0.0001
Significant murmur	3.79586	1.33532	0.005
Prevalent heart failure	9.42833	2.26981	0.0001
Male sex* age ²	-0.00028	0.00008	0.0004
Age* significant murmur	-0.04238	0.01904	0.03
Age* prevalent heart failure	-0.12307	0.03345	0.0002

WAAROM DIT MOEILIJKE VERHAAL?

- **Algemene doel: als je de precieze invloed van alle determinanten op een uitkomst (gewenst of ongewenst; effectiviteit of bijwerking) kent, dan kun je de kans op de betreffende uitkomst voorspellen.**
- **Kennen we alle determinanten bij farmacotherapie?**
- **Kunnen we de determinanten die we kennen beïnvloeden?**
- **Kunnen we, o.b.v. voorgaande, de kans op een uitkomst voorspellen?**

OPZET EN DOEL VAN DIT ONDERDEEL

- Focus op (slechts) twee variabelen
- Farmacogenetica
- Geslacht-specifieke invloeden op farmacotherapie

DOELSTELLING FARMACOGENETICA (PGX)

- Na deze presentatie
 - Ken je de belangrijkste termen die nodig zijn om PGx te begrijpen
 - Weet je waarom PGx van een aantal farmacokinetische varianten toepasbaar zijn in de dagelijkse praktijk
 - Ken je de voorwaarden die nodig zijn voor toepassing van PGx in de dagelijkse praktijk

OM ER EVEN IN TE KOMEN (1 VAN 3)

1. Welk percentage van uw patiënten is drager van een genotype dat van invloed kan zijn op uw keuze voor een geneesmiddel of dosering ('actionable genotype')?
 - A. $< 40 \%$
 - B. 40-70 %
 - C. $> 70 \%$

OM ER EVEN IN TE KOMEN (2 VAN 3)

2. Stelling: PGx is nu en in de toekomst alleen van belang om achteraf te kunnen verklaren wat we niet goed kunnen begrijpen.
- A. Eens
 - B. Oneens

OM ER EVEN IN TE KOMEN (3 VAN 3)

3. Stelling: het vinden van een genetisch polymorfisme is per definitie een zeldzaamheid en mist dus relevantie voor de integrale patiëntenzorg.

A. Eens

B. Oneens

RELEVANT?

Lancet 2006; 368: 704

Case Report

Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Gaedigk, Steven J Leeder

Genotype analysis was done for cytochrome P450 2D6 (*CYP2D6*), the enzyme catalysing the O-demethylation of codeine to morphine.² The mother was heterozygous for a *CYP2D6**2A allele with *CYP2D6**2×2 gene duplication, classified as an ultra-rapid metaboliser.

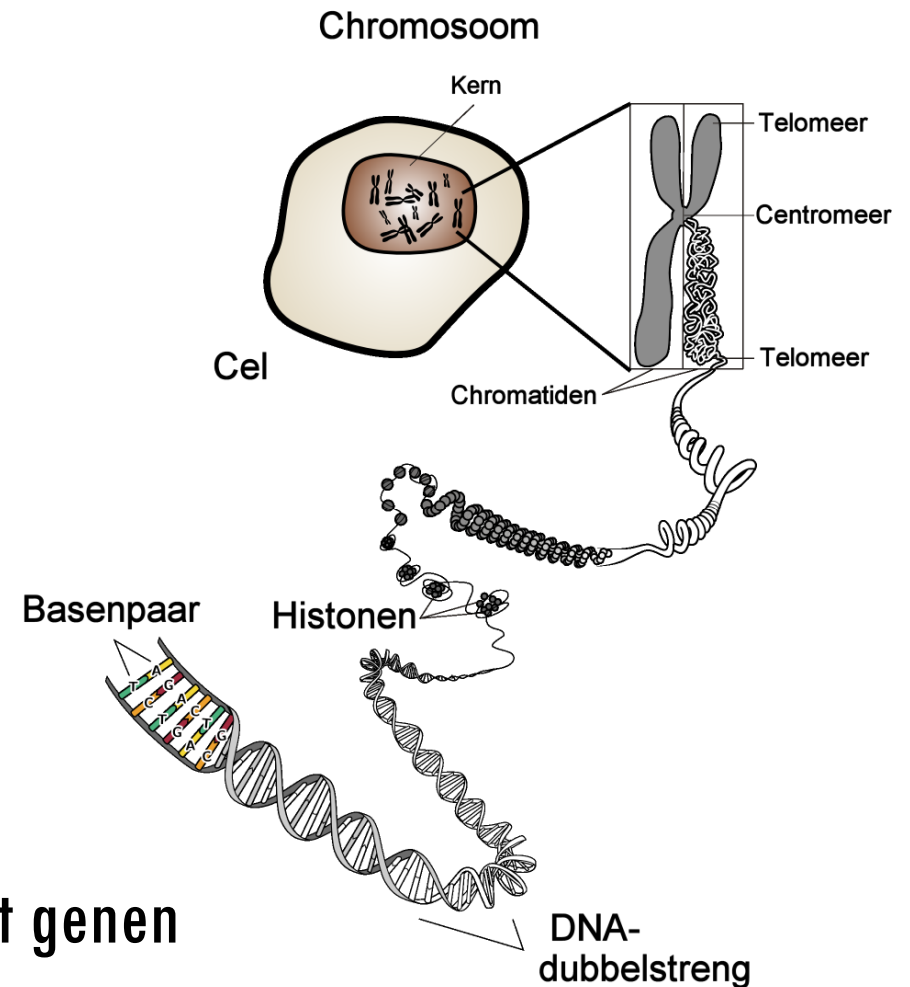
The clinical and laboratory picture is consistent with opioid toxicity leading to neonatal death.

OPZET

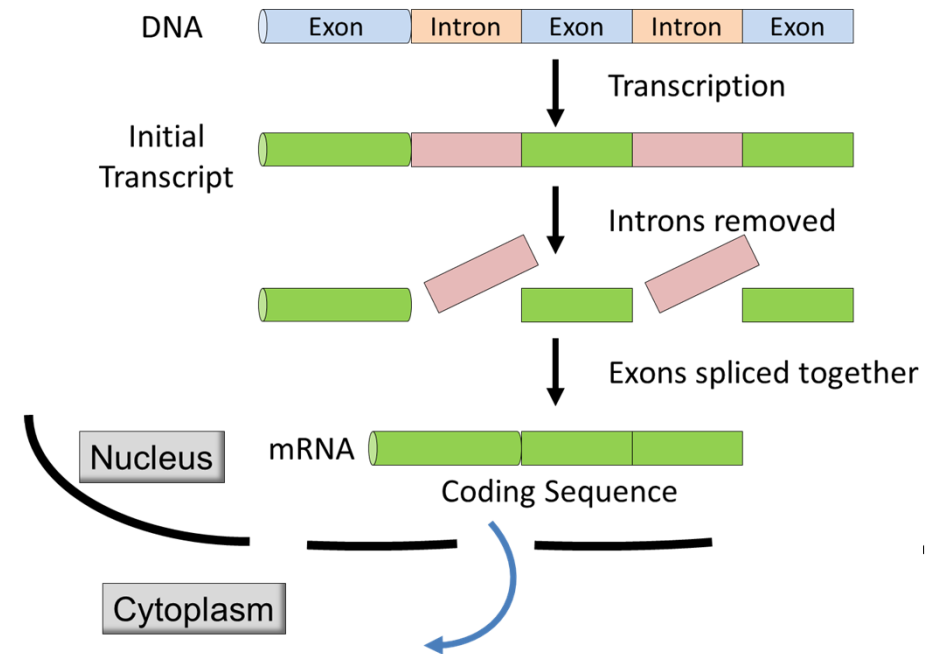
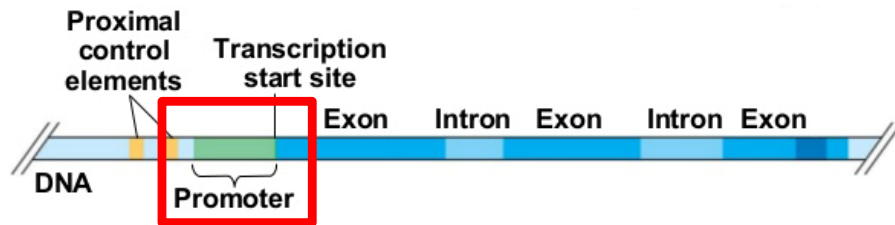
- Hoe zit het ook alweer?
 - Terminologie en kaderstelling
 - PK versus PD
- Voorbeelden en interactie
- Het PGx advies

GENOOM & GEN

- **Humaan genoom**
 - 23 chromosomenparen
 - $3,2 \times 10^9$ nucleotiden
- Chromosomenparen zijn opgebouwd uit genen
- Genen coderen voor een erfelijke eigenschap
 - Slechts 5% nucleotiden valt binnen een gen
- Allel: variant van een gen die definieert voor een eigenschap (bijv. oogkleur)



GEN



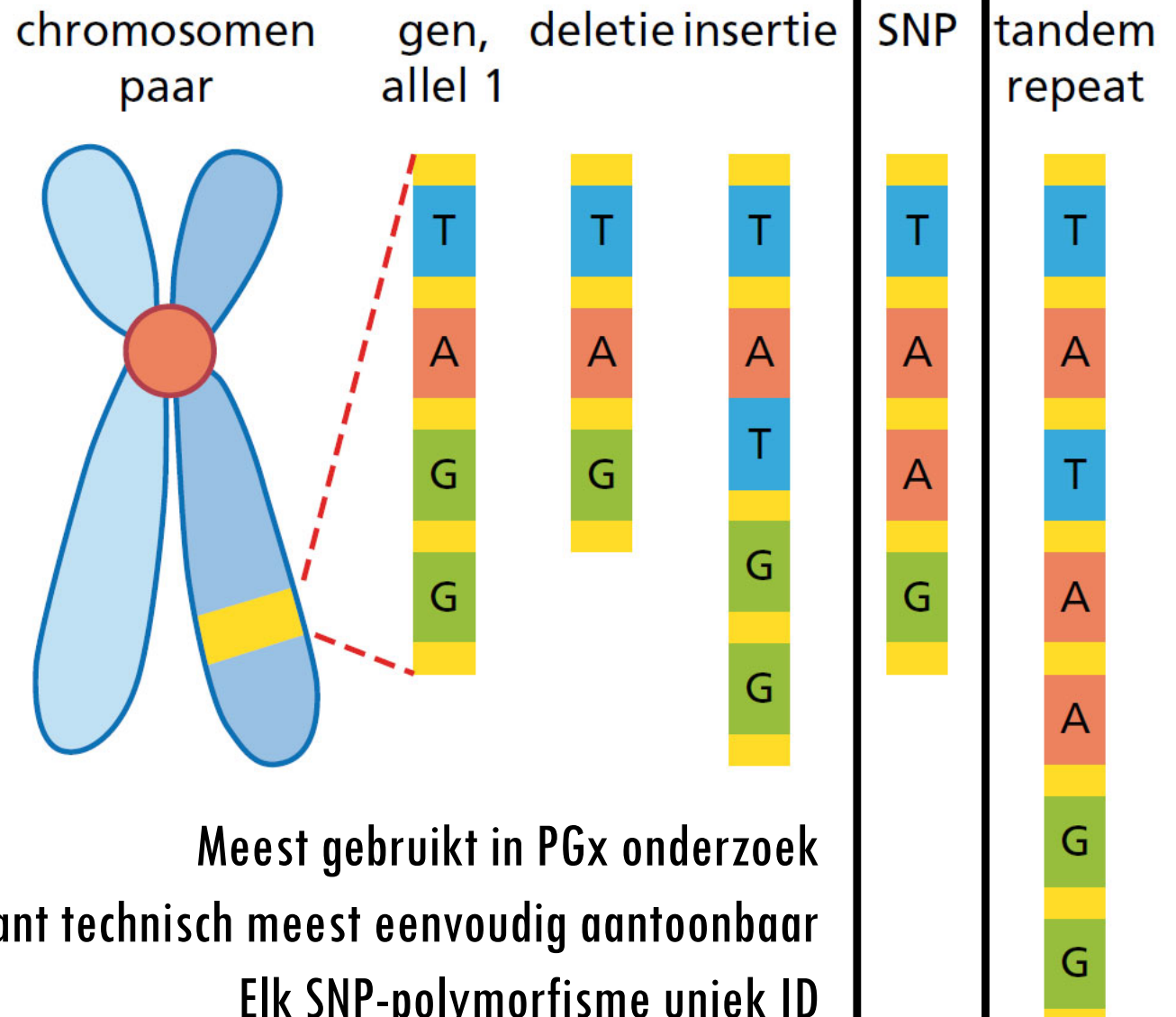
- Gen
 - Codeert voor specifiek eiwit (plm. 20.000 in humaan genoom)
 - Aflezing gen: transcriptie, met vorming RNA
 - RNA wordt vertaald in aminozuurvolgorde (translatie)
 - Intron: deel van het gen dat niet wordt afgelezen
 - Exon: deel van het gen dat wel wordt afgelezen

GENETISCHE VARIATIE

- Andere nucleotidevolgorde in DNA
 - $<1\%$ van populatie: mutatie
 - $>1\%$ van populatie: polymorfisme



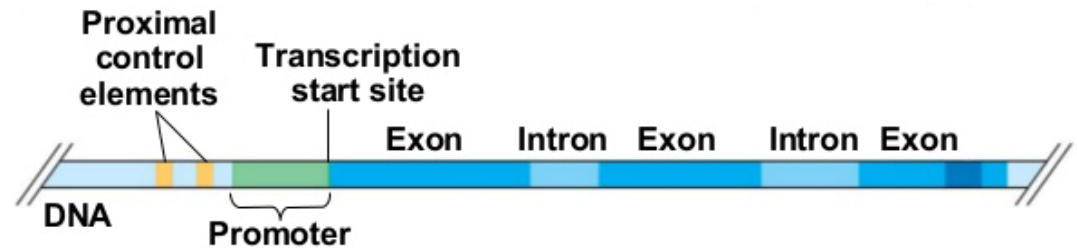
GENETISCHE VARIATIE



Ten Brink, et al. PsyFar 2012;3:32-7.

Meest gebruikt in PGx onderzoek
Want technisch meest eenvoudig aantoonbaar
Elk SNP-polymorfisme uniek ID
Unieke combinaties van SNPs noemen we een haplotype

GENETISCHE VARIATIE



- Gevolgen van polymorfismen
 - In intron: geen gevolg, want niet coderend deel van gen
 - In exon: invloed op gevormde eiwit
 - In promoter: invloed op mate van transcriptie; hoeveelheid gevormd eiwit
 - Synonymous SNPs: geen invloed op aminozuurvolgorde, zelfde eiwit
 - Non-synonymous SNPs: invloed op aminozuurvolgorde, ander eiwit

GENETISCHE VARIATIE



- Genotype
 - Erfelijke informatie over eigenschap
 - Ligt op 2 allellen: één van vader en één van moeder; samen erfelijke eigenschap
 - Wild type: meest voorkomende allel
 - Variant of mutant: afwijking van wildtype

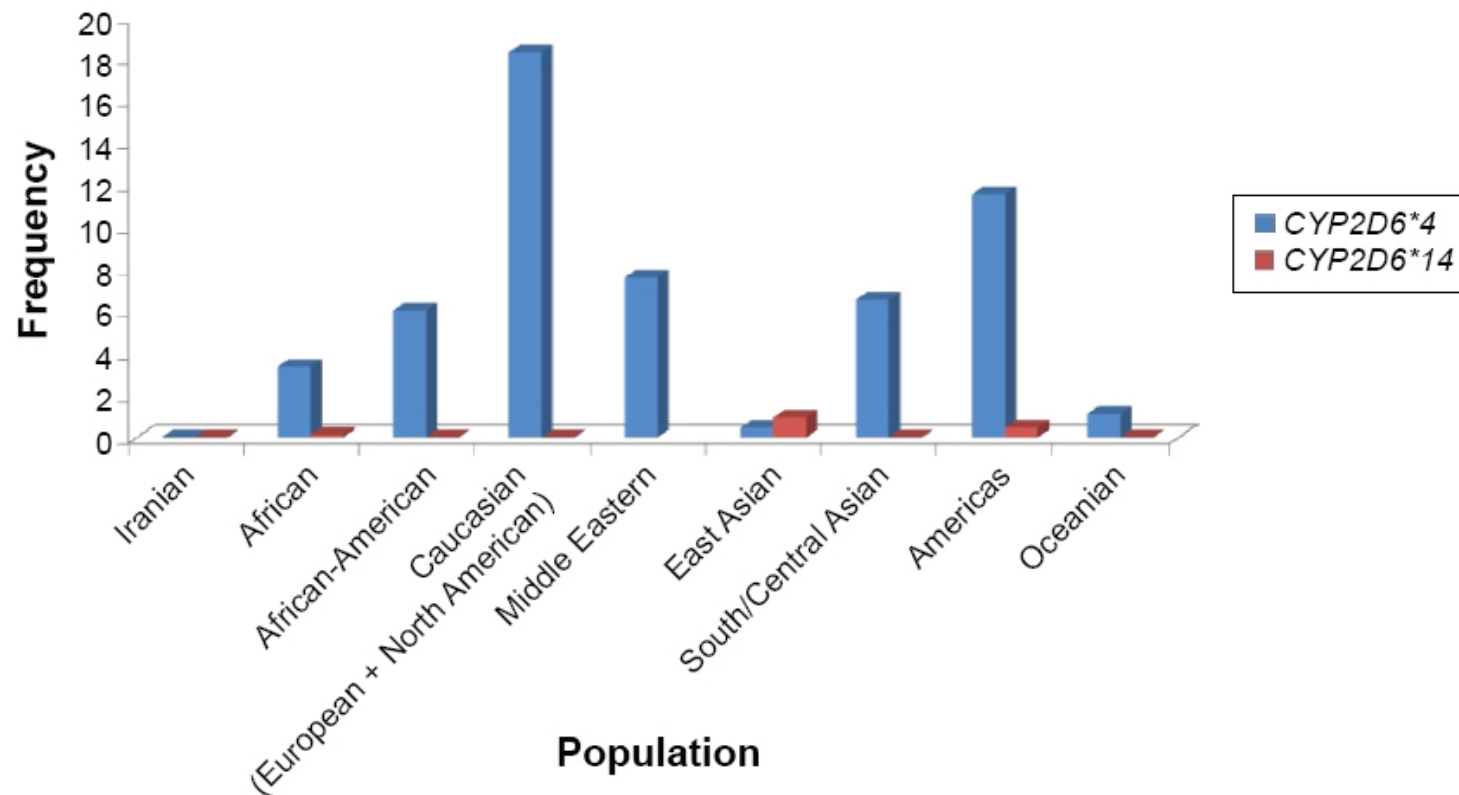
GENETISCHE VARIATIE

- Voorbeeld: hypothetisch gen ALPHA
- Wildtype (WT) is allel A; frequentie 80%
- Variant is allel B; frequentie 20%

- WT genotype: AA; frequentie 64% ($0,8 \times 0,8$)
- Heterozygoot genotype: AB; frequentie 32% ($0,8 \times 0,2 \times 2$)
- Homozygoot variant: BB; frequentie 4% ($0,2 \times 0,2$)

ETNICITEIT

- Frequentie variante allelen kan variëren per etnische groep



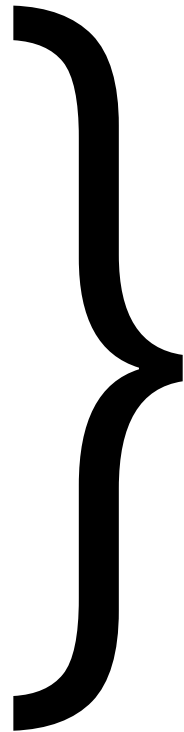
Crews KR, et al. Clin Pharmacol Ther 2012;91:321-6.

FARMACOGENETICA

- De invloed van het genetisch profiel op de werking van farmaca
- Farmacokinetiek (PK)
 - Wat doet het lichaam met het geneesmiddel?
- Farmacodynamiek (PD)
 - Wat doet het geneesmiddel met het lichaam?

PK: ADME

- Absorptie
- Distributie
- Metabolisme
- Eliminatie

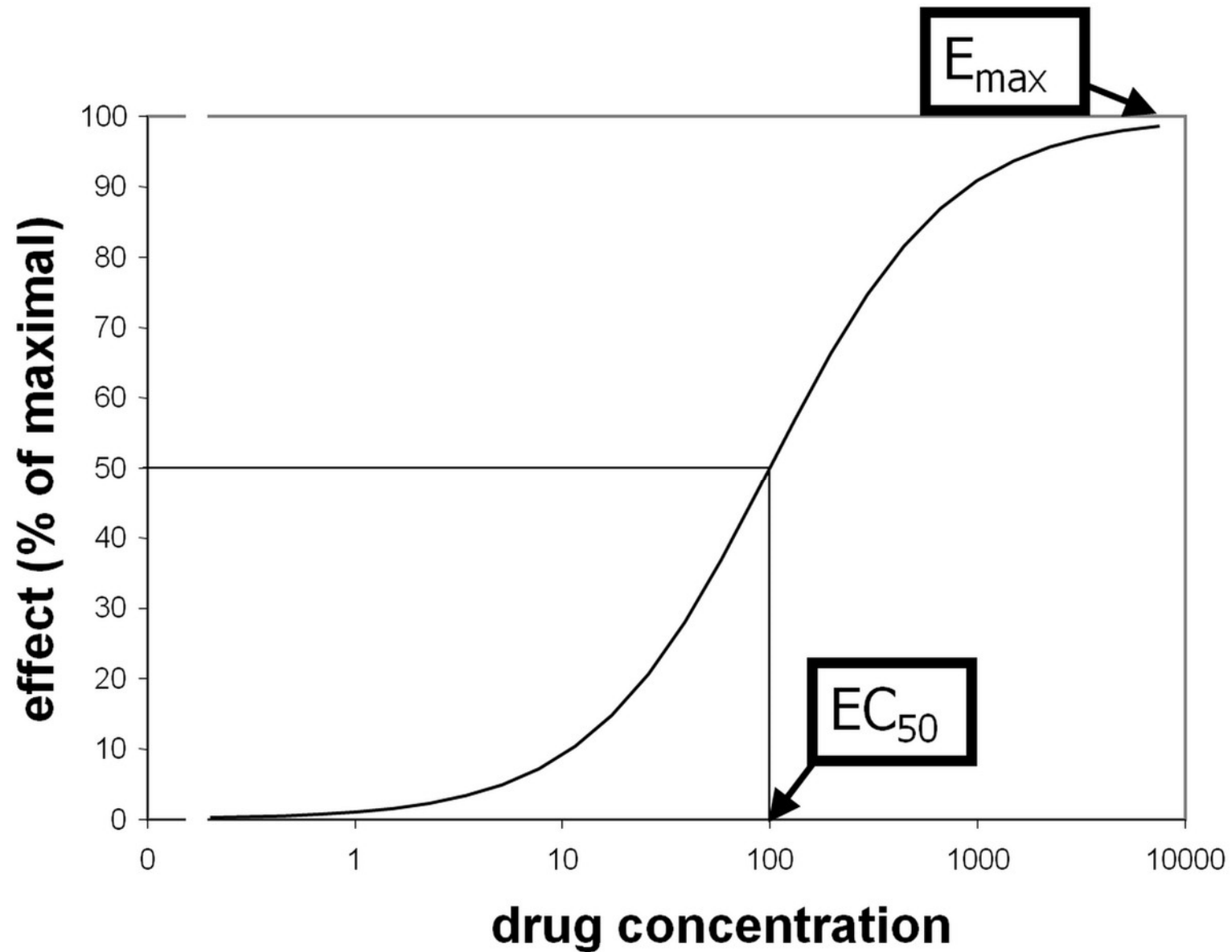


Soms eiwit-
gemedieerde processen

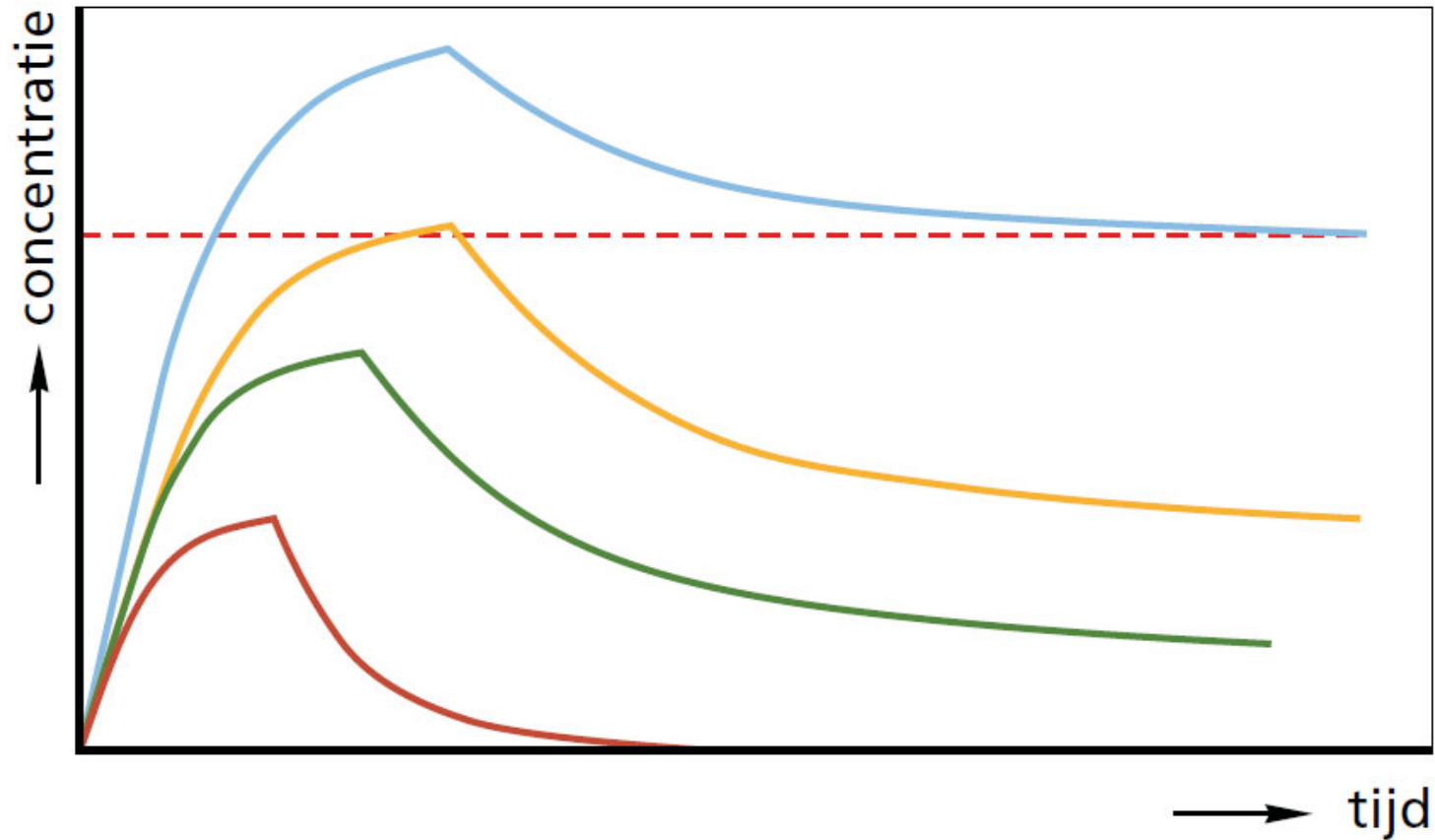


Afwijking ADME i.g.v.
polymorfisme mogelijk

EN ALS ADME WIJZIGT...



PK EN FENOTYPE

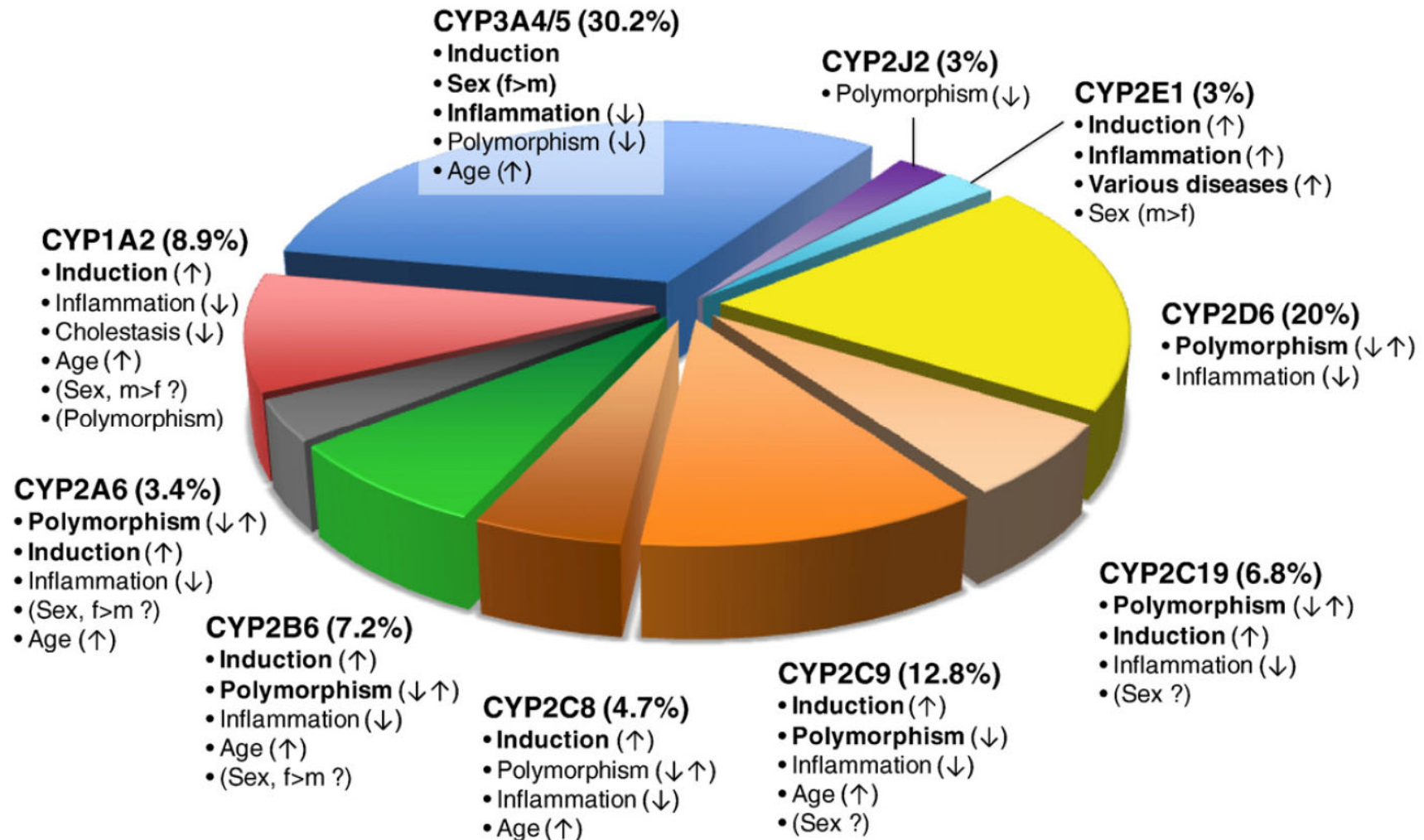


- poor metaboliser
- extensive metaboliser
- intermediate metaboliser
- ultrarapid metaboliser

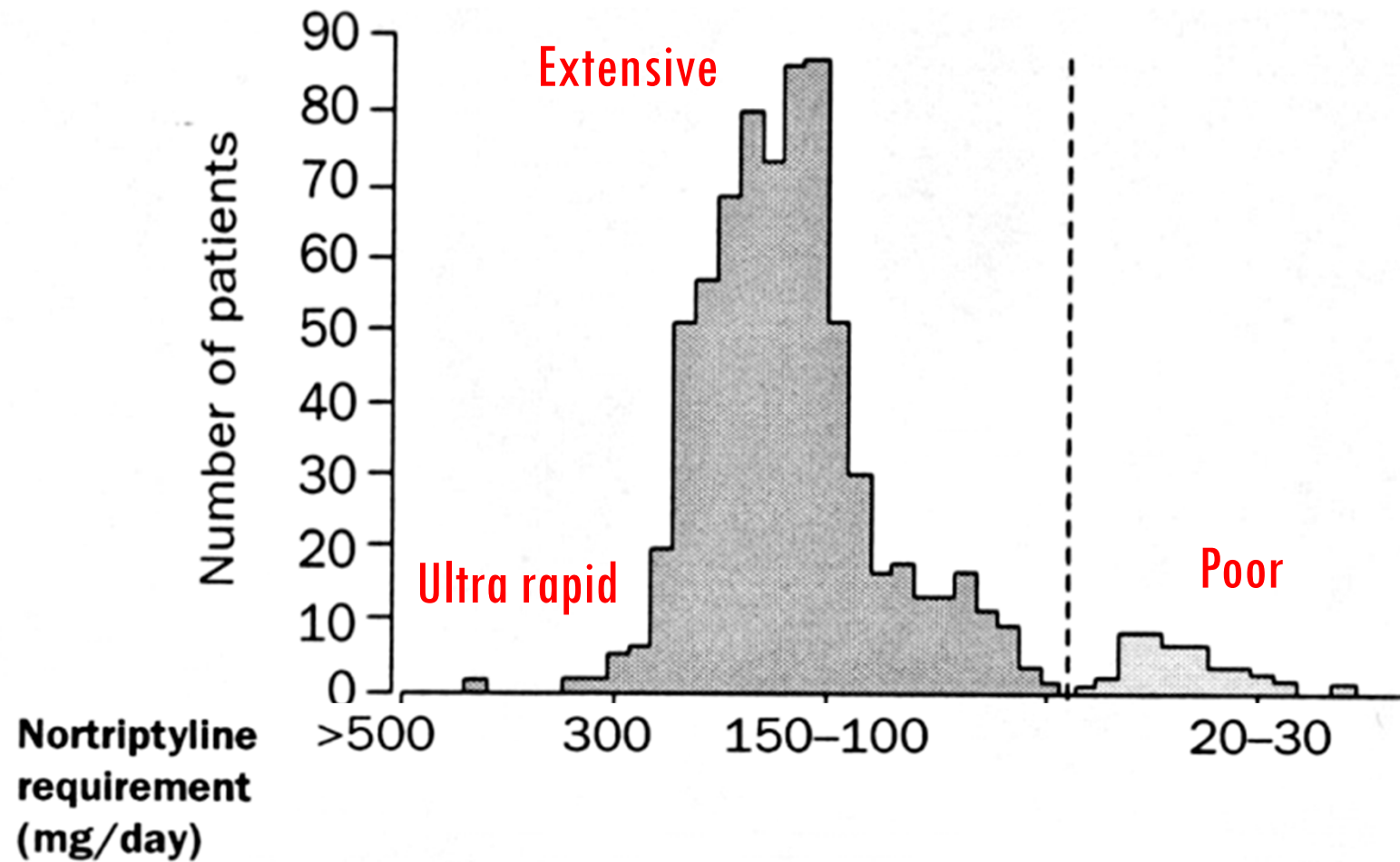
POLYMORFISME VAN CYTOCHROOM ENZYMEN

- Cytochroom P450: voornamelijk hepatisch, maar ook GIT
- Codering o.b.v. cijfer, letter, cijfer; bijv. CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6
- Variabele functies bij geneesmiddelmetabolisme

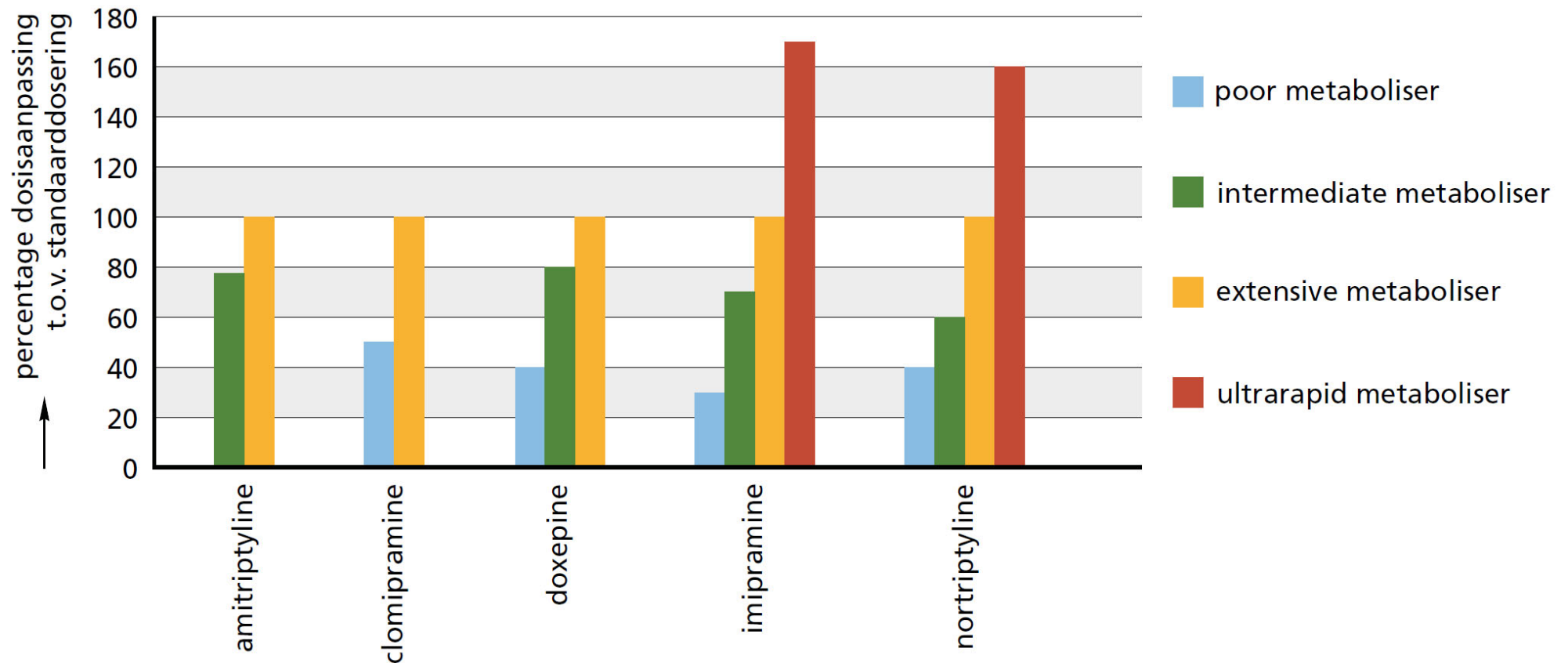
POLYMORFISME VAN CYTOCHROOM ENZYMEN



PK, FENOTYPE EN DOSIS: NORTRIPTYLINE EN CYP2D6



NEDERLAND: CYP2D6 DOSEERADVIEZEN PSYCHOFARMACA



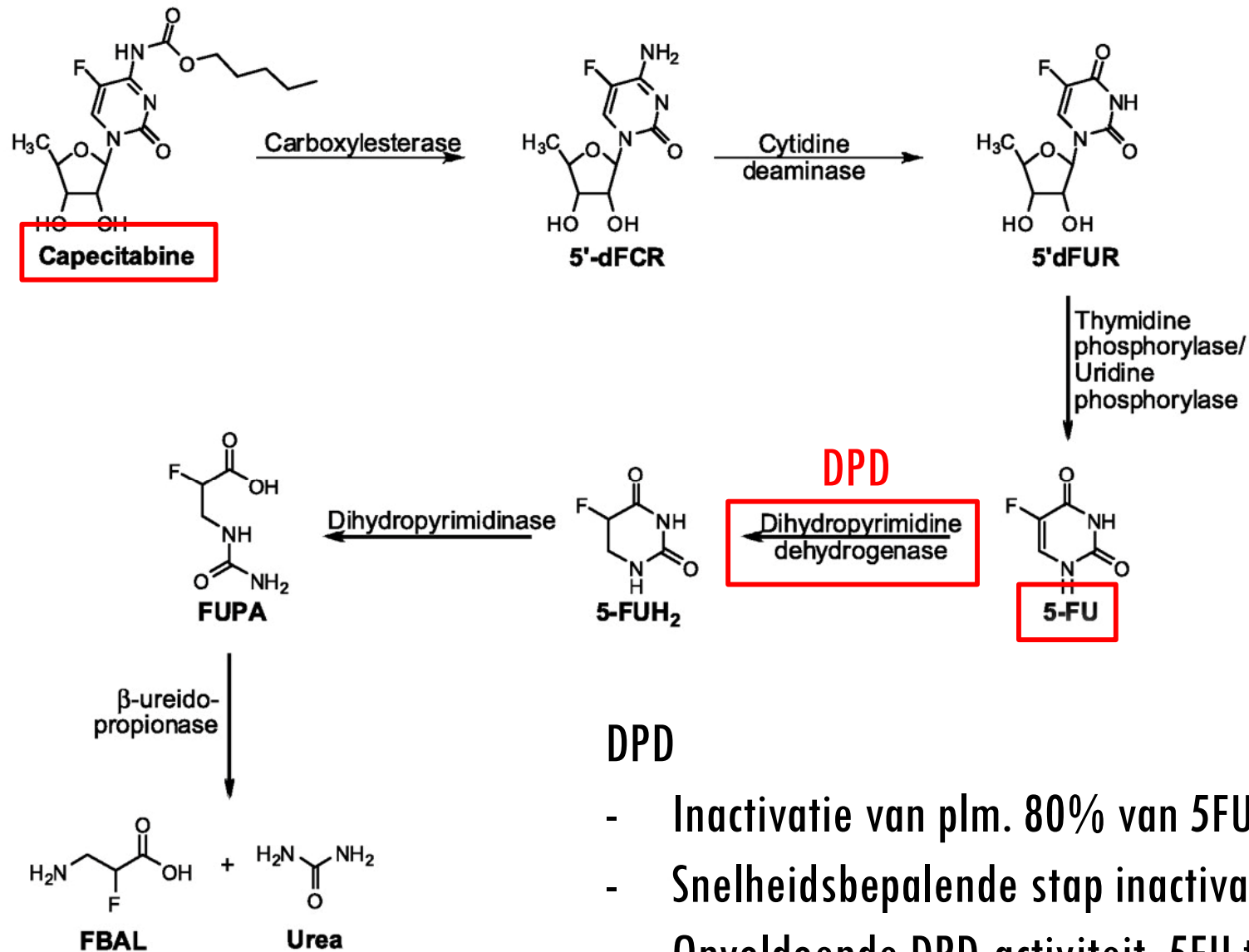
FREQUENTIE CYP2D6 FENOTYPES

TABLE 2. Variations of CYP2D6 and CYP2C19 Phenotypes According to Race (approximated frequencies, %)^{24–28}

Phenotypes	Caucasians	East Asians	African Americans	North Africa and Middle East	Mexican Americans ^b
CYP2D6 PM	5–10	1	1–2 ^a	2	3
UM	1–10 ^c	0–2	2	10–29	1
Other	80–94	>90 ^d	96–97 ^e	69–88	96

- Tot 20% van Kaukasiërs heeft variant CYP2D6 fenotype
- Bij plm. 20% medicatie is CYP2D6-metabolisme een relevante route
 - Psychofarmaca: smalle therapeutische breedte
- Relevantie onomstreden

PK & PGX: DPD ALS VOORBEELD

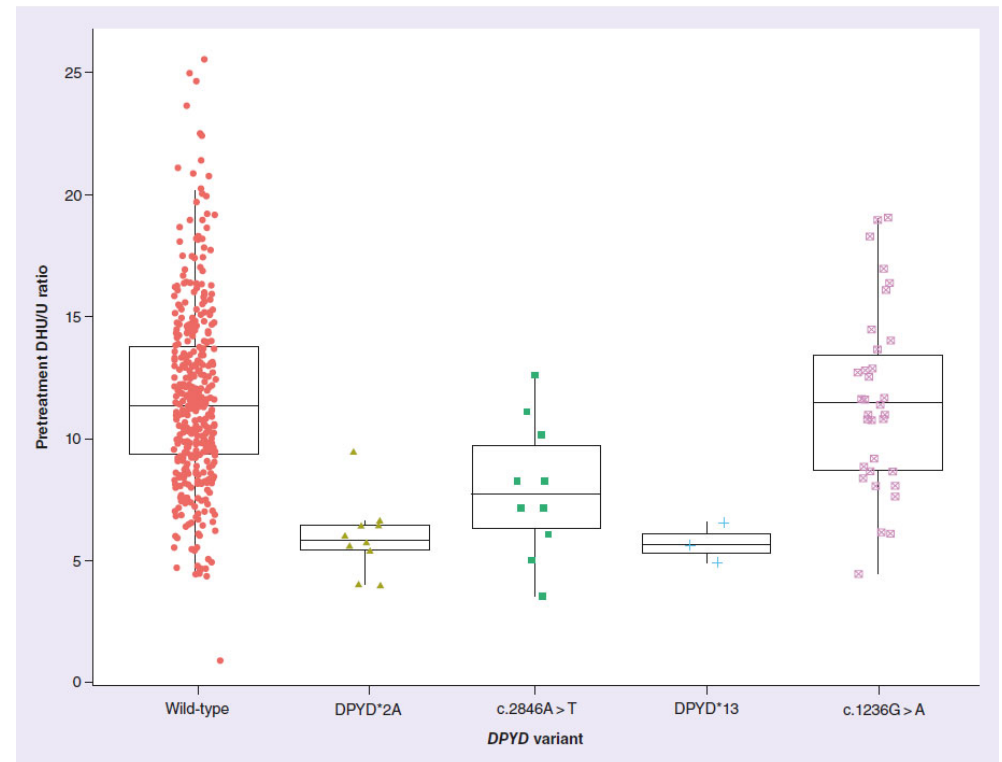


DPD

- Inactivatie van plm. 80% van 5FU dosis
- Snelheidsbepalende stap inactivatie 5FU
- Onvoldoende DPD-activiteit: 5FU toxiciteit

PK & PGX: DPD ALS VOORBEELD

- Marker voor DPD-activiteit
 - Omzetting endogeen uracil (U) in dihydrouracil (DHU)
 - Ratio DHU/U
 - Hoge DPD activiteit: hoge ratio
 - Lagere DPD-activiteit: lage ratio



PK & PGX: DPD ALS VOORBEELD

Table 1. Values for activity assigned to alleles of *DPYD*.

Activity value	Alleles	Ref.
0	<i>DPYD</i> *2A (rs3918290)	[4,8,10,11,19,27,29–46]
	<i>DPYD</i> *13 (rs55886062)	[4,19,30,32,33,46,49,50]
0.5	c.2846A>T (rs67376798)	[4,13,24,33,36,41,42,44,47]
	c.1236G>A/ HapB3 (rs56038477)	[14,15,42,44,46,47,49,50,56]
1	<i>DPYD</i> *1 (wild-type)	

These values for both alleles of a patient are summed, leading to an individual gene activity score.

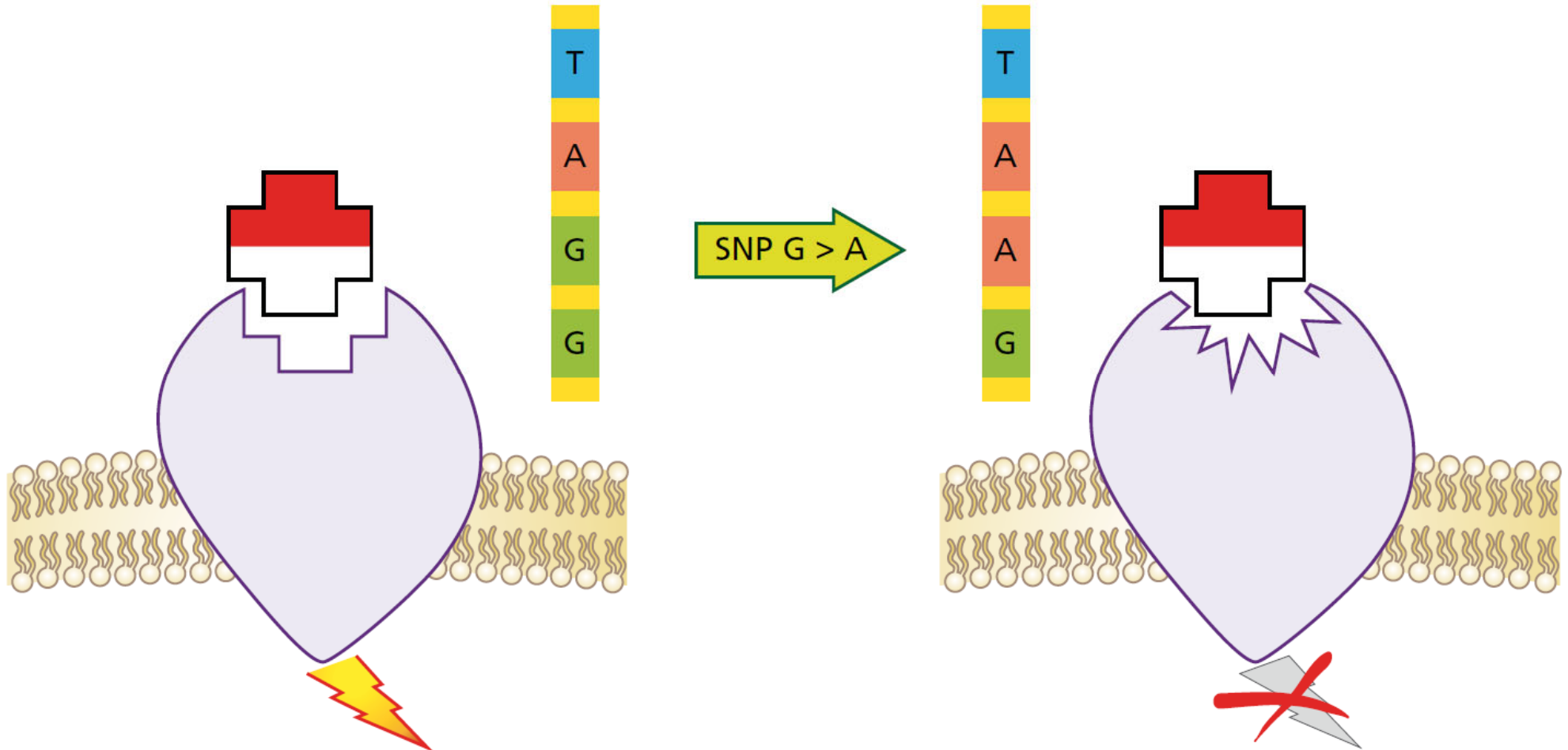
Table 2. Initial dose recommendation for *DPYD* gene activity score.

Gene activity score	% of standard dose
0	Alternative drug
0.5	25
1	50
1.5	75
2	100

PK EN FENOTYPE: STERKE PUNTEN

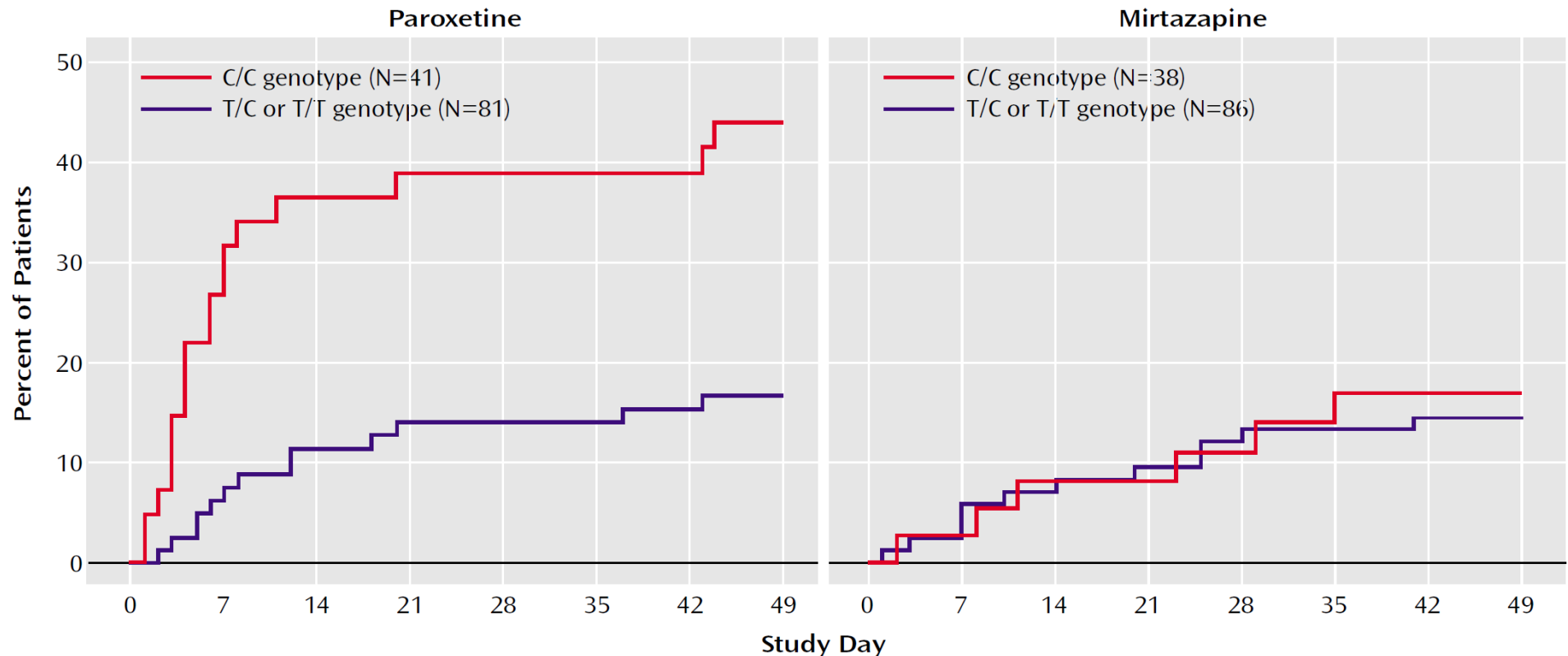
- PK is vrij eenvoudig
- Fenotype is bekend, bijv.
 - plasmaconcentratie
 - ratio van twee plasmaconcentraties
- Plasmaconcentratie is makkelijk te meten
- Cave! Relatie $[\text{geneesmiddel}]_{\text{bloed}}$ moet enige relatie hebben met farmacologisch effect

PD EN FENOTYPE



DE COMPLEXITEIT VAN PD VS. PGX: EEN VOORBEELD

FIGURE 1. Treatment Discontinuation Among 246 Older Depressed Patients Randomly Assigned to 8 Weeks of Double-Blind Treatment With Paroxetine or Mirtazapine, by **HTR2A** Genotype for the 102 T/C Single Nucleotide Polymorphism



DE COMPLEXITEIT VAN PD VS. PGX: EEN VOORBEELD

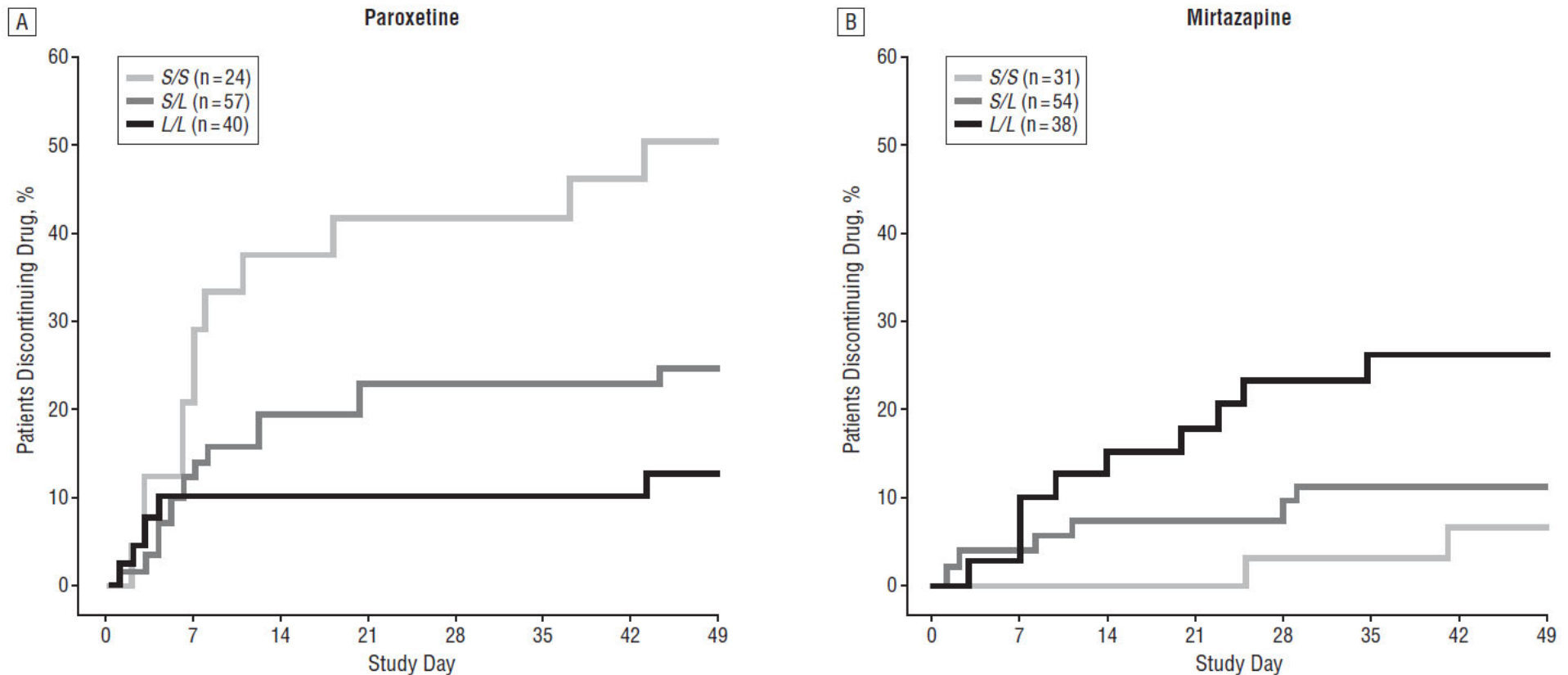
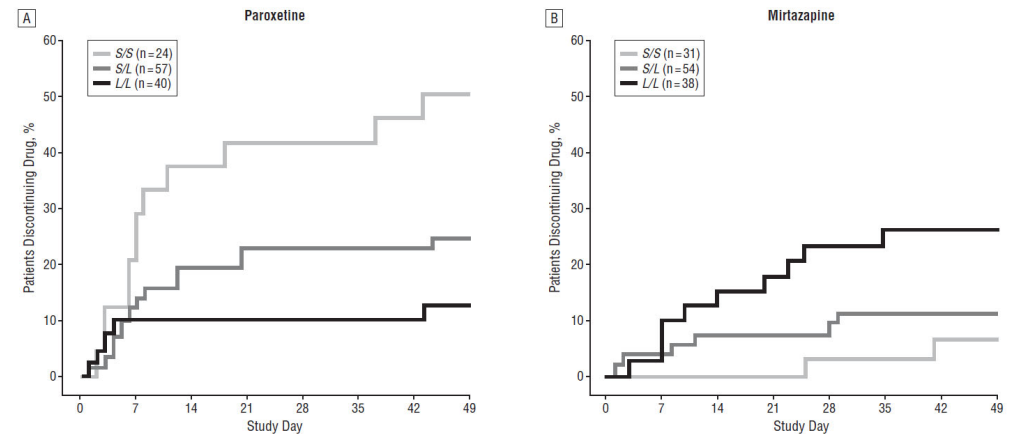
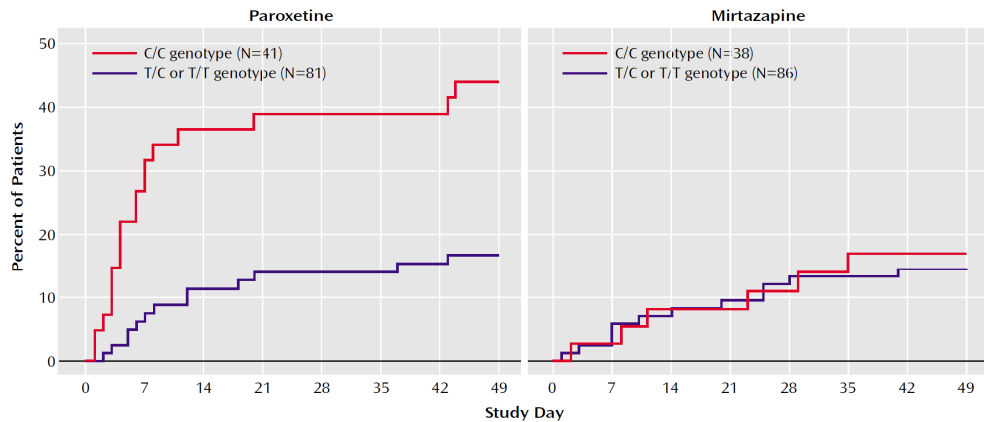


Figure 2. Survival curves showing discontinuations due to adverse events for paroxetine hydrochloride (A) and mirtazapine (B), stratified by 5HTTLPR genotype.

DE COMPLEXITEIT VAN PD VS. PGX: EEN VOORBEELD

FIGURE 1. Treatment Discontinuation Among 246 Older Depressed Patients Randomly Assigned to 8 Weeks of Double-Blind Treatment With Paroxetine or Mirtazapine, by *HTR2A* Genotype for the 102 T/C Single Nucleotide Polymorphism



- Wat te doen met een genotype 5HT2A C/C (mirtazapine voorkeur) én 5HTPLLR L/L (paroxetine voorkeur)?
- Complexe besluitvorming o.b.v. ALLE PD-overwegingen

PD X FARMACOGENETICA: CONCLUSIE

**Momenteel nog te complex om
van meerwaarde te zijn**

GEBRUIKEN WE PGX INFO?

Availability of CYP2D6 genotyping results in medical records at general practitioners' practices and community pharmacies

Aims To investigate availability of CYP2D6 genotyping results in general practitioner (GP) and/or community pharmacy records and the influence thereof on psychotropic CYP2D6 substrate dosing.

Genotyping results were available at GPs for 3.1% and at pharmacies for 5.9%.

GEBRUIKEN WE PGX INFO?

- Nederland koploper
- Inbedding PGx informatie in EPD en EVS
- Maar EPD/EVS dient gevoed te worden met bekende PGX-informatie

HOE HOORT EEN PGX ADVIES ER UIT TE ZIEN?

- Welke allelen zijn bepaald?
- Welke polymorfismen zijn vastgesteld?
 - !! Let op: bij niet vaststellen van een variant of mutatie, wordt wild type afgegeven !!
 - Zijn alle relevante varianten of mutaties bepaald?
 - Zie voorbeeld: azathioprine en TPMT-polymorfisme
- Welk fenotype volgt daaruit?

OM ZELF NA TE LEZEN...

- <https://www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do>



EEN VOORBEELD: AZATHIOPRINE

Dosing Guidelines

These dosing guidelines take into consideration patient genotype and have been published by the [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium](#) **CPIC**, the [Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy - Pharmacogenetics Working Group](#) **DPWG** (manually curated by PharmGKB), the [Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety](#) **CPNDS** or other professional society **PRO** (manually curated by PharmGKB).

Filter: No Filter ▾

Drug	Guidelines	Updated
abacavir	CPIC Annotation of CPIC Guideline for abacavir and HLA-B	09/30/2014
	DPWG Annotation of DPWG Guideline for abacavir and HLA-B	08/10/2011
acenocoumarol	DPWG Annotation of DPWG Guideline for acenocoumarol and CYP2C9	08/10/2011
	DPWG Annotation of DPWG Guideline for acenocoumarol and VKORC1	08/10/2011
allopurinol	CPIC Annotation of CPIC Guideline for allopurinol and HLA-B	06/12/2015
	PRO Annotation of PRO Guideline for allopurinol and HLA-B	10/01/2012
amitriptyline	CPIC Annotation of CPIC Guideline for amitriptyline and CYP2C19,CYP2D6	03/15/2017
	DPWG Annotation of DPWG Guideline for amitriptyline and CYP2D6	08/10/2011
aripiprazole	DPWG Annotation of DPWG Guideline for aripiprazole and CYP2D6	08/10/2011
atazanavir	CPIC Annotation of CPIC Guideline for atazanavir and UGT1A1	03/15/2017
atomoxetine	DPWG Annotation of DPWG Guideline for atomoxetine and CYP2D6	08/10/2011
azathioprine	CPIC Annotation of CPIC Guideline for azathioprine and TPMT	03/15/2017
	DPWG Annotation of DPWG Guideline for azathioprine and TPMT	08/10/2011
capecitabine	CPIC Annotation of CPIC Guideline for capecitabine and DPYD	03/15/2017
	DPWG Annotation of DPWG Guideline for capecitabine and DPYD	08/10/2011

EEN VOORBEELD: AZATHIOPRINE

Table 1: Recommended dosing of azathioprine by TPMT phenotype

Adapted from Tables 1 and 2 of the 2011 guideline manuscript.

Phenotype (Genotype)	Examples of diplotypes	Implications for azathioprine pharmacologic measures	Dosing recommendations for azathioprine	Classification of recommendations
Homozygous wild-type or normal, high activity (two functional *1 alleles)	*1/*1	Lower concentrations of TGN metabolites, higher methylTIMP, this is the "normal" pattern	Start with normal starting dose (e.g., 2-3 mg/kg/d) and adjust doses of azathioprine based on disease-specific guidelines. Allow 2 weeks to reach steady state after each dose adjustment.	Strong
Heterozygote or intermediate activity (one functional allele - *1, plus one nonfunctional allele - *2, *3A, *3B, *3C, or *4)	*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4	Moderate to high concentrations of TGN metabolites; low concentrations of methylTIMP	If disease treatment normally starts at the "full dose", consider starting at 30-70% of target dose (e.g., 1-1.5 mg/kg/d), and titrate based on tolerance. Allow 2-4 weeks to reach steady state after each dose adjustment.	Strong
Homozygous variant, mutant, low, or deficient activity (two nonfunctional alleles - *2, *3A, *3B, *3C, or *4)	*3A/*3A, *2/*3A, *3C/*3A, *3C/*4, *3C/*2, *3A/*4	Extremely high concentrations of TGN metabolites; fatal toxicity possible without dose decrease; no methylTIMP metabolites	Consider alternative agents. If using azathioprine start with drastically reduced doses (reduce daily dose by 10-fold and dose thrice weekly instead of daily) and adjust doses of azathioprine based on degree of myelosuppression and disease-specific guidelines. Allow 4-6 weeks to reach steady state after each dose adjustment. Azathioprine is the likely cause of myelosuppression.	Strong

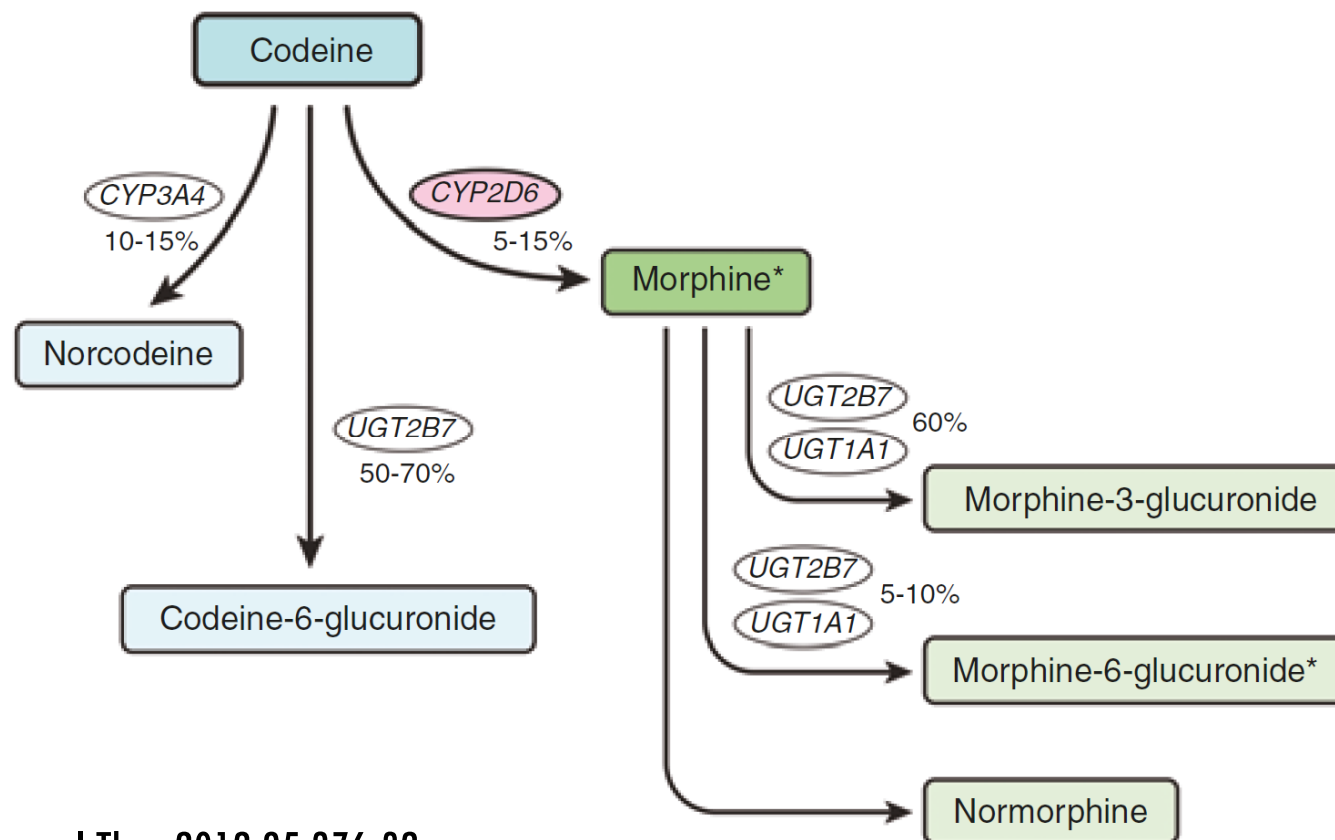
TPMT = thiopurine methyltransferase

THE CASUS WAARMEE WE BEGONNEN...

Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Gaedigk, Steven J Leeder

The clinical and laboratory picture is consistent with opioid toxicity leading to neonatal death.



Crews KR, et al. Clin Pharmacol Ther 2012;95:376-82.

WAT KUNNEN WE MET PGX?

- Nu: achteraf een verklaring geven voor een onverwacht beloop
 - ADR
 - Onvoldoende effectiviteit bij ‘normale’ dosering
 - Enkele SmPc's verplichten PGx voor start behandeling al
 - Abacavir
- Toekomst
 - Pro-actief/pre-emptief inzetten om personen ‘at risk’ te herkennen
 - ‘At risk’ = veranderd risico =
relatie tot effectmaat = *‘number needed tot genotype’*

BARRIÈRES VOOR HET TOEKOMSTPERSPECTIEF

- PGx wordt nog gezien als ‘genetic exceptionalism’
 - Toch: 95% van populatie heeft een ‘actionable polymorphism’¹
- Evidence is slechts beschikbaar over individuele gen-geneesmiddelparen
- Een geaccepteerd panel van PGx-bepalingen ontbreekt
- Kosten (?)

¹ Van Driest, S.L. et al. Clin Pharmacol Ther 2014;95:423-31.

PGX IN DE (NAASTE) TOEKOMST

[Home](#) | [NPFO](#) | [Contact](#) | [Inloggen](#)

Pharmaceutisch WEEKBLAD

[Bekijk het nieuwste nummer](#) >



[NIEUWS](#) | [ACHTERGROND](#) | [VASTE RUBRIEKEN](#) | [ARCHIEF](#) | [VACATURES](#)

Alle re

Vergoeding

DNA-pa

'Genotyper

PW Magazine 9, ja

Iedereen zi
leverenzym
apotheker
kiezen."

Volgens Van S
Universiteit, i
geneesmidde

informatie kan de standaarddosering worden aangepast
aan de persoonlijke context van de patiënt."

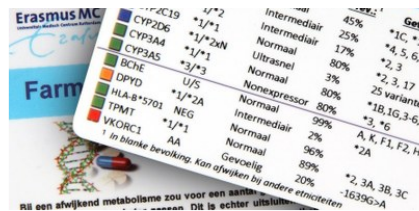
In het Nederlands Expertisecentrum Farmacogenetica van
het Erasmus MC, afdeling Klinische Chemie, kunnen
patiënten een DNA-paspoort laten aanvragen. Op dit
kaartje in creditcardformaat staat de erfelijke informatie
over leverenzymen. De belangrijkste voor
geneesmiddelmetabolisme zijn: CYP2D6, CYP2C19,
CYP2C9 en CYP3A4.

Deze enzymen zetten volgens Van Schaik samen 60% van de geneesmiddelen om, waaronder antidepressiva,
bètablokkers en pijnstillers. "Voor antistolling is ook het VKORC1-gen van belang. Samen met de genoemde CYP's
heb je met deze vijf genen een belangrijke indicatie hoe een patiënt reageert op geneesmiddelen."

Zorgverzekeraars vergoeden, voor zover Van Schaik heeft kunnen nagaan, farmacogenetische testen indien er een
medische aanleiding is. Over de vergoeding van het DNA-paspoort – voorafgaand aan therapie – is hij in gesprek met
drie grote zorgverzekeraars.

De prijs van een DNA-test van het Erasmus MC varieert van € 80 voor één enzym – bijvoorbeeld CYP2C19 en drie
polymorfismen – tot € 190 voor een basispakket van vijftien polymorfismen in CYP2D6. "Wij maken voor patiënten
vanaf vier enzymen een DNA-paspoort; deze beperking geldt nog vanwege logistieke redenen", aldus Van Schaik.

Een paspoort met de genoemde vijf enzymen kost ongeveer € 500.



[Meer...](#) >



mcl
medisch centrum
leeuwarden

 **university of
groningen**

KOSTPRIJS GENENPASPOORT

- Bron: www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/laboratoriumspecialismen/farmacogenetica

Bezocht: 20 juni 2022

Kosten

De kosten voor de meeste bepalingen zijn €82,50 per test. Voor de enzymen waarvoor meer dan 8 varianten worden getest ligt het tarief hoger. Voor de CYP2D6 ligt het tarief rond de €182,50 en voor de CYP2B6, CYP3A4 en BCHE ligt het tarief rond de €122,50 (NZa 070004 en NZa 070007). (NZa-tarieven aug 2021, prijswijzigingen voorbehouden).

Onderstaand een overzicht van de kosten van de verschillende pakketten:

Pakket	Bepalingen	Kosten
DNA Paspoort Basis	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, VKORC1, SLCO1B1	€ 624,50
DNA Paspoort Uitgebreid	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, VKORC1, SLCO1B1	€ 912,00
Psychiatrie Panel/Mental Health	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	€ 542,00
Cardiac Panel	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, VKORC1, SLCO1B1, ABCB1	€ 584,50
Pijn Panel	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, OPRM1, COMT	€ 552,50
Oncologie Panel	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, DPYD	€ 470,00

UPG-X

- Genenpaspoort
- PGx-panel





safety-code
The Medication Safety Code initiative

What is it?

The Medication Safety Code on the left represents a patient-specific genetic profile regarding important pharmacogenes.

How does it work?

After scanning the QR code (e.g. with a smartphone), you are led to a website that displays patient-specific drug dosing recommendations.

www.safety-code.org

U-PGx | Ubiquitous Pharmacogenomics



safety-code
The Medication Safety Code initiative

Name: Jane Doe
Date of birth: 01.02.1934

Gene, status	Critical drug substances (modification recommended!)
CYP2C19 Poor metabolizer	Clopidogrel, Sertraline
CYP2D6 Ultrarapid metabolizer	Amitriptyline, Aripiprazole, Clomipramine, Codeine, Doxepin, Haloperidol, Imipramine, Metoprolol, Nortriptyline, Paroxetine, Propafenone, Risperidone, Tamoxifen, Tramadol, Venlafaxine
TPMT Poor metabolizer	Azathioprine, Mercaptopurine, Thioguanine
Other genes Not actionable	ABCB1, ADRB1, BRCA1, COMT, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, DPYD, G6PD, HMGCR, P2RY12, SULT1A1, UGT1A1, VKORC1

Date printed: 15.03.2016

Card number: 0000001

WAT STAAT ONS TE DOEN?

- Kwantificeren van de collectieve, klinische toepasbaarheid van een panel PGx-markers
- UPG-X initiatief
 - Ubiquitous Pharmacogenomics initiatief
 - www.upgx.eu
 - Europa breed; HORIZON-subsidie 15 MEURO



UPG-X RESULTATEN

A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study



Jesse J Swen, Cathelijne H van der Wouden*, Lianne EN Manson*, Heshu Abdullah-Koolmees, Kathrin Blagec, Tanja Blagus, Stefan Böhringer, Anne Cambon-Thomsen, Erika Cecchin, Ka-Chun Cheung, Vera HM Deneer, Mathilde Dupui, Magnus Ingelman-Sundberg, Siv Jonsson, Candace Joefield-Roka, Katja S Just, Mats O Karlsson, Lidija Konta, Rudolf Koopmann, Marjolein Kriek, Thorsten Lehr, Christina Mitropoulou, Emmanuelle Rial-Sebbag, Victoria Rollinson, Rossana Roncato, Matthias Samwald, Elke Schaeffeler, Maria Skokou, Matthias Schwab, Daniela Steinberger, Julia C Stingl, Roman Tremmel, Richard M Turner, Mandy H van Rhenen, Cristina L Dávila Fajardo, Vita Dolžan, George P Patrinos, Munir Pirmohamed, Gere Sunder-Plassmann, Giuseppe Toffoli, Henk-Jan Guchelaar, on behalf of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium†

Summary

Background The benefit of pharmacogenetic testing before starting drug therapy has been well documented for several single gene–drug combinations. However, the clinical utility of a pre-emptive genotyping strategy using a pharmacogenetic panel has not been rigorously assessed.

Lancet 2023; 401: 347–56

See [Comment](#) page 320

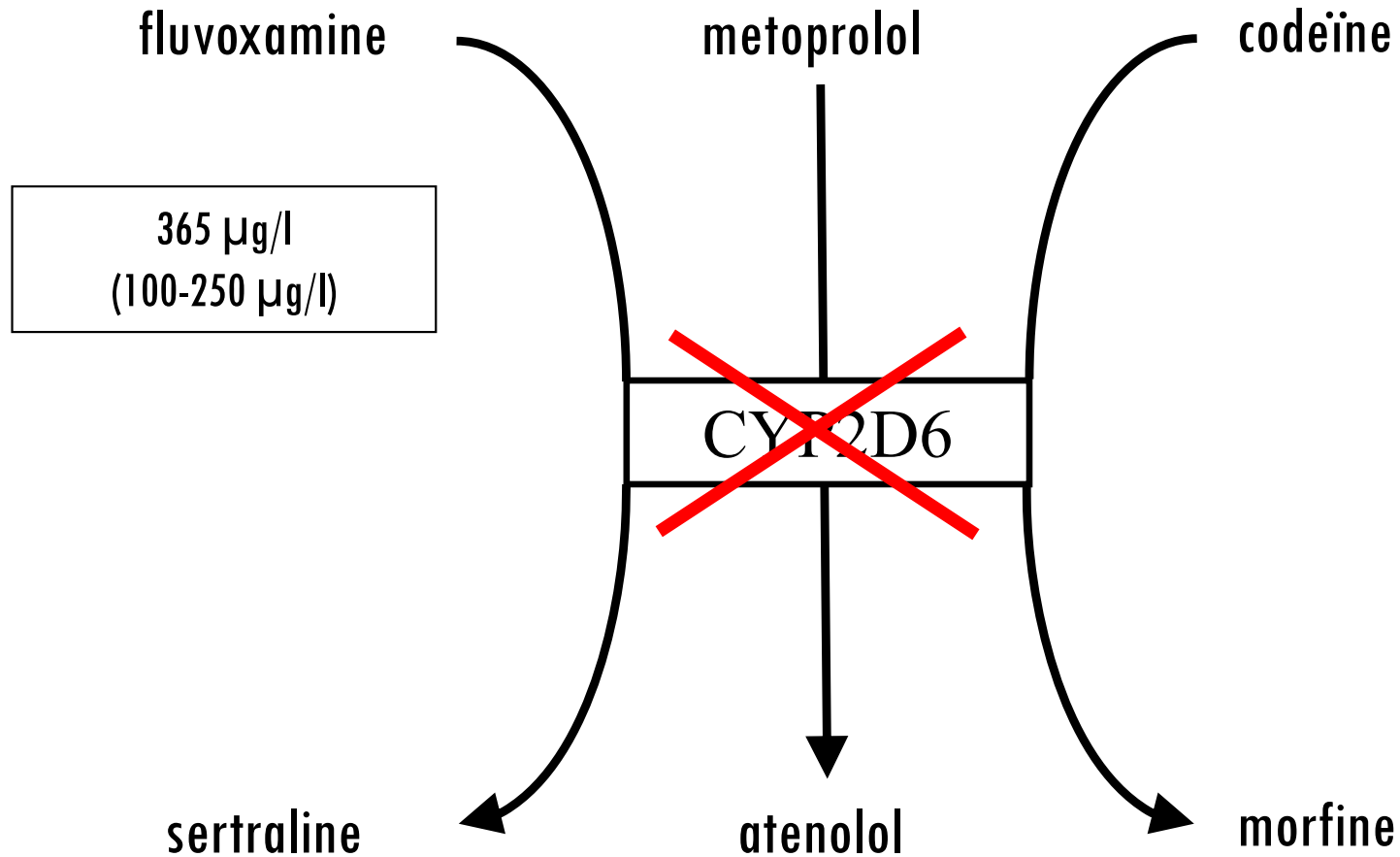
*Contributed equally

Interpretation Genotype-guided treatment using a 12-gene pharmacogenetic panel significantly reduced the incidence of clinically relevant adverse drug reactions and was feasible across diverse European health-care system organisations and settings. Large-scale implementation could help to make drug therapy increasingly safe.

TE MOOI OM WAAR TE ZIJN?

- Vrouw 55 jaar, GGZ intramuraal
- Fluvoxamine: onverwacht sterke sedatie
- Metoprolol: bradycard op 1dd50mg
- Codeïne als pijnstiller i.c.m. paracetamol: weinig effectiviteit boven paracetamol alleen
- Consult: vreemd beeld, denk even mee

TE MOOI OM WAAR TE ZIJN?



DUS (1 VAN 3)

1. Welk percentage van uw patiënten is drager van een genotype dat van invloed kan zijn op uw keuze voor een geneesmiddel of dosering ('actionable genotype')?

A. $< 40 \%$

B. 40-70 %

C. $> 70 \%$

95% van de populatie is drager van een 'actionable genotype'

DUS (2 VAN 3)

2. Stelling: PGx is nu en in de toekomst alleen van belang om achteraf te kunnen verklaren wat we niet goed kunnen begrijpen.

A. Eens

B. Oneens

- Enkele SmPC's vereisen nu al een PGx-test voor start van de behandeling
- Het kwantificeren van de klinische toepasbaarheid van een pre-emptief PGx-panel wordt nu onderzocht in het UPG-X initiatief.

DUS (3 VAN 3)

3. Stelling: het vinden van een genetisch polymorfisme is per definitie een zeldzaamheid en mist dus relevantie voor de integrale patiëntenzorg.

A. Eens

B. Oneens

Een polymorfisme komt per definitie bij $> 1\%$ van de populatie voor

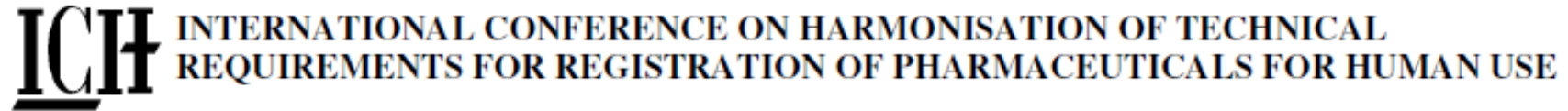
AANBEVOLEN LITERATUUR OF SITES

- Swen et al. Pharmacogenetics: From Bench to Byte -An Update of Guidelines. Clin Pharmacol Ther 2011;89(5): 662-73.
- Ten Brink MH, et al. Van gen naar geneesmiddel. PsyFar 2012;3:32-7.
- Van der Wouden CH. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Clin Pharmacol Ther 2017;101:341-58.
- <https://www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do>
- www.upgx.eu

SEKSE-SPECIFIEKE FARMACOTHERAPIE

De invloed van geslacht op de farmacokinetiek van geneesmiddelen

DE RATIONALE



*November 2004
Revised June 2009*

SEX-RELATED CONSIDERATIONS IN THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS ¹

An underlying principle of drug development is that “patients entering clinical trials should be reasonably representative of the population that will be later treated by the drug”² as subpopulations may respond differently to a given drug treatment.

It is known that some of the factors that influence the effect of a medicine in these populations may be important when considering potential differences in response between men and women. In addition, sex-specific influences can also play a significant role in drug effect.

While ICH has developed specific guidelines that deal with the participation of geriatric and pediatric subjects in the drug development process, this has not been the case for the clinical investigation of medicinal products in women. Direct and indirect references to sex and/or gender do, however, appear throughout a number of ICH guidelines³.

RATIONALE

- Twee aandachtspunten
 - Goede representatie van populatie
 - Geen over- of ondervertegenwoordiging
 - Responsvariatie

It is known that some of the factors that influence the effect of a medicine in these populations may be important when considering potential differences in response between men and women. In addition, sex-specific influences can also play a significant role in drug effect.

RATIONALE

- O.b.v. surveys van FDA, EMA, Japan
- Goede representatie?

In general, women are adequately represented in pivotal trial populations, typically reflecting the approximate extent one would predict from the gender prevalence of the disease or condition in the target population.

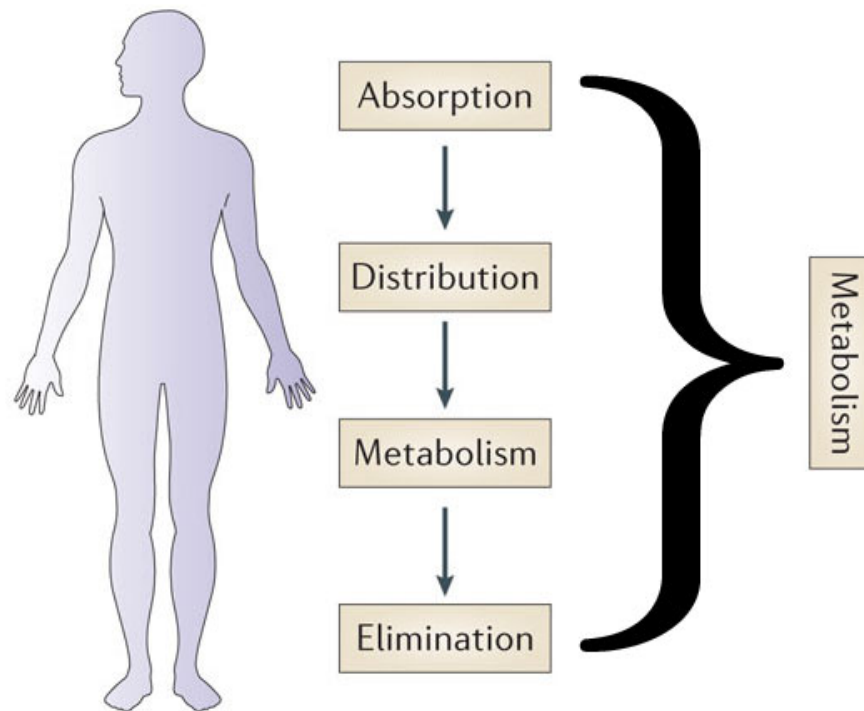
- Responsvariatie onderzocht?

Equally significant are results and experience which suggest that some form of evaluation for sex-related effect is generally conducted and expected, be it subpopulation analyses and/or pharmacokinetic (PK) / pharmacodynamic (PD) studies.⁵

While women appear to be participating in all phases of study development, participation is lower in early (phase 1 – 1 / 2) studies.

GESLACHTSVERSCHILLEN: WELKE DAN?

- Farmacokinetiek



- Farmacodynamiek

PK VERSCHILLEN

- Legio

Table 1. Some difference between men and women.

Differences	Vrouw	Man
Birth and adult weight		+
Infant mortality		+
Height		+
Muscle		+
Fat	+	
Distribution of fat	Peripheral	Visceral
Total water		+
Intracellular water		+
Extracellular water		+
Plasma	+	
Heart frequency	+	
Average organ flow		+
Glomerular filtration rate		+
Gastric pH (acidity)		+
Gastrointestinal mobility		+
Gastric emptying		+
Acetylcholine esterase		+
Catechol-O-methyl transferase		+
CYP2D6		+
CYP3A4	+	
P-glycoprotein		+
QTc interval	+	

Table 1.
Anator

Table 1.
Anator

the females (F), values represent mean $\pm$ SD or SEM.

Small intestine			Large intestine		
um	Jejunum	Ileum	Ascending colon	Transverse colon	Descending colon
.8 ^{(PM),[1],n=100}	643.9 ± 110.8 ^{(PM),[1],n=100,a}	—	23 (15–38) ^{[2],n=100}	40 (20–67) ^{[2],n=100}	25 (8–36) ^{[2],n=100}
.4 ^{(PM),[1],n=100}	573.8 ± 97.1 ^{(PM),[1],n=100,a}	—	23 (11–41) ^{[2],n=104}	48 (19–38) ^{[2],n=104}	23 (11–43) ^{[2],n=104}
.63 ^{[4],n=2}	7.2 ± 0.56 ^{[5],n=22}	—	—	—	7.18 ± 0.08 ^{[6],n=11,b}
0.29 ^{[4],n=5}	7.1 ± 0.68 ^{[5],n=15}	—	—	—	6.51 ± 0.07 ^{[6],n=15,b}
—	—	—	—	—	—
			M	4.0 ± 0.2 ^{[3],n=252}	
			F	2.1 ± 0.2 ^{[3],n=113}	
± 16.2 ^{[1],n=9}	—	—	—	—	—
± 17.8 ^{[7],n=9}	—	—	—	—	—
0.2 ^{[9],n=17,c}	3.7 ± 0.2 ^{[9],n=17,c}	—	—	141.5 ± 21.4 ^{[10],n=13,d}	—
			M	59.8 ± 3.7 min ^{[11],n=15,e}	
			F	92.4 ± 7.5 min ^{[11],n=15,e}	

PK VERSCHILLEN

- Legio

Table 1. Some difference between men and women.

Differences	Vrouw	Man
Birth and adult weight		+
Infant mortality		+
Height		+
Muscle		+
Fat	+	
Distribution of fat	Peripheral	Visceral
Total water		+
Intracellular water		+
Extracellular water		+
Plasma	+	
Heart frequency	+	
Average organ flow		+
Glomerular filtration rate		+
Gastric pH (acidity)		+
Gastrointestinal mobility		+
Gastric emptying		+
Acetylcholine esterase		+
Catechol-O-methyl transferase		+
CYP2D6		+
CYP3A4	+	
P-glycoprotein		+
QTc interval	+	

TABLE 3: Sex differences in hepatic clearance by route of metabolism/elimination.

PHASE I ENZYMES			
Metabolic route	Model substrates	Drugs metabolized by route	Sex-specific activity
CYP1A	Caffeine, nicotine paracetamol (acetaminophen)	Clomipramine, clozapine, olanzapine, paracetamol, tacrine, theophylline	M > F [65]
CYP2C9	Dapsone, (S)-mephenytoin	Ibuprofen, (S)-warfarin, tolbutamide, fluvastatin, glipizide, losartan, irbesartan, piroxicam, tolbutamide, phenytoin, fluvastatin, nelfinavir	M = F [66]
CYP2C19	(S)-Mephenytoin Diazepam	Lansoprazole, omeprazole, hexobarbital, mephobarbital, citalopram, celecoxib, irbesartan, imipramine, piroxicam, propranolol (in part)	M = F [67]
CYP2D6	Dextromethorphan, debrisoquine, sparteine	Codeine, encainide, flecainide, fluoxetine, hydrocodone, metoprolol, paroxetine, mexilitine, phenformin, propranolol, sertraline, timolol, haloperidol, clomipramine, desipramine, imipramine, propafenone, testosterone	M < F [68]
CYP2E1	Chlorzoxazone	—	M > F [69]
CYP3A	Midazolam, dapsone, cortisol, Lidocaine, nifedipine, erythromycin	Alprazolam, alfentanil, astemizole, atorvastatin, carbamazepine, cisapride, clarithromycin, cyclosporin, cyclophosphamide, diazepam, diltiazem, erythromycin, estradiol, fentanyl, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lovastatin, quinidine, nimodipine, nisoldipine, quinidine, ritonavir, verapamil, tacrolimus, simvastatin, vincristine, vinblastine, tamoxifen, tirilazad, troglitazone	F > M [70]
PHASE II ENZYMES			
Metabolic route	Model substrates	Drugs metabolized by route	Sex-specific activity
UDP-glucuronosyl-transferases	Caffeine	Clofibric acid, diflusal, ibuprofen, mycophenolate, mofetil, paracetamol, zidovudine	M = F [68, 71]
Sulfotransferases	Caffeine	—	M > F [72]
N-Acetyl-transferases	Caffeine, dapsone	Catecholamine derivatives, mercaptopurine, isoniazid, hydralazine	M = F [73]
Methyl-transferases	Norepinehrine, epinephrine	Azathioprine, dopamine, levodopa, 6-mercaptopurine, thioguanine, tazathioprine	M > F [74]

WAAR LEIDT DIE KENNIS TOE?

$$\lambda(t|X_i) = \lambda_0(t)\exp(\beta_1 X_{i1} + \dots + \beta_p X_{ip}) = \lambda_0(t)\exp(X_i \cdot \beta)$$

- Parallel aan logistische of lineaire regressie
 - Een veelheid aan variabelen
 - Die samen een model vormen
 - Die we moeten normaliseren o.b.v. lichaamsgewicht/lichaamswater, e.d.
 - Waar we individuele effectgrootte niet van kunnen voorspellen
 - Waar we de onderlinge afhankelijkheden niet van kennen
 - Gericht onderzoek naar sexe verschillen is van belang

KLINISCHE RELEVANTIE: METOPROLOL?

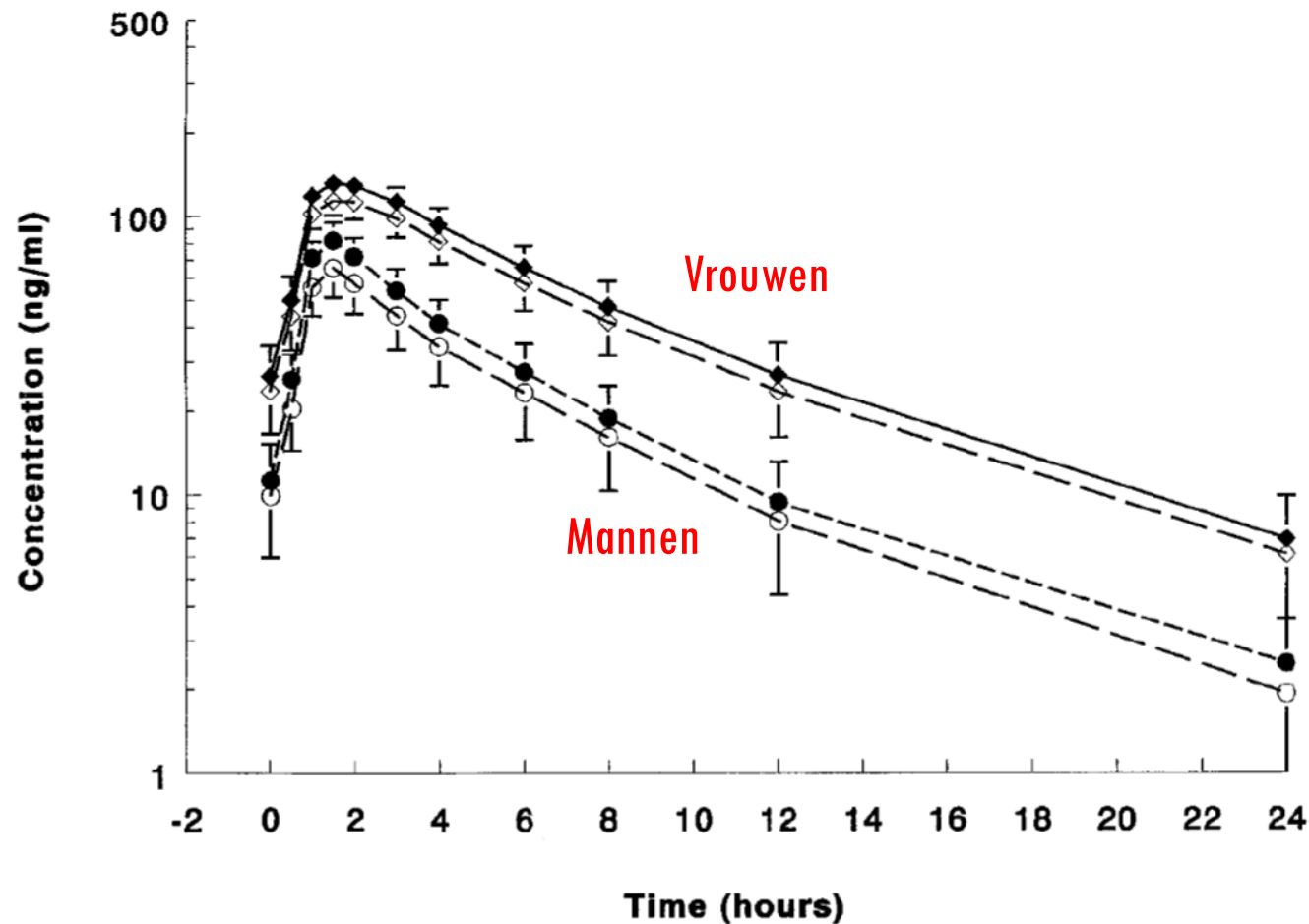


Fig 1. Fitted plasma concentration (mean and SEM) versus time profile for each enantiomer in male (*circles*) and female (*diamonds*) subjects. (*R*)-Metoprolol is represented by the *open symbols*; (*S*)-metoprolol is represented by the *solid symbols*.

KLINISCHE RELEVANTIE: METOPROLOL?

Table I. Metoprolol pharmacokinetics

<i>Parameter</i>	<i>(S)-Enantiomer</i>		<i>(R)-Enantiomer</i>	
	<i>Men</i>	<i>Women</i>	<i>Men</i>	<i>Women</i>
CL/F (L/hr/kg)	2.21 (0.59)	1.16 (0.49) [†]	3.40 (0.70)	1.44 (0.59) [†]
CL _d /F (L/hr/kg)	4.68 (0.61)	2.82 (0.78)	6.94 (0.74)	3.50 (0.87)
V _c /F (L/kg)	2.70 (0.44)	2.57 (0.34)	3.98 (0.52)	3.10 (0.36)
V _p /F (L/kg)	5.49 (0.31)	3.33 (0.38)*	8.09 (0.47)	4.12 (0.49)*
C _{max} (ng/mL)	85.5 (0.42)	146 (0.22)*	67.2 (0.59)	124 (0.28)*
t _{max} (h)	1.30 (0.18)	1.60 (0.39)	1.30 (0.19)	1.60 (0.39)
AUC (μg · h/L)	417 (0.72)	867 (0.45)*	345 (0.89)	747 (0.51)*

- Enorm verschil in biologische beschikbaarheid

KLINISCHE RELEVANTIE: METOPROLOL?

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Selokeen ZOC 25, tabletten met gereguleerde afgifte 23,75 mg

Selokeen ZOC 50, tabletten met gereguleerde afgifte 47,5 mg

Selokeen ZOC 100, tabletten met gereguleerde afgifte 95 mg

Selokeen ZOC 200, tabletten met gereguleerde afgifte 190 mg

Hypertensie

De startdosis is 1 tablet Selokeen ZOC 50, eenmaal daags. Bij onvoldoende resultaat te verhogen tot 1 tablet Selokeen ZOC 100 eenmaal daags, in sommige gevallen eventueel tot 1 tablet Selokeen ZOC 200 eenmaal daags. Indien nodig kunnen andere antihypertensiva toegevoegd worden.

RANITIDINE EN PEG400

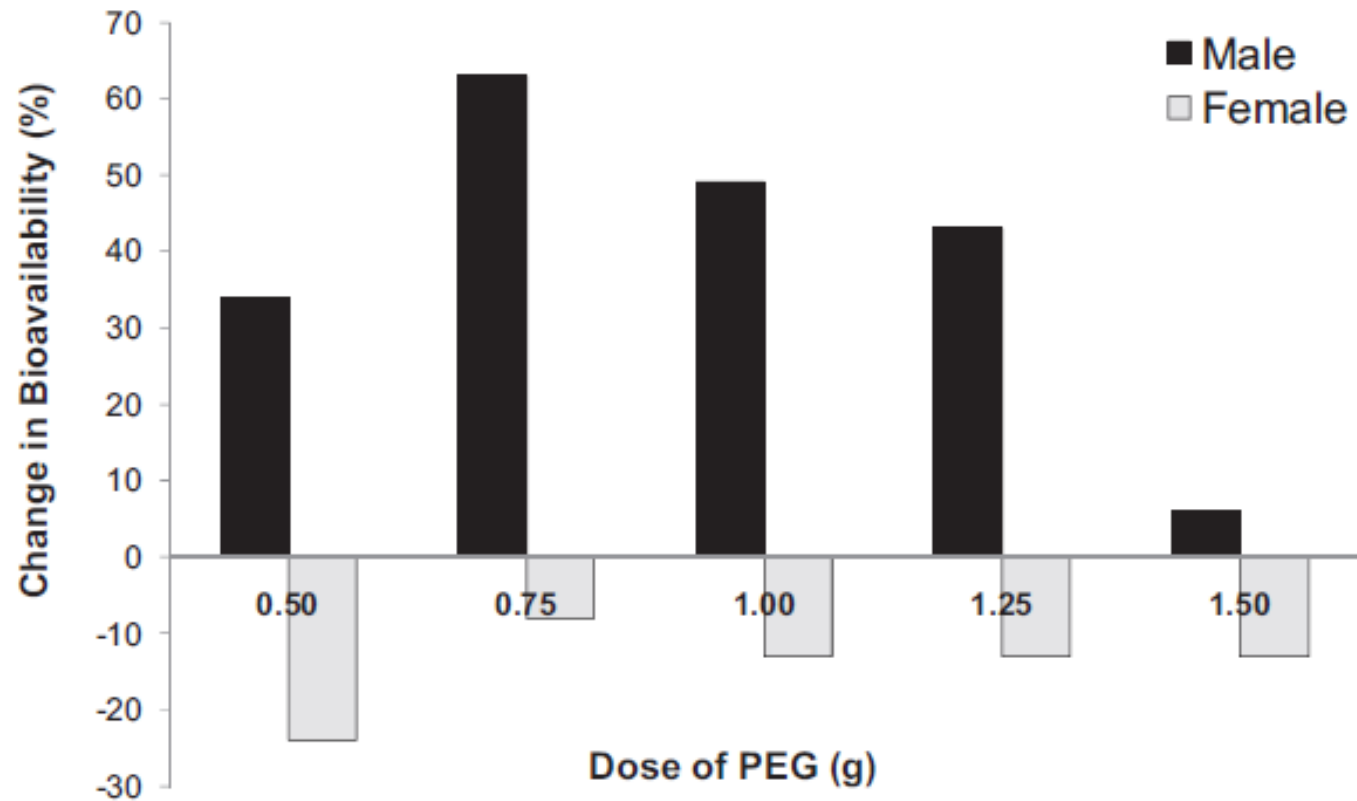


Fig. 3. Change in ranitidine bioavailability in the presence of different doses of polyethylene glycol 400 (PEG 400) in male and female volunteers ($n=6$ each). Figure drawn using data from Ashiru et al. (2008).

CONCLUSIE

Invloed geslacht op farmacokinetiek:

- ADME
 - Veel variabelen verschillen tussen man en vrouw
- Klinische relevantie?
 - Werking vs. bijwerking
 - Dosisaanpassing?

BEDANKT VOOR DE AANDACHT ER ZIJN VAST VRAGEN



university of
groningen

