

Pharmakogenetische Testung in der Behandlung mit Psychopharmaka: was ist die Evidenz?

Univ. Prof. Dr. Dan Rujescu

Leiter der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie



MEDICAL UNIVERSITY
OF VIENNA

Ziele

01

Definition und
Rationale für
Personalisierte
Medizin

02

Angewandte
Pharmakogenetik &
Personalisierte
Medizin

03

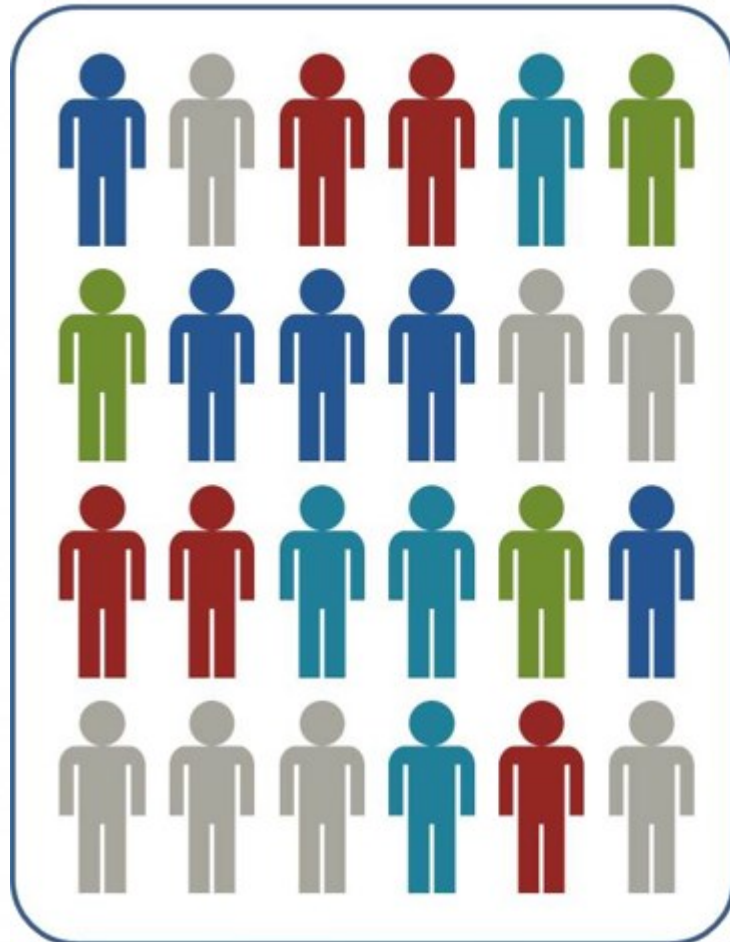
Eigene Erfahrung
und Daten

Die „4Ps“ der modernen (personalisierten) Medizin

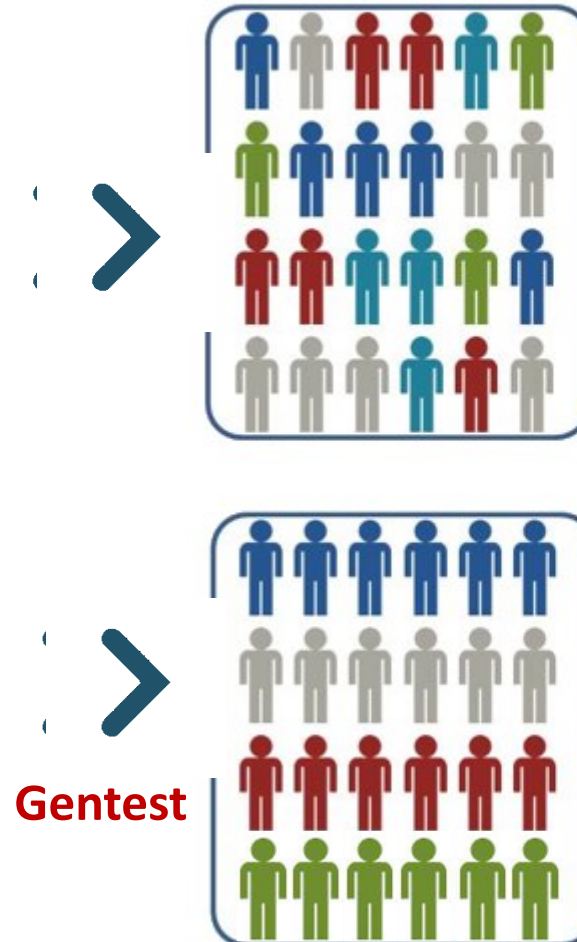
- Postulierung der „4Ps“ der modernen Medizin von *L. Hood (2008)* , Abkehr vom älteren **reaktiven** Modell der Gesundheitsversorgung:
- **Prädiktion:** Früheres Erkennen des Krankheitsrisikos
- **Prävention:** Von der Behandlung von Krankheiten zur Erhaltung der Gesundheit
- **Partizipation:** Vom passiven Empfänger zum aktiven, verantwortungsbewussten Treiber für die eigene Gesundheit
- **Personalisierung:** Jede Behandlung und jeder Eingriff individuell an den Patienten angepasst

Personalisierte Medizin

Patientengruppe



Behandlung



Gentest

Medikament A

50%

Medikament A

92%

Medikament B

93%

Medikament C

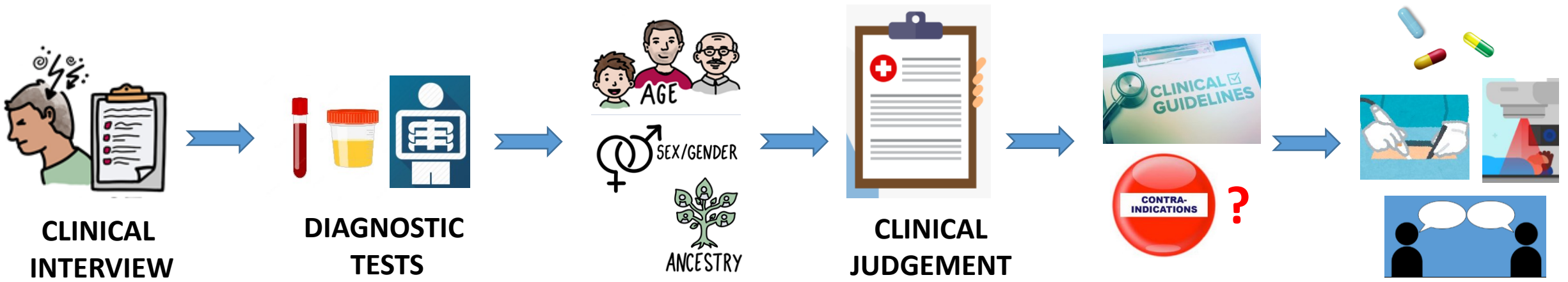
99%

Medikament D

85%

Wirkung

Heutige Behandlung ist „personalisiert“



SUBJECTIVE

OBJECTIVE

ASSESSEMENT

PLAN

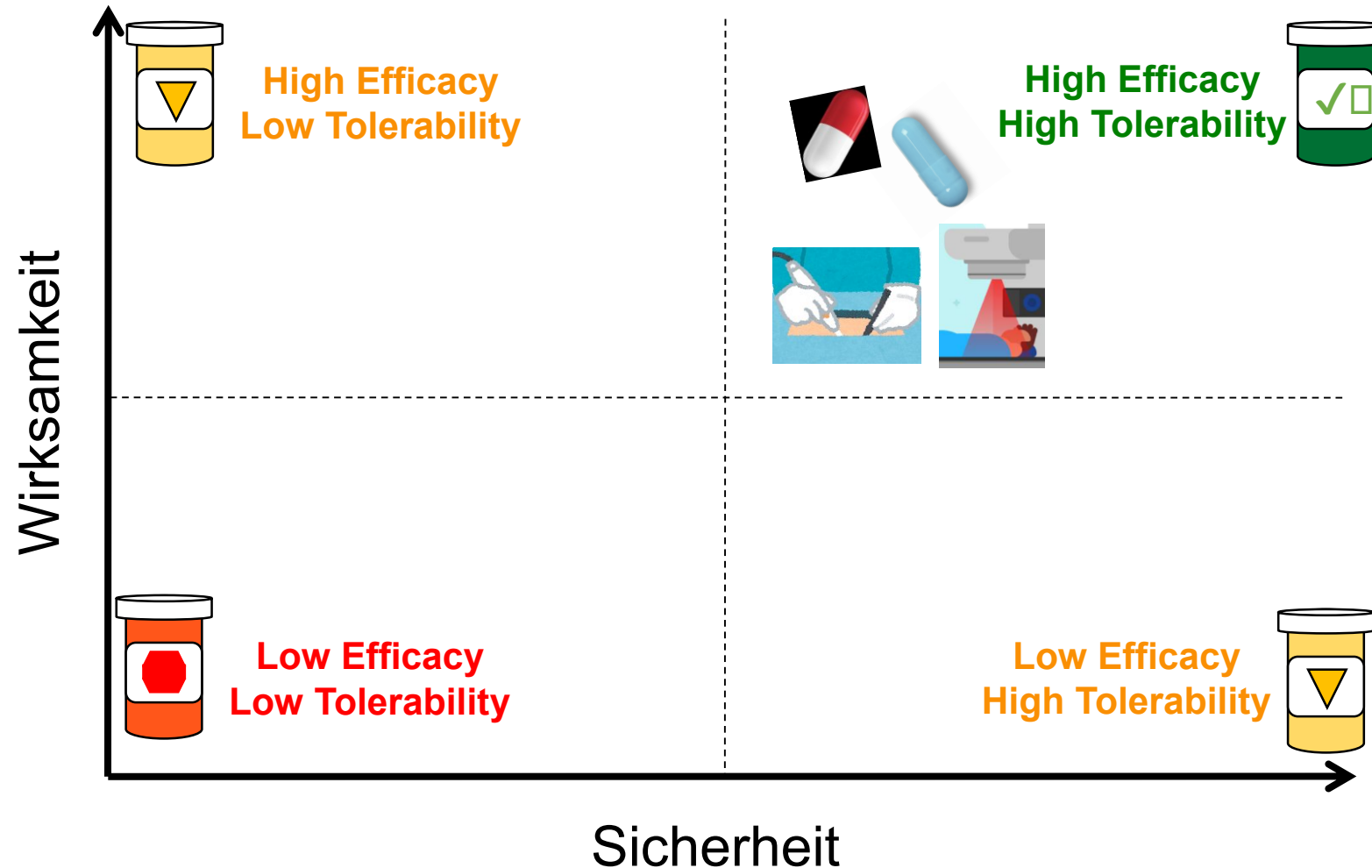
personalized ?

adjective

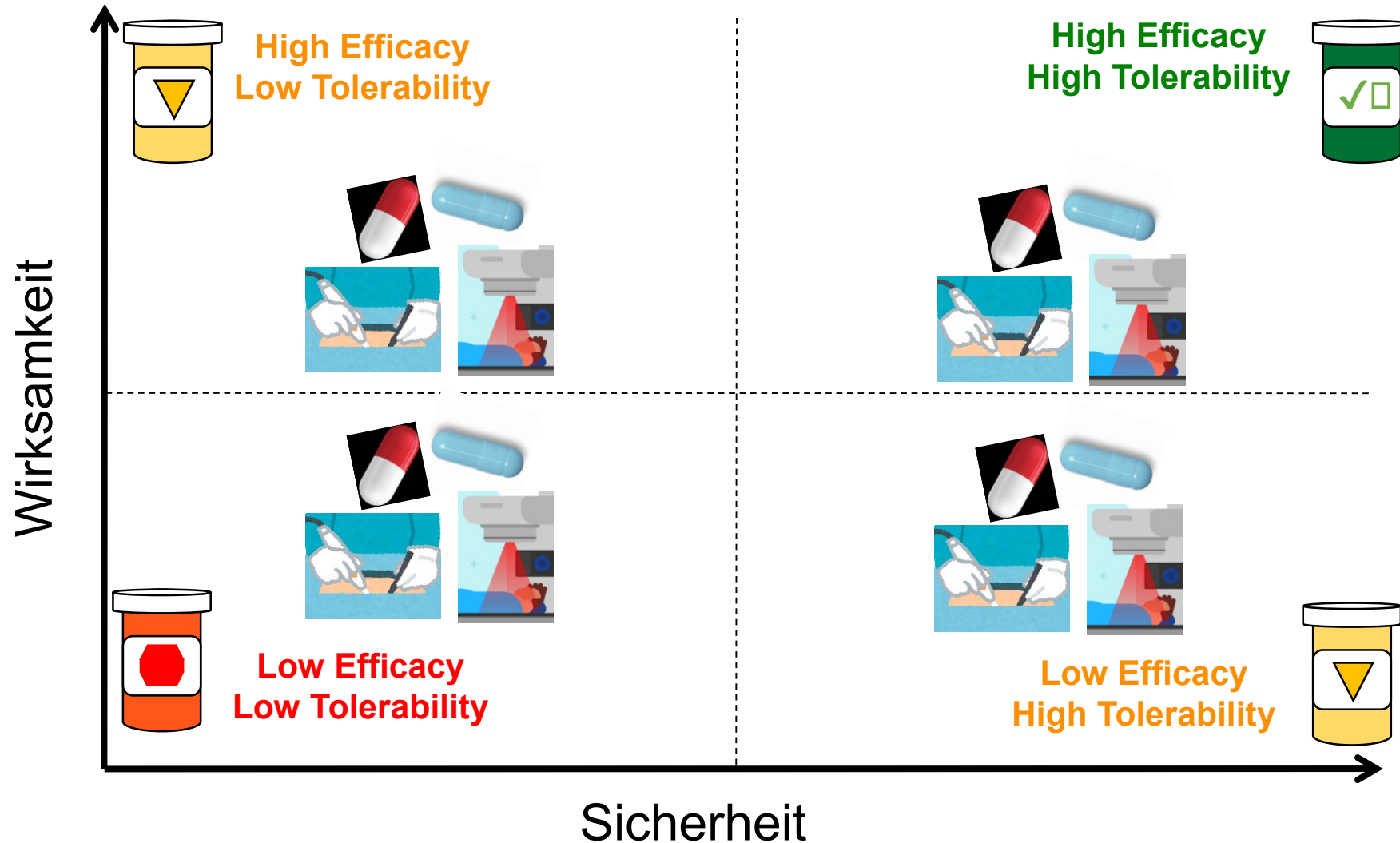
1. designed or produced to meet someone's individual requirements.



Auf bevölkerungsniveau ist **Evidenz-basierte Medizin**
wirksam und relative sicher



**Auf individuellem Niveau ist
Wirksamkeit und Sicherheit hoch variabel und kaum prädizierbar**



Häufige Probleme durch „niedrige“ Personalisierung in der Medizin

- Schlechtes Ansprechen
- Unerwünschte Ereignisse (Nebenwirkungen)
- Höhere Gesundheitskosten
- Kompromittierte Arzt-Patient-Beziehungen
- Patienten verlieren das Vertrauen in die aktuelle (evidenzbasierte) Medizin

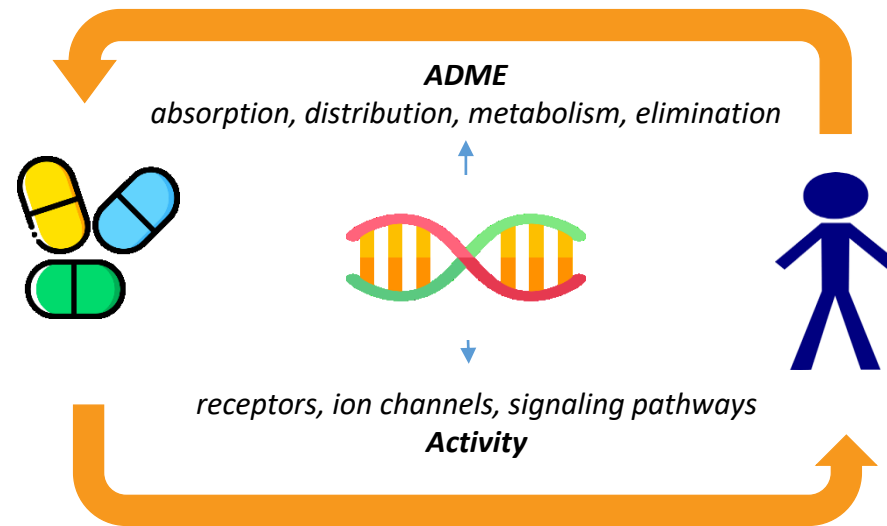
Wie kommen wir von einem niedrigen auf ein
höheres Niveau der Personalisierung?

Personalisierung der Behandlung: Pharmakogenetik

Nutzt genetische Informationen zur individuellen Vorhersage der (Neben)Wirkung eines Pharmakons

Pharmacokinetics

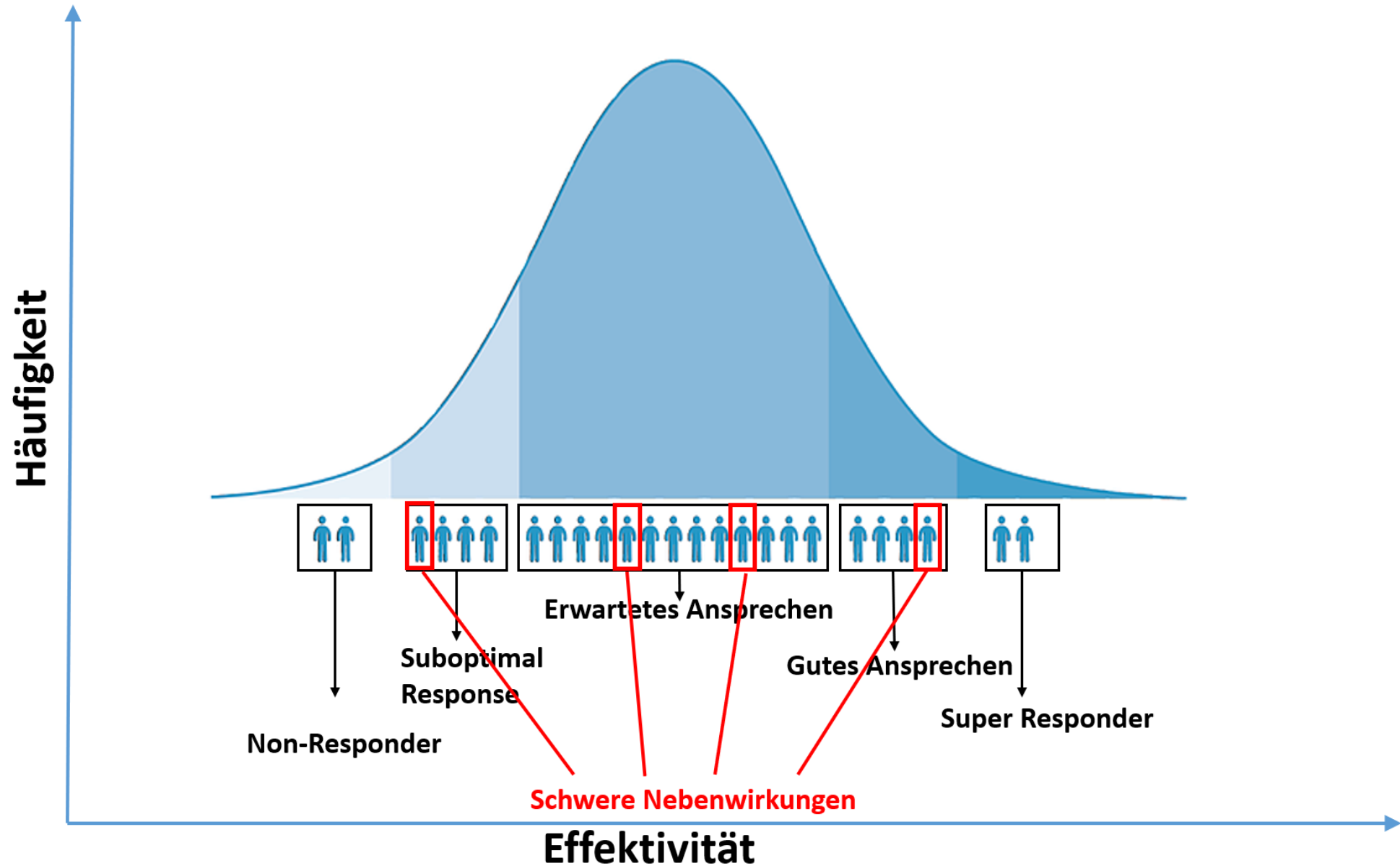
“Was der Körper mit dem Medikament tut”



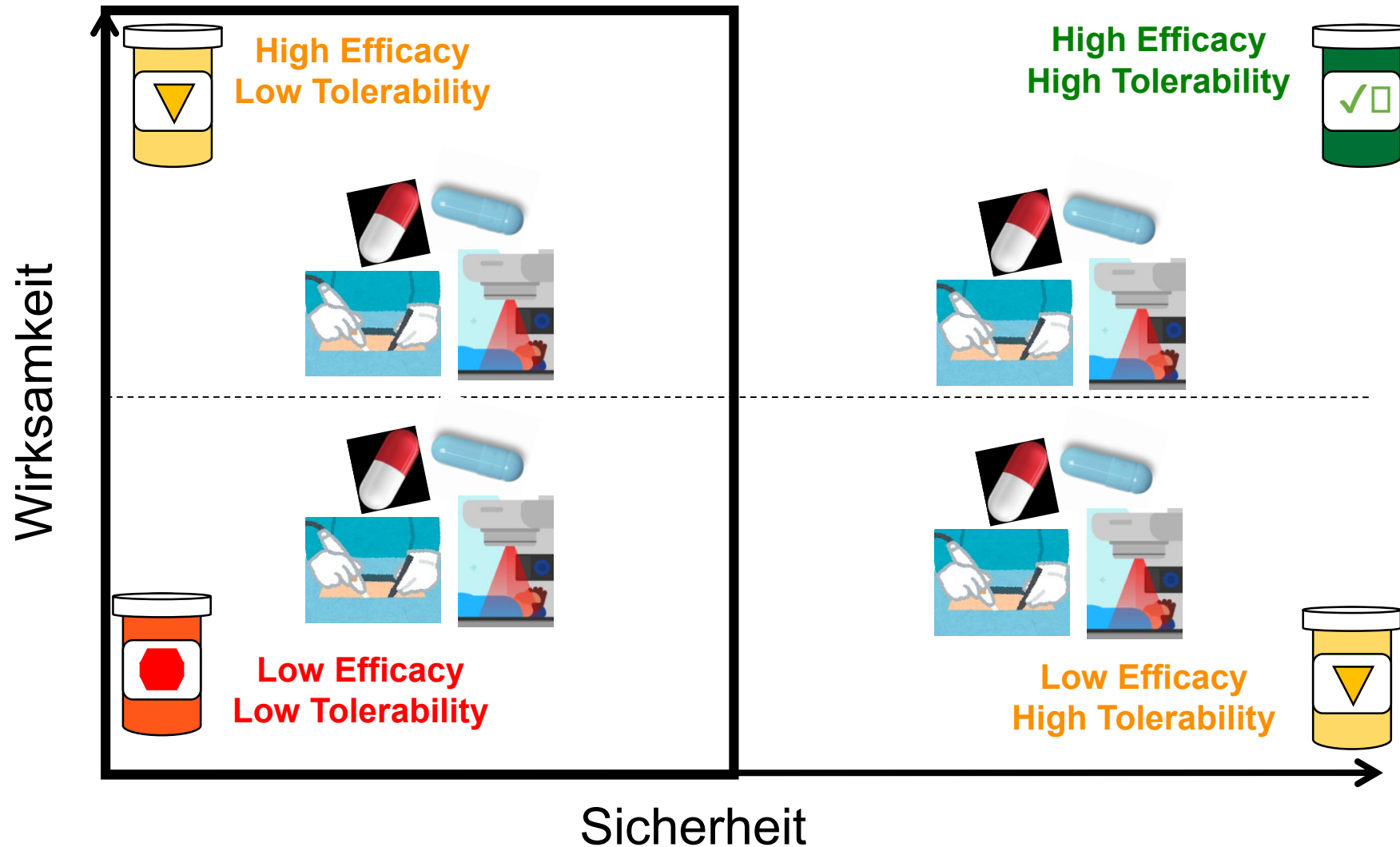
Pharmacodynamics

“Was das Medikament mit dem Körper tut”

Evidenz Basierte Medizin (EBM)



**Auf individuellem Niveau ist
Wirksamkeit und Sicherheit hoch variabel und kaum prädizierbar**



Nebenwirkungen



4-häufigste Todesursache!

- 20% Spitalsaufnahmen
- 136 Milliarden USD/Jahr



The Safety of Inpatient Health Care

N Engl J Med 388;2 nejm.org **January 12, 2023**

2809 Spitalsaufnahmen :

- 23% Nebenwirkungen (Adverse Events)
 - 25% Vermeidbar
 - 33% Ernsthaft (Serious Adverse Events)
 - 40% Medikamentennebenwirkungen



EDITORIAL

Constancy of Purpose for Improving Patient Safety — Missing in Action

Nebenwirkungen von Psychopharmaka (USA)

- **90 000** Besuche in der Notaufnahme pro Jahr in den USA.
 - **20%** resultierten in einer stationären Aufnahme.
 - **50%** in 19 bis 44-jährigen.
-
- Sedativa/Anxiolytika: 30 707
 - Antidepressiva: 25 377
 - Antipsychotika: 21 578
 - Lithium: 3620
 - Stimulanzen: 2779



Krank durch Medikamente...

-> Unerwünschte Arzneimittelreaktion (ICD10: Y40-59)

- Unvermeidbare Nebenwirkungen
- Idiosynkratische Nebenwirkungen
- Wechselwirkungen



STATISTIK AUSTRIA, Spitalsentlassungsstatistik basierend auf Daten des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. **Erstellt am 15.11.2022:**

Häufigkeit von Y57.9: 0 (0%)

Krank durch Medikamente: Seltenheit?

RHEINISCHE POST

Neue Zürcher Zeitung

Leben > Gesundheit > Medizin und Vorsorge > Wie Ärzte ihre Patienten gefährden

58.000 Tote jährlich durch falsche Medikamente

Wie Ärzte ihre Patienten gefährden

Witten/Herdecke/Heidelberg · Jährlich sterben rund 58.000 Menschen in deutschen Krankenhäusern an den Folgen unerwünschter Medikamentenwirkungen. Rund die Hälfte der Fälle geht auf falsch verschrieben Medikamente zurück. Lesen Sie hier, wie Sie sich schützen können.

WHO: Jede Minute fünf Tote durch falsche medizinische Behandlung

Millionen Menschen auf der Welt erleiden jedes Jahr gesundheitliche Schäden durch medizinische Fehler. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sterben jede Minute fünf Menschen nach einer fehlerhaften Behandlung.



Unknown Unknowns...

“Dinge die wir nicht wissen, dass wir sie nicht wissen.”

Donald Rumsfeld, Pentagon Briefing 2002

2015: Precision Medicine Initiative



PRESIDENT OBAMA'S PRECISION MEDICINE INITIATIVE IS
**DEVELOPING BETTER
APPROACHES TO
PREVENTIVE CARE AND
MEDICAL TREATMENTS BY:**

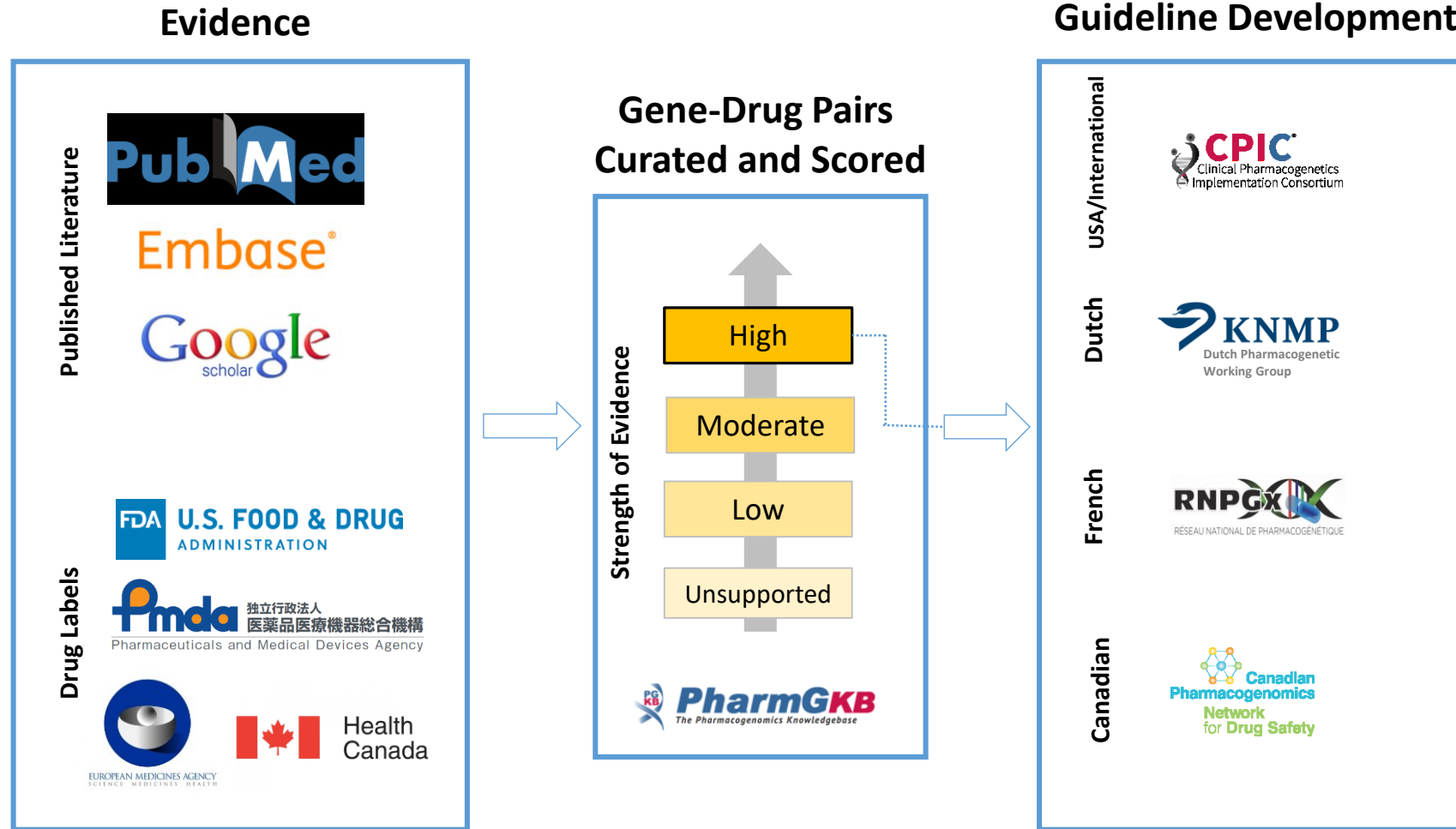
- **Helping patients gain access to their health information** so they can collaborate in their own care
- **Considering each individual's specifics**, like genes, environment, and lifestyle
- **Bringing new, effective medical technologies to market faster**
- **Building a research network** of 1 million or more U.S. volunteers

#PrecisionMedicine

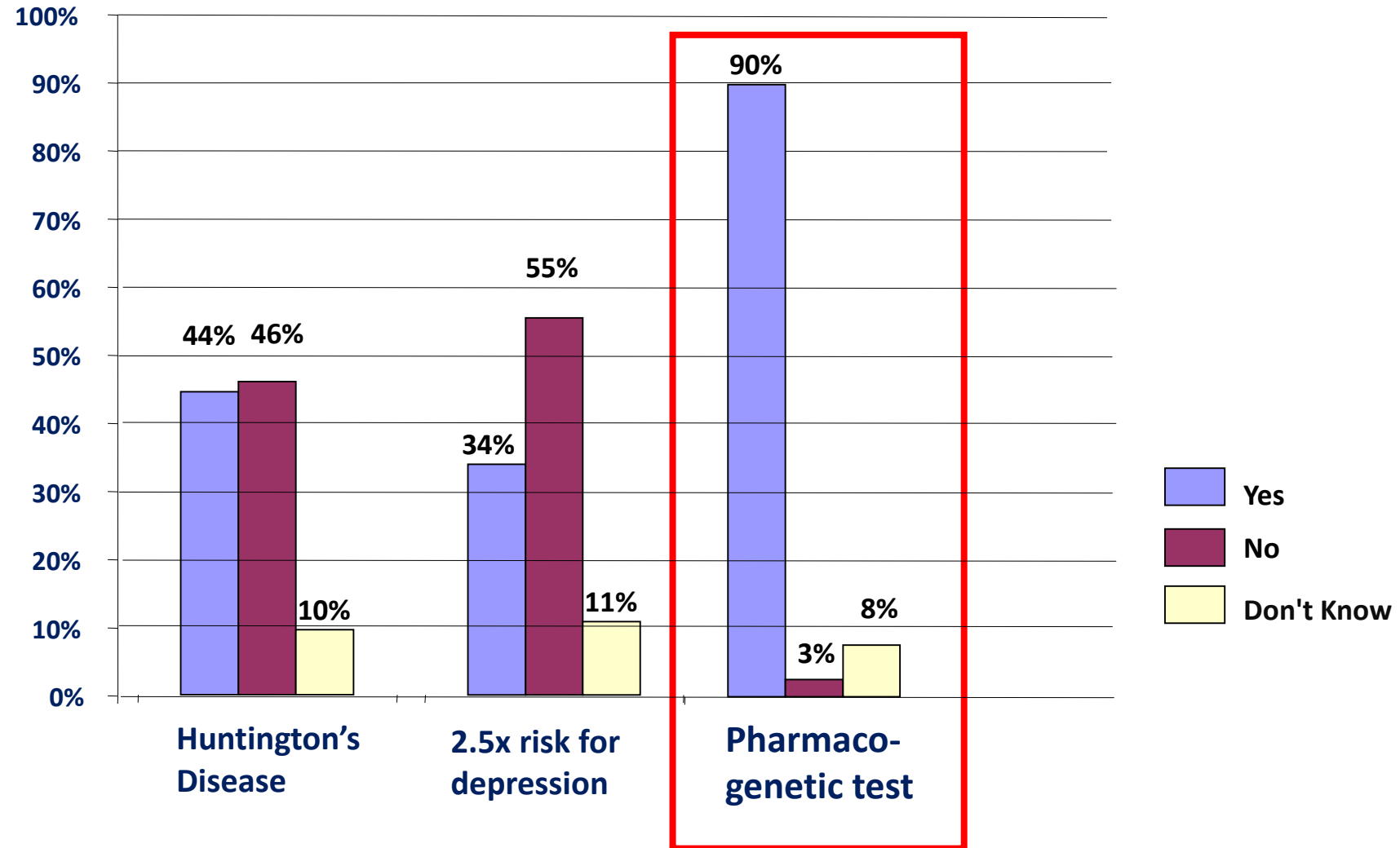
wh.gov/PMI

-> Pharmacogenomics Knowledge Database (PharmGKB)

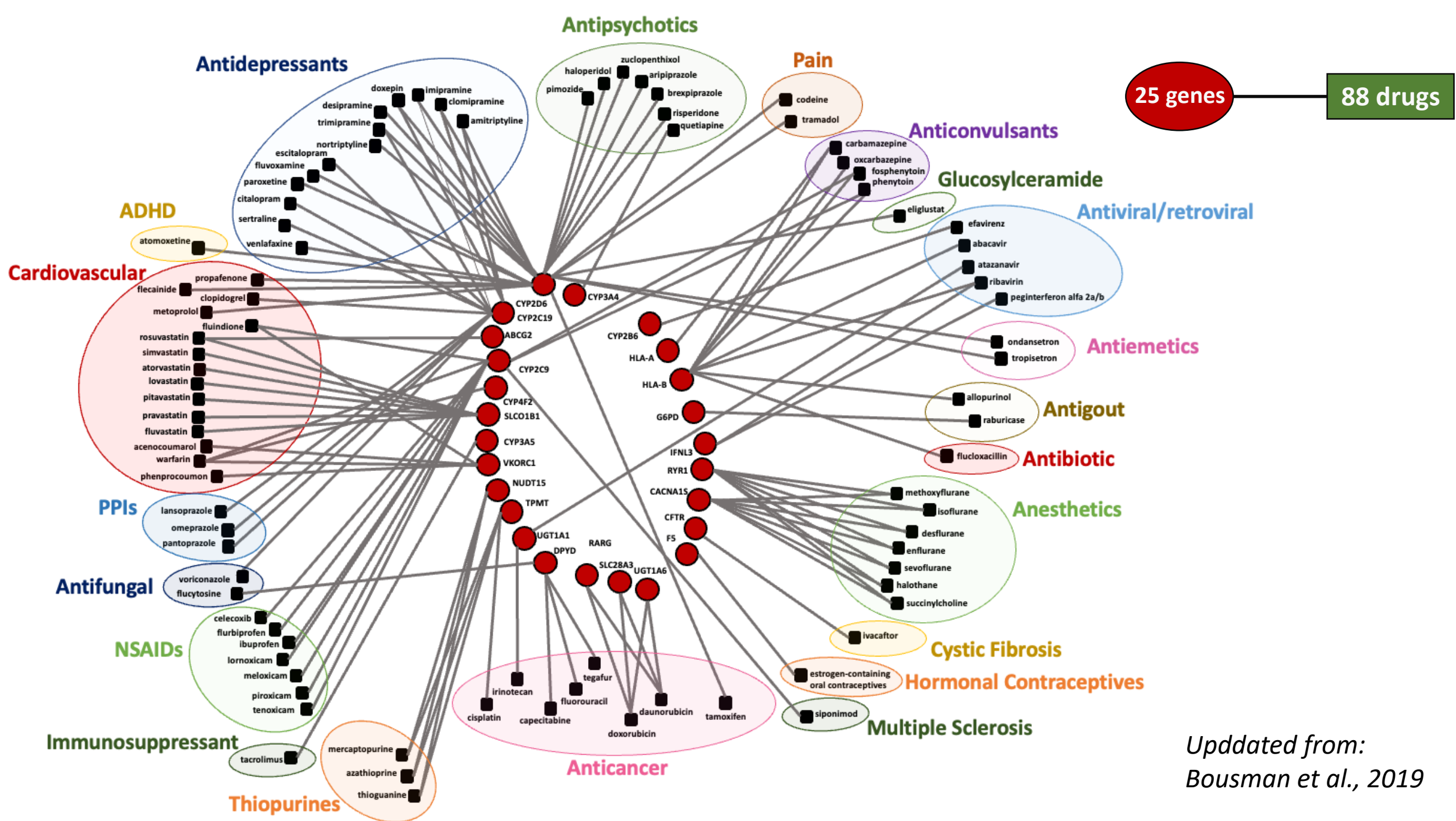
Pharmacogenomics: From evidence to expert guidelines



Befragung von 910 Studenten



(Lanktree et al, 2014)



Updated from:
Bousman et al., 2019

Pharmakogenetik bei Antidepressiva

Table 1. Translation of genotype to predicted phenotype for CYP2C19 and CYP2D6.

Gene	Examples of diplotypes	Genotypes	Predicted phenotypes
CYP2C19	*1/*1, *1/*17	Two normal function alleles or one normal function and one increased function allele.	Normal metabolizer
	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17	One no or decreased function allele in combination with either one normal function allele or one increased function allele.	Intermediate metabolizer
	*2/*2, *2/*3, *3/*3	Two no or decreased function alleles.	Poor metabolizer
	*17/*17	Two increased function alleles.	Ultrarapid metabolizer
CYP2D6	*1/*1, *1/*41, *1/*41×3 ^a	Gene dose ^b 1.5–2.5	Normal metabolizer
	*1/*4, *41/*41, *4/*41	Gene dose ^b 0.5–1	Intermediate metabolizer
	*4/*4, *4/*5	Gene dose ^b 0	Poor metabolizer
	*1/*1×2, *1/*2×2, *2×3/*4, *1/*41×4 ^a	Gene dose ^b ≥ 3	Ultrarapid metabolizer

Pharmakogenetische Empfehlungen bei Citalopram

Drug	Gene	Phenotype	Therapeutic recommendation (if present) ^a
Citalopram	CYP2C19	PM	Do not exceed the following daily doses (50% of the standard maximum dose): - Adults up to 65 years: 20 mg as tablets or 16 mg as drops, - Adults 65 years or older: 10 mg as tablets or 8 mg as drops
		IM	Do not exceed the following daily doses: - Adults up to 65 years: 30 mg as tablets or 22 mg as drops, - Adults 65 years or older: 15 mg as tablets or 10 mg as drops
		UM	-

Pharmakogenetische Empfehlungen bei Escitalopram

Drug	Gene	Phenotype	Therapeutic recommendation (if present) ^a
Escitalopram	CYP2C19	PM	Do not exceed the following doses (50% of the standard maximum dose): - Adults up to 65 years: 10 mg/day - Adults 65 years or older: 5 mg/day
		IM	Do not exceed the following doses (75% of the standard maximum dose): - Adults <65 years: 15 mg/day - Adults 65 years or older: 7.5 mg/day
		UM	Avoid escitalopram. Antidepressants that are not metabolized or that are metabolized to a lesser extent by CYP2C19 are, for example, paroxetine or fluvoxamine.

Pharmakogenetische Empfehlungen bei Sertralin

Drug	Gene	Phenotype	Therapeutic recommendation (if present) ^a
Sertraline	CYP2C19	PM	Do not give doses exceeding 75 mg/day. Guide the dose by response and side effects and/or sertraline plasma concentration.
		IM	-
		UM	-

Pharmakogenetische Empfehlungen bei Paroxetin

Drug	Gene	Phenotype	Therapeutic recommendation (if present) ^a
Paroxetine	CYP2D6	PM	-
		IM	-
		UM	Avoid paroxetine. Antidepressants that are not metabolized by CYP2D6, or to a lesser extent, include for example citalopram or sertraline.

Pharmakogenetische Tests an der UKPP

- Seit über 10 Jahren (~2012) in Kollaboration mit dem Klinischen Institut für Labormedizin
 - Indikationen:
 - Zu hohe / zu niedrige Spiegel (TDM)
 - Therapieresistenz
 - Nebenwirkungen
- oft bei Aufnahme
- 2012-2017: ~ 650 Patient:innen, seit 2017: > 1000 Patient:innen
 - Ursprünglich im stationären Bereich, seit 2022 auch im ambulanten Bereich:
 - TRD-Ambulanz
 - PGX-Ambulanz

Pharmakogenetik Ambulanz

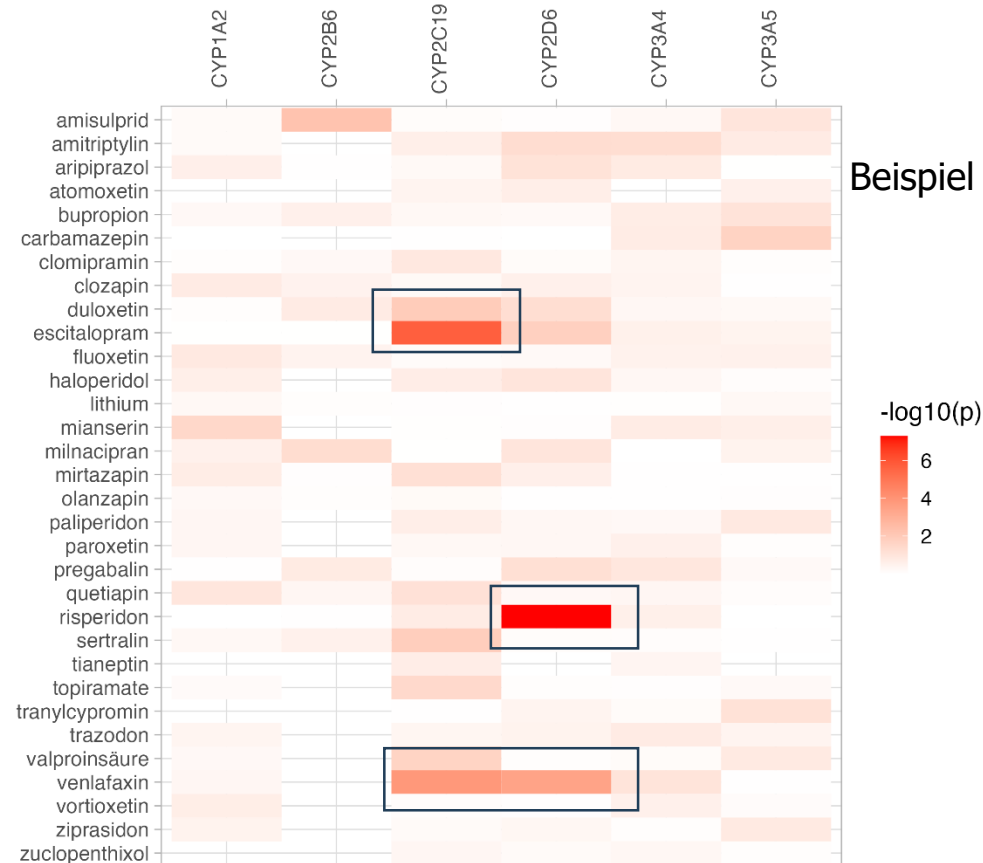
- Ziel: Abklärung genetisch bedingter NW und Nichtansprechen auf Psychopharmaka.
- Indikation: Verdacht auf einen abweichenden Metabolismus.
- Voraussetzungen: Überweisung von FÄ für Psychiatrie und Spiegel.
- Seit 2022: ca. 100 Beratungen durchgeführt (inkl. TRD-Ambulanz).

Retrospektive Auswertung an der UKPP

- Laufende Studie an der UKPP
- PGx-Daten von allen Testungen seit 2012 (N ~ 1800)
- Verlinkung mit TDM-Daten: ~20,000 Messungen
- Große Stichproben zu häufigen Psychopharmaka:
 - Venlafaxin (639), Quetiapin (504), Sertralin (448), Escitalopram (476), Aripiprazol (428), Risperidon (421), Mirtazapin (415), Trazodon (317), Duloxetin (291), Olanzapin (256), Valproat (210), Clozapin (162), Bupropion (162), Haloperidol (136)

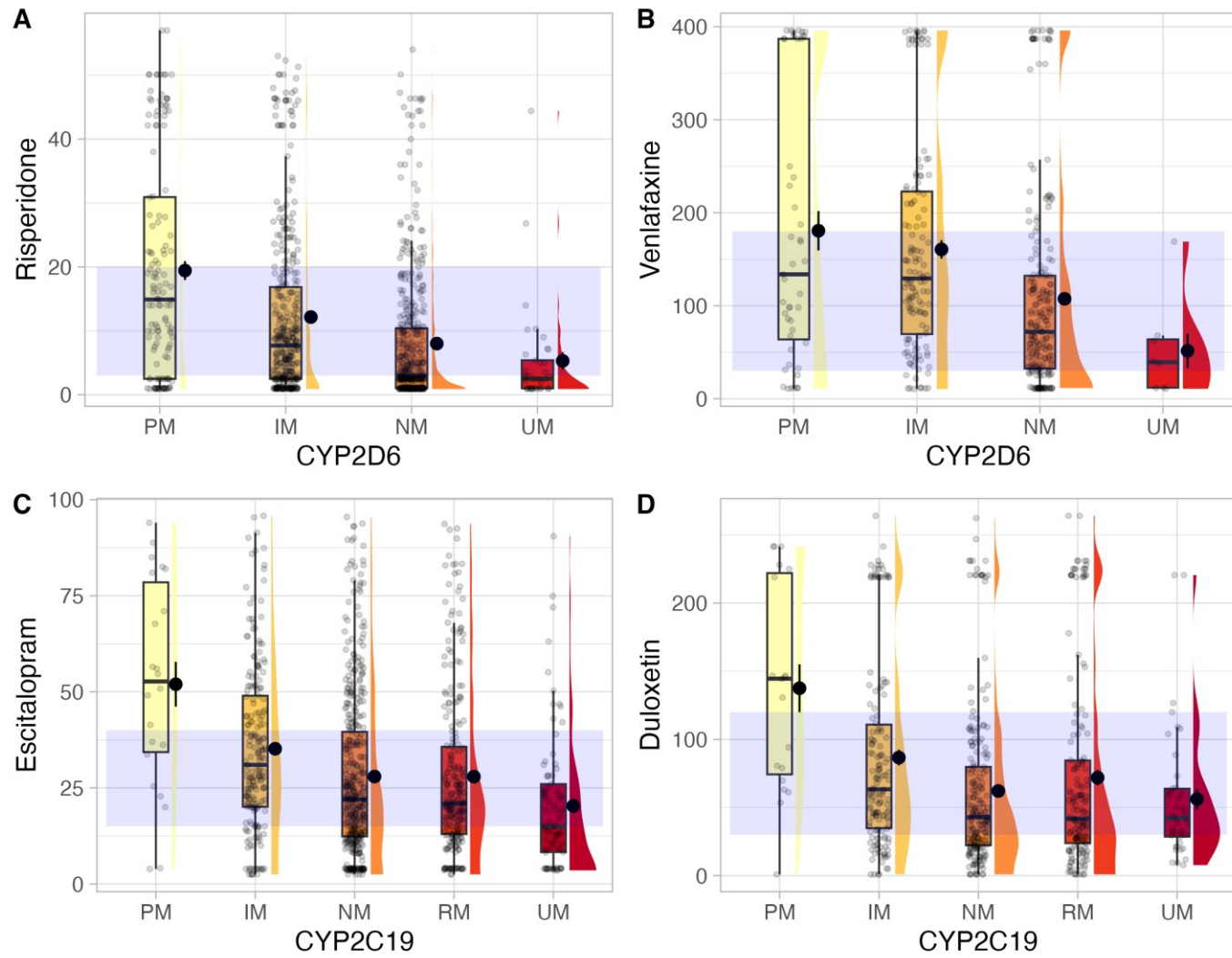
Effekte von CYPs auf Medikamentenspiegel

**Vorläufige Ergebnisse
basierend auf
1500 Patient:innen:**



Beispiel auf nächster Slide

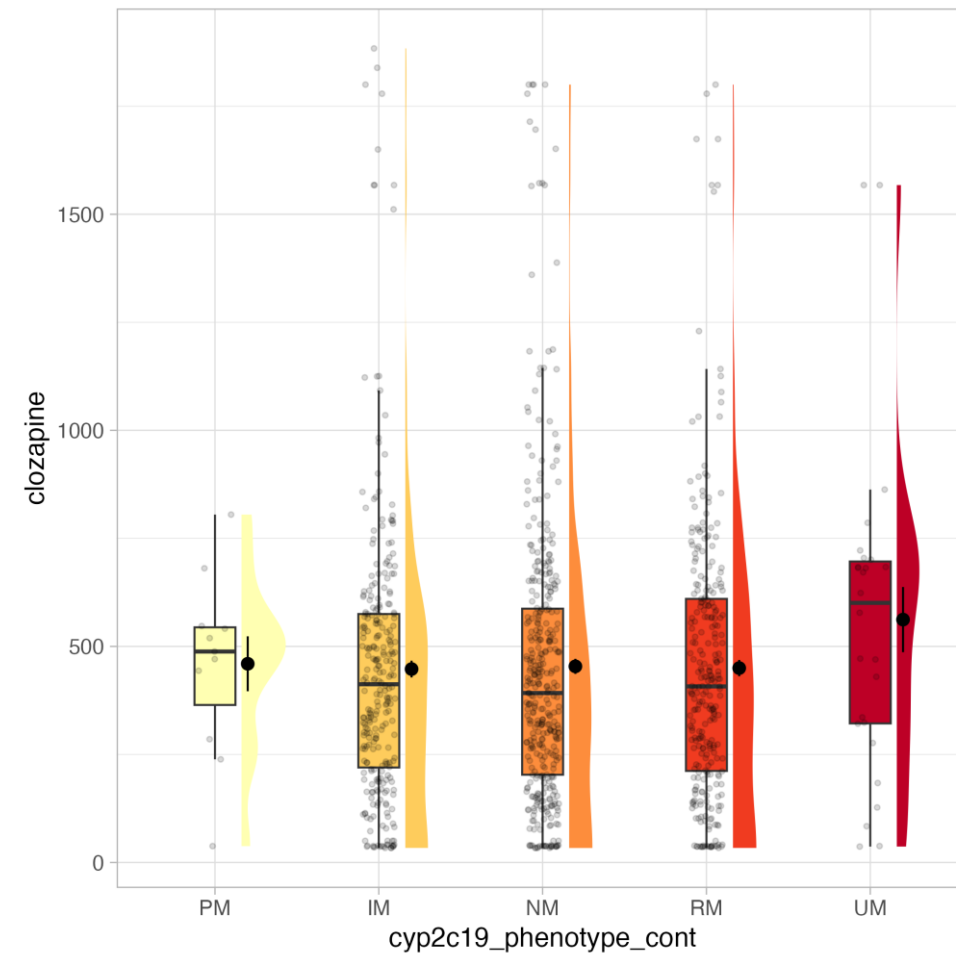
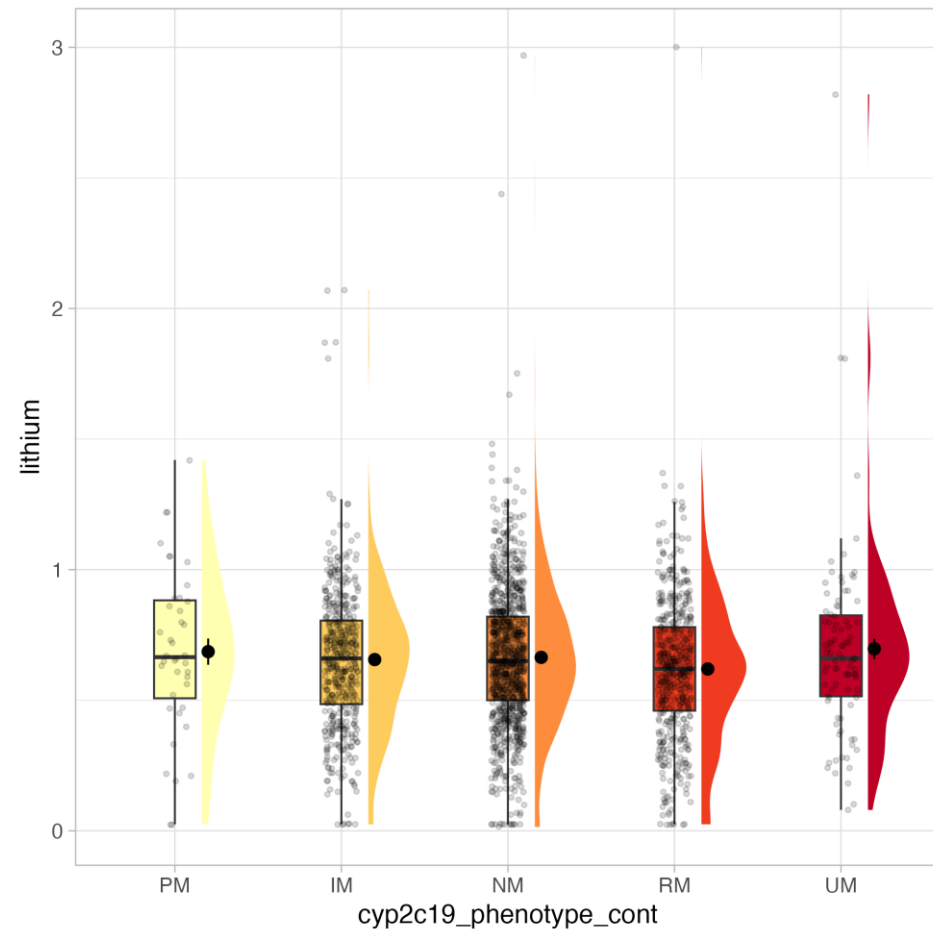
Je dunkler das Rot, desto stärker der Effekt der Genetik auf die Spiegel



Therapeutische Bereiche in Hellblau

Beispiel ohne Effekt

CYP2C19 – Lithium und Clozapin



Empfehlungen von PharmGKB

	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5
Acamprostate	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Agomelatine	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Amisulpride	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Amitriptyline	0;0;0	2(1);0;1	2(2);1;2	0;0;0	0;0;0
Aripiprazole	0;0;0	0;0;0	3(3);4;1	0;0;0	0;0;0
Atomoxetine	0;0;0	0;0;0	3(3);4;2	0;0;0	0;0;0
Brexpiprazol	0;0;0	0;0;0	4(4);3;0	2(2);0;0	0;0;0
Bupropion	0;0;0	0;0;0	1(1);1;0	0;0;0	0;0;0
Carbamazepine	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Citalopram	0;0;0	1(1);1;1	1(0);1;0	0;0;0	0;0;0
Clobazam	0;0;0	1(1);1;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Clomipramine	0;0;0	1(1);0;1	2(2);2;2	0;0;0	0;0;0
Clozapine	0;0;0	0;0;0	2(1);1;0	0;0;0	0;0;0
Codeine	0;0;0	0;0;0	5(5);4;3	0;0;0	0;0;0
Diazepam	0;0;0	0;1;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Doxepin	0;0;0	1(1);1;1	2(2);1;1	0;0;0	0;0;0
Tetrahydrocannabinol	1;1;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Droperidol	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Duloxetine	0;0;0	0;0;0	2(0);3;0	0;0;0	0;0;0
Escitalopram	0;0;0	1(1);1;1	1(0);2;0	0;0;0	0;0;0
Fluoxetine	0;0;0	0;0;0	2(0);1;0	0;0;0	0;0;0
Flupentixol	0;0;0	0;0;0	1(0);0;0	0;0;0	0;0;0
Fluvoxamine	0;0;0	0;0;0	2(1);2;1	0;0;0	0;0;0
Haloperidol	0;0;0	0;0;0	1(1);0;1	0;0;0	0;0;0
Imipramin	0;0;0	2(2);0;1	2(2);1;3	0;0;0	0;0;0
Lamotrigine	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Lithium	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Maprotiline	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Methadone	0;0;0	0;0;0	1(0);0;0	0;0;0	0;0;0
Mianserin	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Mirtazapine	0;0;0	1(0);0;0	1(0);0;0	0;0;0	0;0;0
Moclobemide	0;0;0	1(0);1;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Morphine	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Nortryptilin	0;0;0	0;0;0	2(2);2;2	0;0;0	0;0;0
Olanzapine	0;0;0	0;0;0	1(0);1;0	0;0;0	0;0;0
Oxycodone	0;0;0	0;0;0	2(0);1;0	0;0;0	0;0;0
Paliperidone	0;0;0	0;0;0	0;4(4);0	0;0;0	0;0;0
Paroxetine	0;0;0	0;0;0	2(2);1(1);0	0;0;0	0;0;0
Pimozid	0;0;0	0;0;0	2(2);1(W);0	0;0;0	0;0;0
Quetiapine	0;0;0	0;0;0	1(0);0	1(1);0;1	0;0;0
Rasagiline	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Reboxetine	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Risperidone	0;0;0	0;0;0	2(2);3(4);1	0;0;0	0;0;0
Sertraline	0;0;0	1(1);0;1	1(0);0;0	0;0;0	0;0;0
Tetrabenzine	0;0;0	0;0;0	2(2);4(W);0	0;0;0	0;0;0
Topiramate	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Tramadol	0;0;0	0;0;0	2(2);2;3	0;0;0	0;0;0
Tranlycypromine	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Trazodone	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Trimipramin	0;0;0	1(1);0;1	1(1);1;1	0;0;0	0;0;0
Valproic Acid	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0	0;0;0
Venlafaxine	0;0;0	0;0;0	2(2);2;2	0;0;0	0;0;0
Vortioxetine	0;0;0	0;0;0	1(1);4;1	0;0;0	0;0;0
Zuclopenthixol	0;0;0	0;0;0	1(1);1(1);1	0;0;0	0;0;0

- Zusammenfassend:

- Meisten Empfehlungen für CYP2D6, gefolgt von CYP2C19

- Meistens nur **PM** oder **RM**

- CYP2D6:

- Venlafaxin, TZA,
 - Risperidon, Aripiprazol
 - Codein, Tramadol

- CYP2C19:

- TZA, (Es)citalopram, Sertralin

Rot: Klinische Empfehlungen, Gelb: Interaktionen, aber keine Empfehlung

RCT: Effectiveness of Genotype-Guided Tricyclic Antidepressant Dosing in Patients With Major Depressive Disorder

POPULATION

69 Women, 42 Men



Adults aged 18-65 years with a severe unipolar major depressive disorder

Mean age, 41.7 y

SETTINGS / LOCATIONS



4 Sites in the Netherlands

INTERVENTION

125 Patients randomized



63 Pharmacogenetics-informed treatment (PIT)

Genotype (CYP2D6 and CYP2C19)-guided dosing of tricyclic antidepressants



USUAL CARE

62 Treatment as usual (TAU)

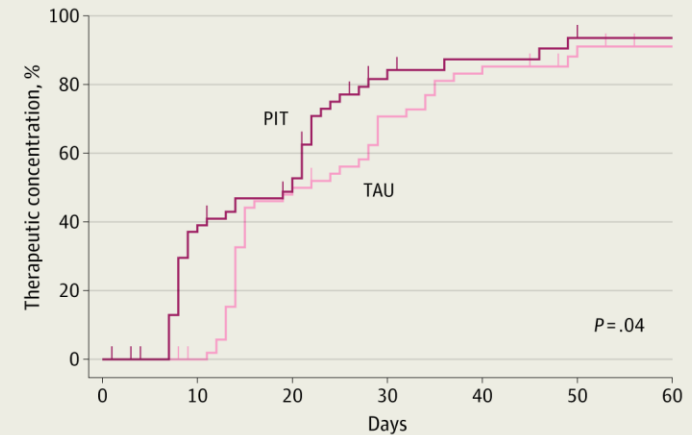
Standard treatment with tricyclic antidepressants

PRIMARY OUTCOME

Time (d) until attainment of a therapeutic plasma concentration

FINDINGS

Time to attainment of therapeutic plasma concentrations was significantly shorter with tricyclic antidepressant dosing based on pharmacogenetic testing compared with treatment as usual



Time to therapeutic concentration

PIT: mean (SD) time, 17.3 (11.2) d

TAU: mean (SD) time, 22.0 (10.2) d

Vos CF, ter Hark SE, Schellekens AFA, et al. Effectiveness of genotype-specific tricyclic antidepressant dosing in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2312443. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.12443

Kann ein Gentest unerwünschte Arzneimittelreaktionen wirklich vermeiden?



THE LANCET February 4, 2023:

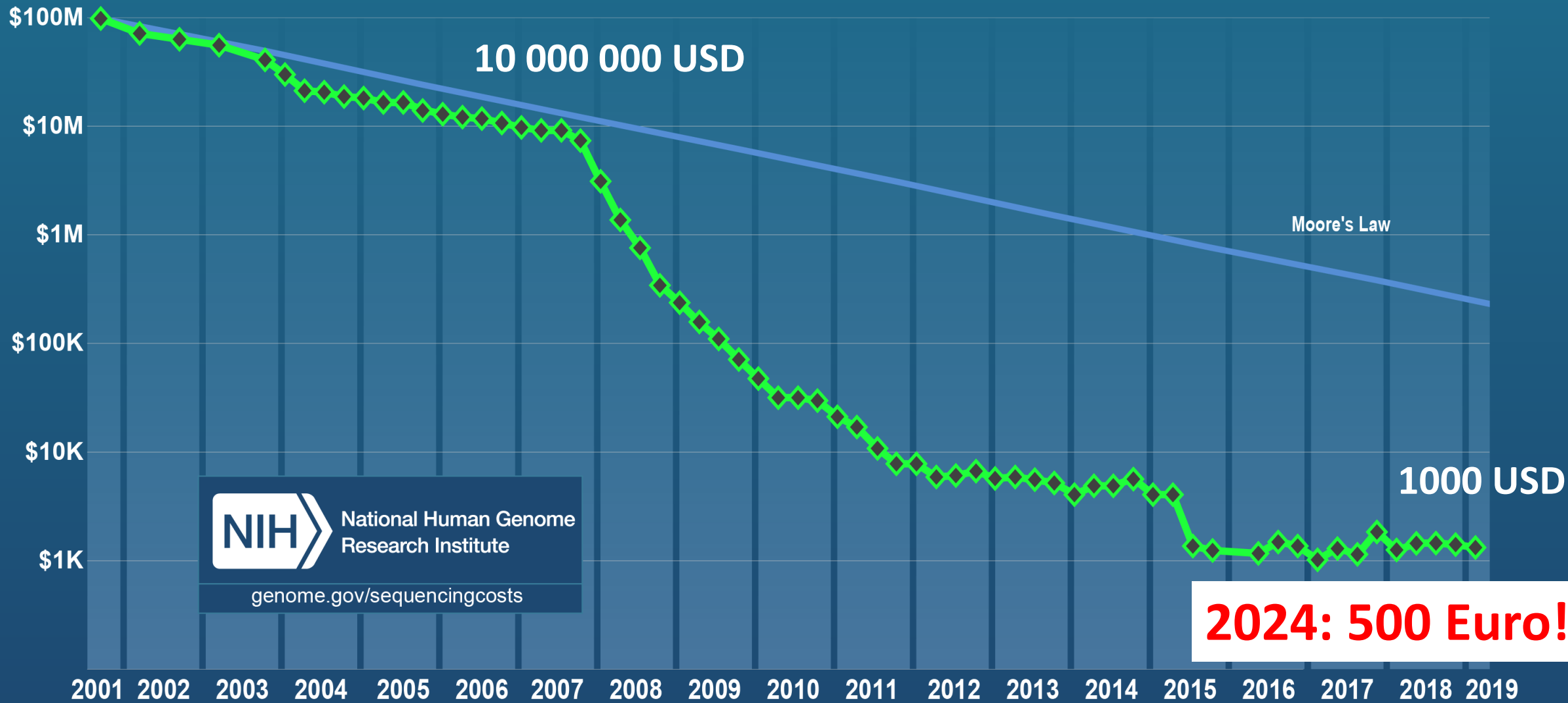
→ unerwünschte Arzneimittelreaktionen um 30% durch pharmakogenetische Analysen gesenkt

Randomisierte europäische Studie

6944 Patienten

12-Gene

Kosten Genomsequenzierung



National Human Genome
Research Institute

genome.gov/sequencingcosts

2024: 500 Euro!

ZUSAMMENFASSUNG

Medikamentennebenwirkungen:

- **25% aller Spitalsaufnahmen**
- **4-häufigste Todesursache**
- **Mangelhaftes Interesse bzw. Aufklärung**
- **30-50% Vermeidbar**

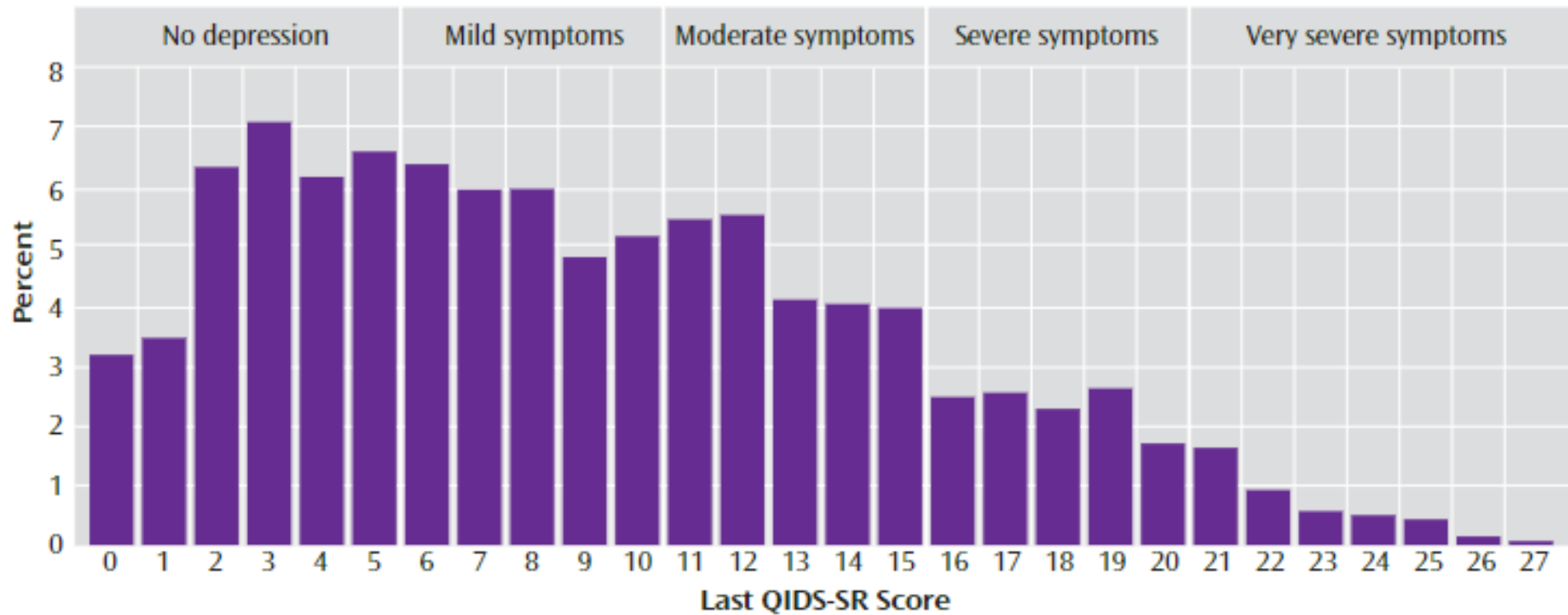
Pharmakogenetik:

- **Evidenzbasiert**
- **30% weniger Nebenwirkungen**
- **Höhere Wirksamkeit (bis zu 300%)**

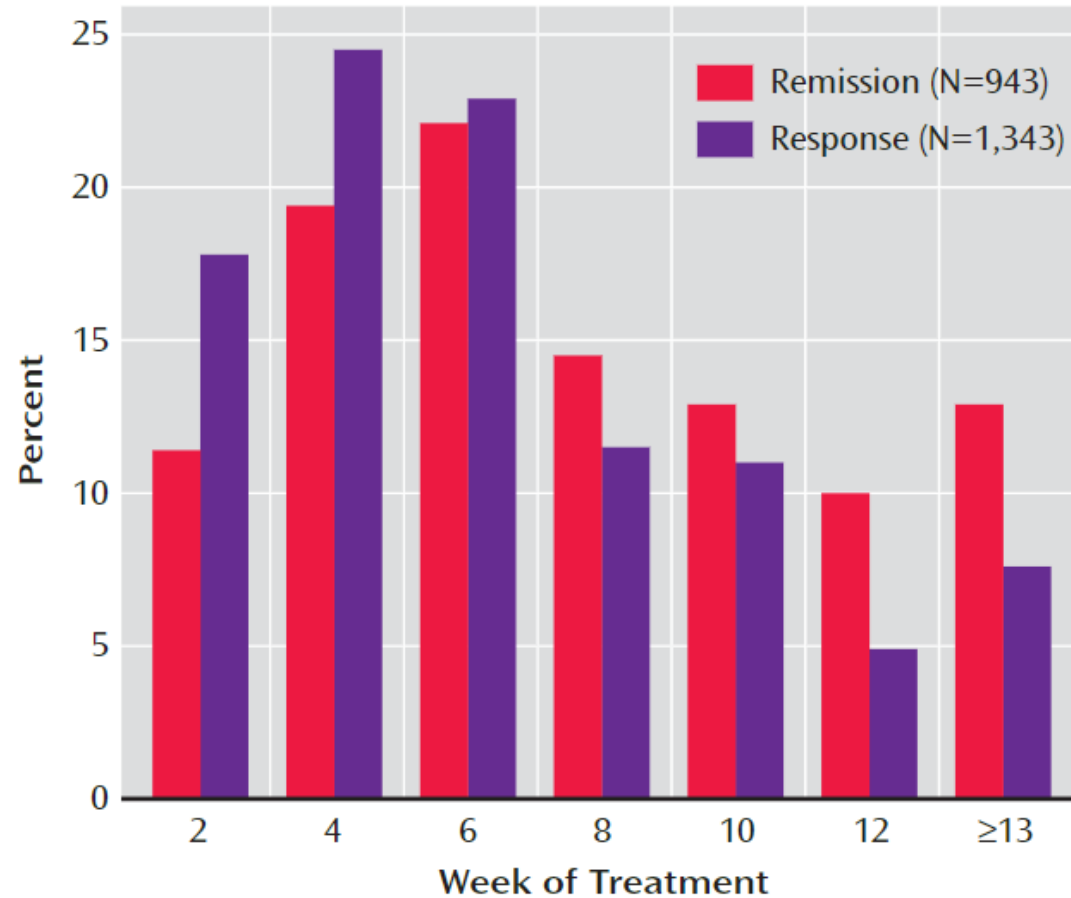
DANKE!

Therapieansprechen auf Citalopram

- Remissionsrate 28%
- Responstrate 47%



Zeitlicher Verlauf des Therapieansprechens auf Citalopram*



* Nur Responder!

Pharmacogenetics

- 1962
- Heritable drug response

