

# Umsetzung der Pharmakogenetik in die klinische Praxis

Priv. Doz. Dr. Stefan Wöhrer, PhD, FACP

Gruppenpraxis für Innere Medizin

Wöhrer & Partner

CEO Permedio





# Priv. Doz. Dr. Stefan Wöhler, PhD, FACP

Facharzt

Innere Medizin

Hämatologie

Onkologie



Seit 2002 als Arzt & Wissenschaftler tätig  
(>60 Publikationen, mehrere Preise)

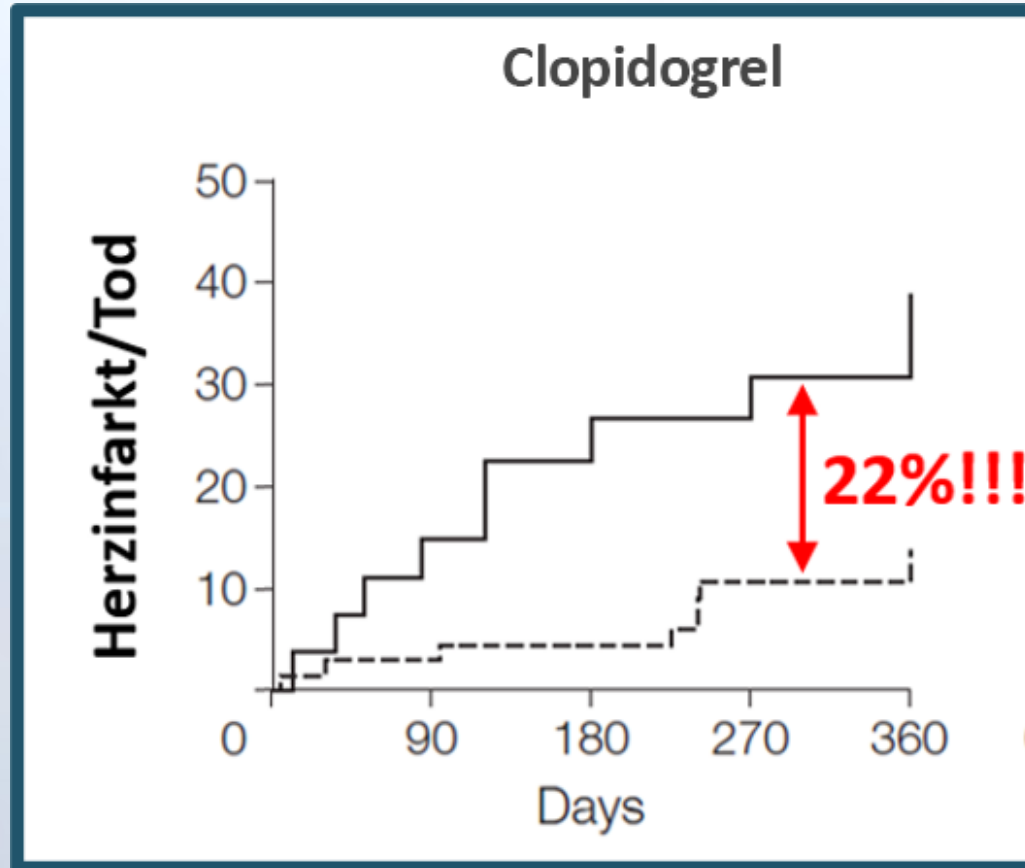
Medizinische Universität Wien

Vancouver General Hospital

2015 Permedio Gründer & Leitung



# CYP2C19\*2 und Clopidogrel (Plavix)



- 24% der Europäischen Bevölkerung
- Relatives Risiko für Herzinfarkt/Tod bei **300%**
- Genetischer Test verfügbar!



## Fachinformation für Ärzte (Österreich)



### *Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Pharmakogenetik: Bei Patienten, die langsame CYP2C19-Metabolisierer sind, wird bei empfohlener Clopidogrel-Dosierung weniger aktiver Metabolit von Clopidogrel gebildet, was einen verminderten Effekt auf die Thrombozytenfunktion zur Folge hat. Es sind Tests verfügbar, mit denen der CYP2C19-Genotyp des Patienten bestimmt werden kann.

## Gebrauchsinformation (Österreich)



### Plavix 75 mg Filmtabletten

Clopidogrel

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen. Keine Information!

## Gebrauchsinformation (USA)

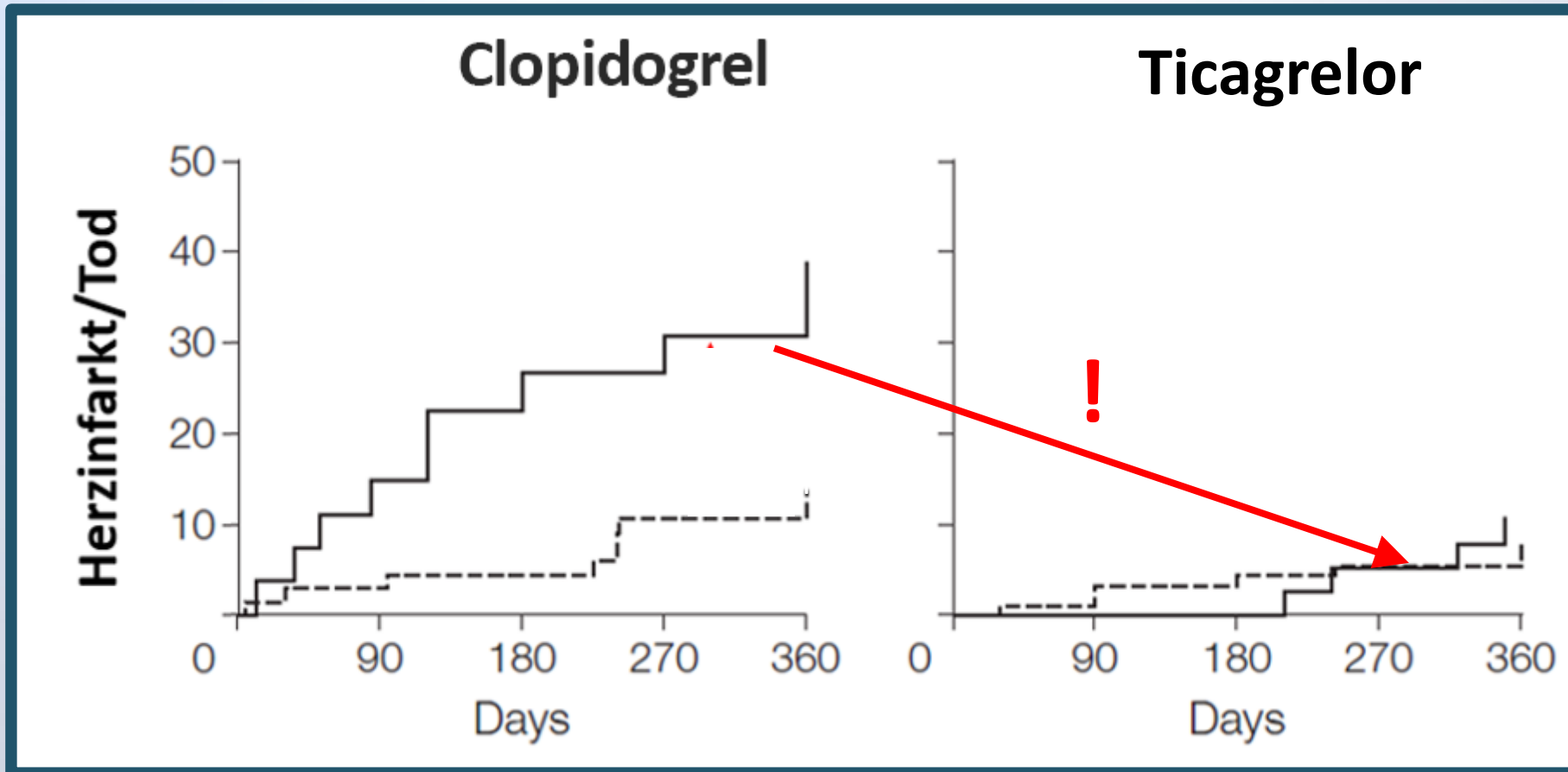


### FULL PRESCRIBING INFORMATION

**WARNING: DIMINISHED ANTIPLATELET EFFECT IN PATIENTS WITH TWO LOSS-OF-FUNCTION ALLELES OF THE CYP2C19 GENE**

Warum hast du davon noch nicht gehört?

# CYP2C19\*2



**Reduktion des Relativen Risikos um 300%**



21.12.2021

**Wichtige Information zu irinotecanhaltigen Arzneimitteln (Wirkstoff: Irinotecanhydrochlorid 3 H<sub>2</sub>O):**

**Arzneimitteltoxizität bei Patienten mit verringerter UGT1A1-Aktivität**



04. Juni 2020

**5-Fluorouracil- (i.v.), Capecitabin- und Tegafur-haltige Arzneimittel: Tests vor Behandlungsbeginn zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel, die ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizität haben**



14. Dezember 2023

Diese Checkliste für Ärzte wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Siponimod verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.



### Siponimod ist kontraindiziert bei:

- Patienten, die homozygot für das CYP2C9\*3-Allel sind (CYP2C9\*3\*3-Genotyp; langsame Metabolisierer)

02. Oktober 2020



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe letzter Abschnitt.



### 2) Checkliste

- Bestimmung des Cytochrom P450-2D6 (CYP2D6) Metabolisierungsstatus:
  - langsamer Metabolisierer (poor metabolizer, PM)
  - intermediärer Metabolisierer (intermediate metabolizer, IM)
  - schneller Metabolisierer (extensive metabolizer, EM)

# 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

# Pharmakogenetik in Österreich



„Spitalslösungen“

289 -> 1300 Euro...

Ärztliche Beratung bei Polypharmazie

Kostenteilübernahme: ÖGK, SVS, BVAEB -> Rest: Privatversicherung



# Pharmakogenetik

**Genetische Analyse** (Mircoarray oder Next Generation Sequencing)  
Wie viele genetische Veränderungen sind notwendig?

## Star Allel Calling

Sind alle relevanten genetischen Veränderungen vorhanden?

**Verknüpfung der Star Allele mit den Medikamenten** des Patienten  
Ausdruck vs Applikation

## Handlungsempfehlungen

Welche Empfehlungen wurden verwendet?

Welche Evidenzlevel fließen in die Empfehlungen ein?



# Genetische Analyse: Microarray (GDA+PGx) Illumina



- 2 500 000 Marker (SNPs)
- 44 000 PGx Marker
- >6000 Varianten von PharmGKB, CIPIC, PharmVar, ClinVar
- **100% Abdeckung Level A und Level B CIPIC Gene**
- **Targeted Gene Amplification (TGA)** für CYP2D6, CYP2B6, TPMT
- Global Diversity Array (GDA) – sämtliche ethnische Gruppen
- 3 Tage Durchlaufzeit

# Evidenzlevel in der Pharmakogenetik?



**Hohe Evidenz** -> Änderung der Verschreibung empfohlen

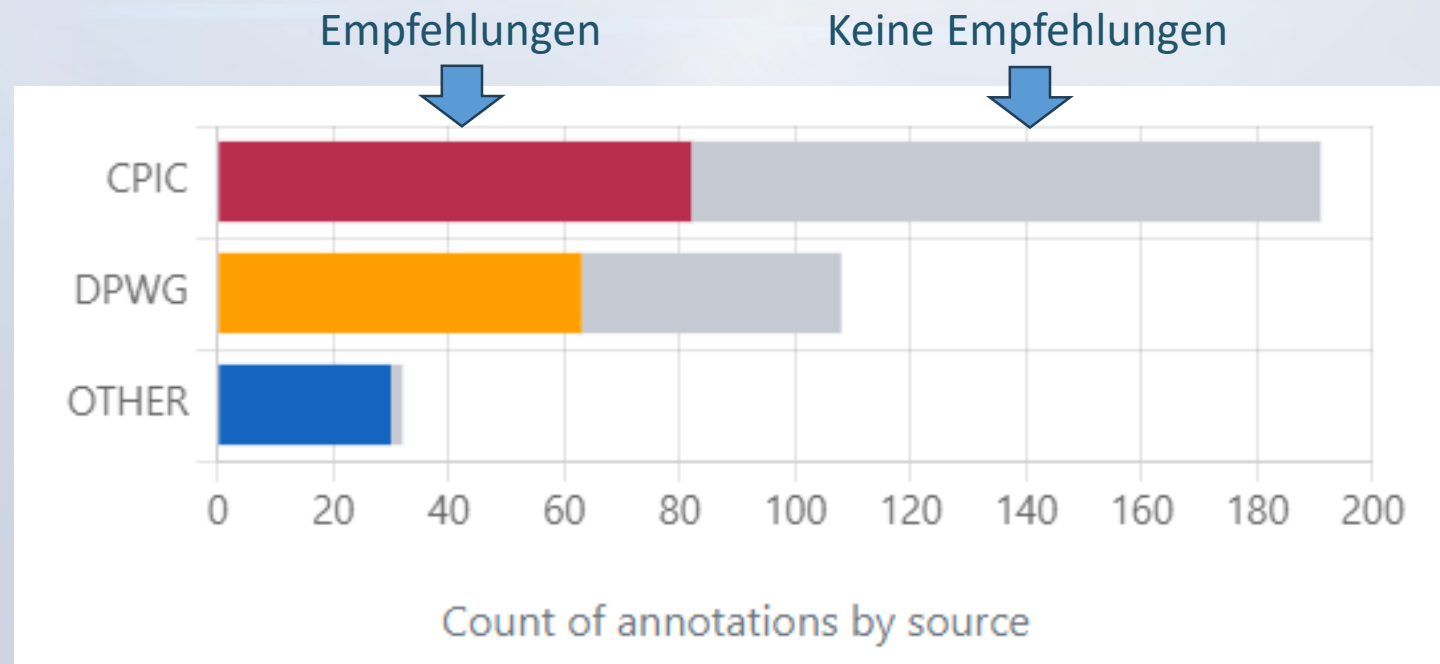
**Mittelgradige Evidenz** -> Änderung der Verschreibung ist optional

**Unklare Evidenz** -> Änderung der Verschreibung ist nicht empfohlen

**Niedrige Evidenz** -> Änderung der Verschreibung ist nicht empfohlen

# Welche Gene sind wichtig?

- CIPIC Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
- DPWG Dutch Pharmacogenetics Working Group







Search for a molecule, gene, variant, or combination

### Want Personalized PGx Recommendations?



Try out our new [Genotype Selection Interface \(GSI\)](#) to access and compare pharmacogenomic guideline recommendations from CPIC and DPWG based on the genotypes you enter.

### Interested in Pediatric Pharmacogenomics?



Read about pediatrics on PharmGKB through the [Pediatric Dashboard](#). Switch Pediatric Focus "on" using the Focus link at the top right-hand corner of any page to see relevant information highlighted, if available. See [Pediatric Help](#) for more information.

Clinical Guideline  
Annotations

 201 ▾

Drug Label  
Annotations

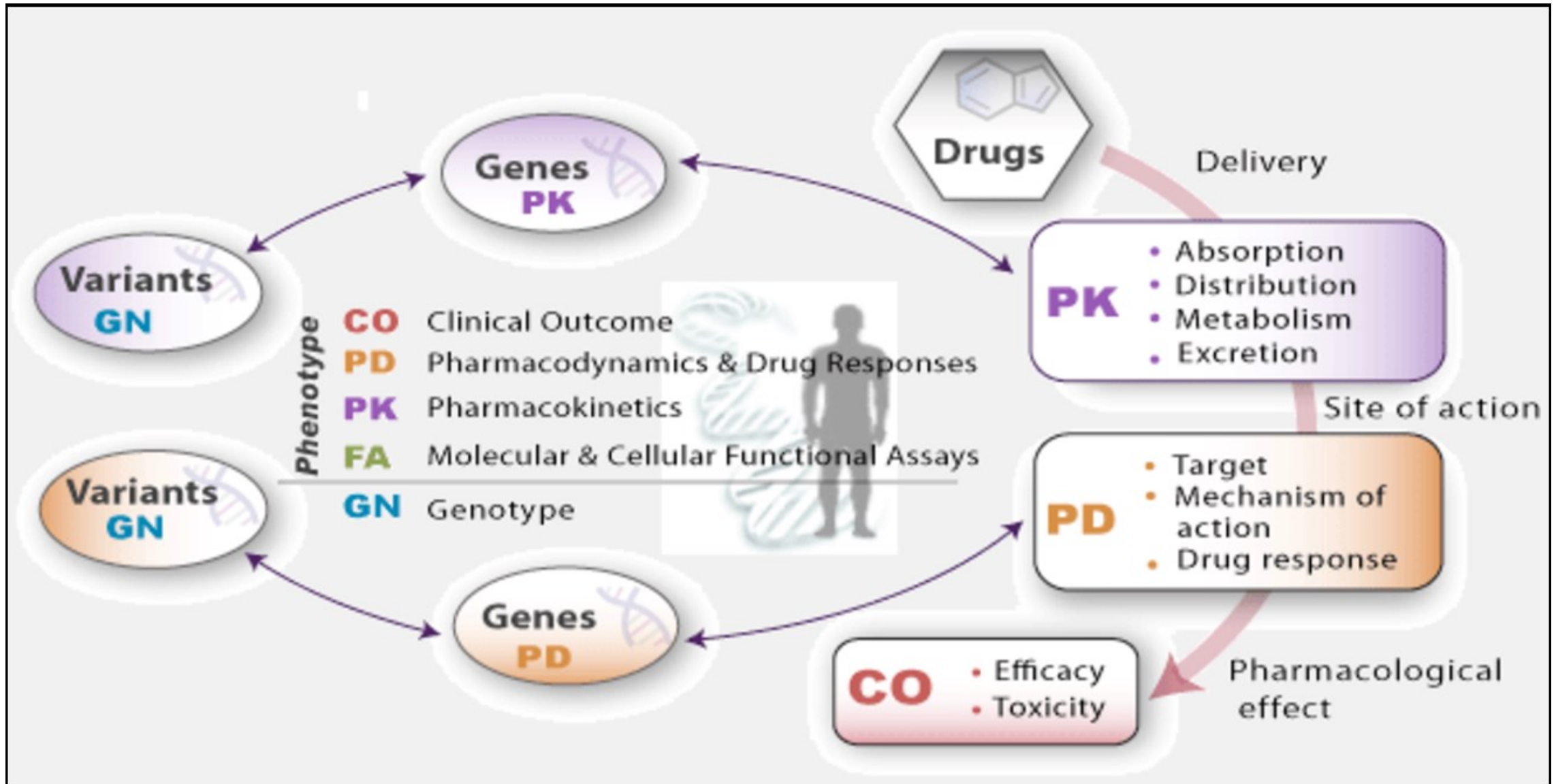
 1,018 ▾

FDA Drug Label  
Annotations

 444 ▾

Curated  
Pathways

 234 ▾



# Clinical Guideline Annotations

[Download](#)


 Filter All guidelines for those with  Testing Info  Alternate Drug  Dosing Info  Other Guidance  Pediatric


DRUGS (1)


CPIC (1)

DPWG (1)

OTHER (1)


CYP2C19  
 01/20/2022  
Pediatric
CPIC


CYP2C19  
 07/03/2023  
Testing Info
DPWG


CYP2C19  
 04/05/2022  
Testing Info
RNPgx



ALLELE/GENOTYPE/PHENOTYPE

DRUG

DESCRIPTION

RECOMMENDATION

CYP2C19 PM

clopidogrel

The risk of serious cardiovascular and cerebrovascular events is increased in patients undergoing balloon angioplasty or stent placement (percutaneous coronary intervention) and in patients with a stroke or TIA, because the genetic variation reduces the activation of clopidogrel. No negative clinical consequences have been proved in other patients.

**PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION, STROKE or TIA:** avoid clopidogrel. Prasugrel, ticagrelor and acetylsalicylic acid/dipyridamole are not metabolised by CYP2C19 (or to a lesser extent).

**OTHER INDICATIONS:** determine the level of inhibition of platelet aggregation by clopidogrel. Consider an alternative in poor responders. Prasugrel and ticagrelor are not metabolised by CYP2C19 (or to a lesser extent).

PHENOTYPE (GENOTYPE)

THERAPEUTIC DOSE RECOMMENDATION

CYP2C19 PM (\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3)

Increased risk for reduced response to clopidogrel. Consider alternative drug. Prasugrel is not or to a much smaller extent metabolized by CYP2C19 but is associated with an increased bleeding risk compared to clopidogrel

CYP2C19 IM (\*1/\*2, \*1/\*3, \*17/\*2, \*17/\*3)

Increased risk for reduced response to clopidogrel. Consider alternative drug. Prasugrel is not or to a much smaller extent metabolized by CYP2C19 but is associated with an increased bleeding risk compared to clopidogrel

CYP2C19 UM (\*17/\*17)

None

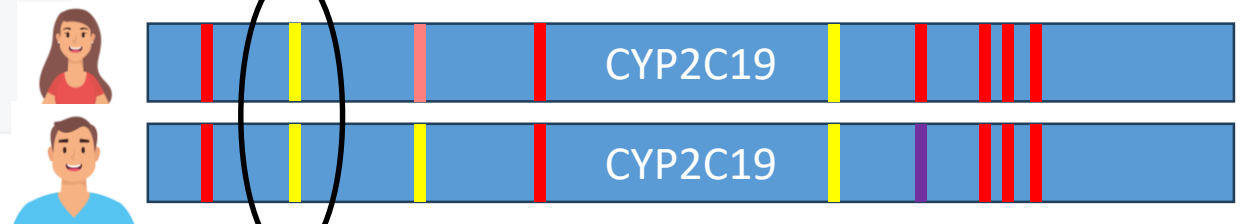
Gen



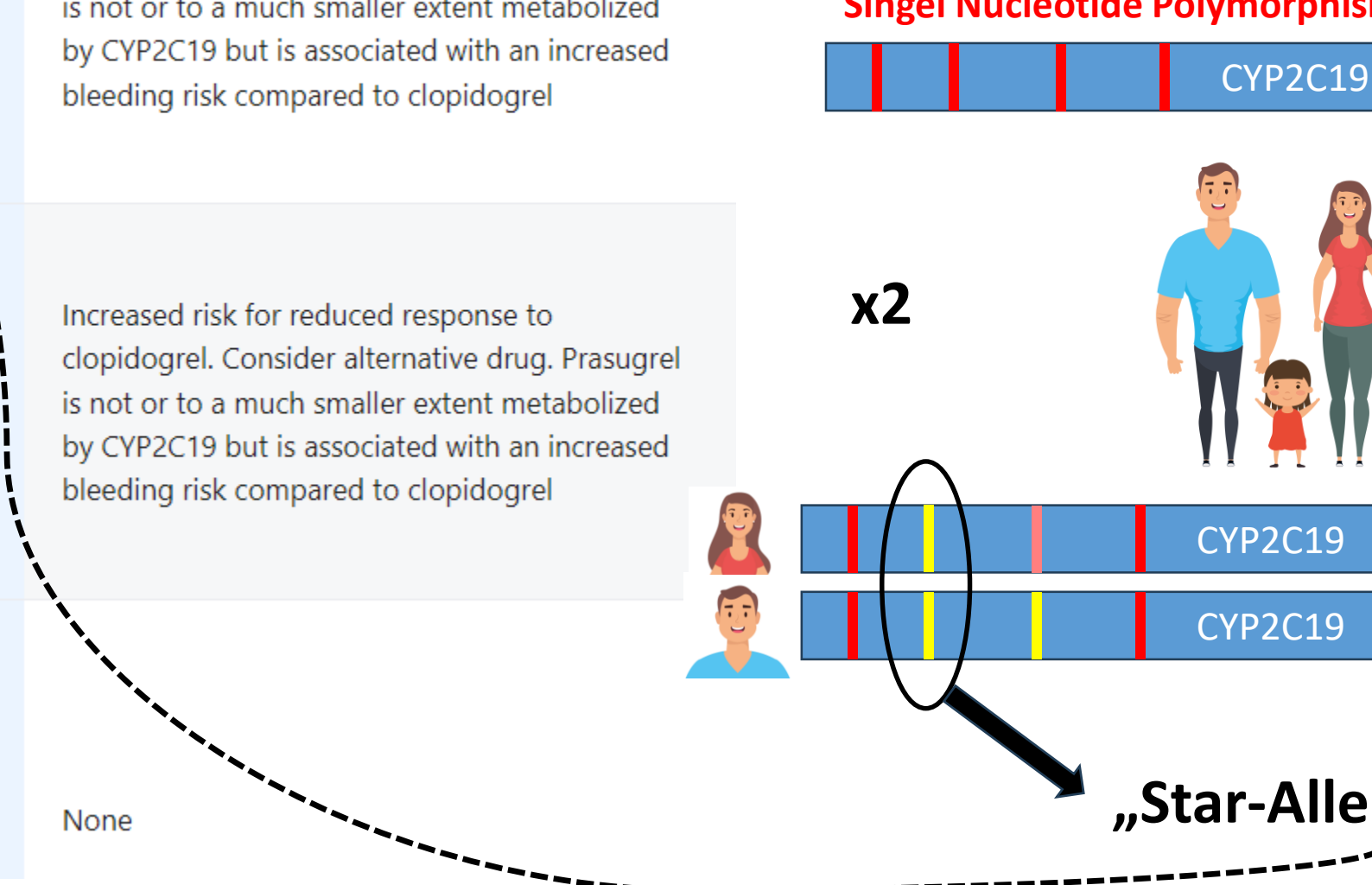
Singel Nucleotide Polymorphism (SNPs)



x2



„Star-Allele Calling“



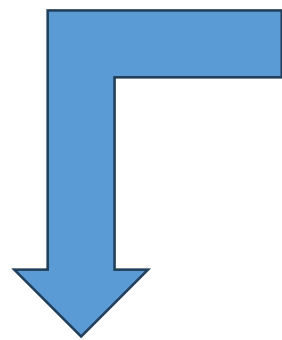
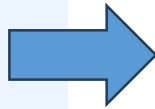




PHENOTYPE (GENOTYPE)	ALLELE/GENOTYPE/PHENOTYPE	DRUG	DESCRIPTION	RECOMMENDATION
CYP2C19 PM (*2/*2, *2/*3, *3/*3)	CYP2C19 PM	clopidogrel	The risk of serious cardiovascular and cerebrovascular events is increased in patients undergoing balloon angioplasty or stent placement (percutaneous coronary intervention) and in patients with a stroke or TIA, because the genetic variation reduces the activation of clopidogrel. No negative clinical consequences have been proved in other patients.	<p><b>PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION, STROKE or TIA:</b> avoid clopidogrel. Prasugrel, ticagrelor and acetylsalicylic acid/dipyridamole are not metabolised by CYP2C19 (or to a lesser extent).</p> <p><b>OTHER INDICATIONS:</b> determine the level of inhibition of platelet aggregation by clopidogrel. Consider an alternative in poor responders. Prasugrel and ticagrelor are not metabolised by CYP2C19 (or to a lesser extent).</p>

CYP2C19 IM (\*1/\*2, \*1/\*3, \*17/\*2, \*17/\*3)

CYP2C19 UM (\*17/\*17)



**MedikamentenCheck = Genetischer Test & Interpretationssoftware**

# Bestellung

## Online



## Offline

### AUFTRAG für Ärzte zur genetischen Analyse

**PATIENT** Vorname \_\_\_\_\_ Nachname \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Geschlecht  männlich  weiblich  
Anschrift \_\_\_\_\_  
SV-Nummer \_\_\_\_\_  
E-Mail \_\_\_\_\_  
Telefon-Nr. \_\_\_\_\_

**ÄRZTLICHER KONTAKT (optional)** Klinik (Abteilung) / Ordination / Arzt \_\_\_\_\_  
Anschrift / Rechnungsadresse \_\_\_\_\_  
Telefon-Nr. \_\_\_\_\_  
E-Mail \_\_\_\_\_

**ANALYSE**  MedikamenteCheck (EDTA Blut oder Speichel)  
 Polygenetische Risikofaktoren Gesamtbericht (EDTA Blut oder Speichel)  
Blutfette: Polygenetische Risikofaktoren Bericht  
Prostatakrebs  
Brustkrebs  
Kolorektales Karzinom  
Diabetes mellitus Typ 2  
Koronare Herzkrankheit  
Bluthochdruck  
Vorhofflimmern  
Triglyzeride  
Hypo-HDL-Cholesterinämie  
Hyper-LDL-Cholesterinämie  
Lipoprotein (a)  
Alzheimer  
 Epigenetisches Alter (EDTA Blut)

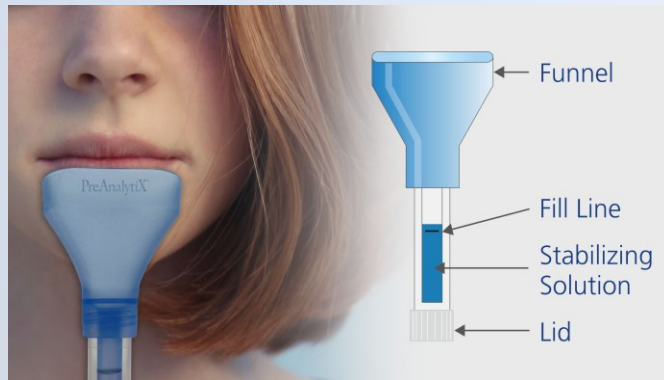
Schwarzottstraße 2a, MSCI | FN 598703 | E info@permedio.at  
2620 Neudorfbrunn | Vertragspartner: 668891 | T +43-2635-2002-600  
Österreich | F +43-2635-2002-604

Aus Gründen der Lesbarkeit wird in unserer Kommunikation darauf verzichtet, geschlechtsspezifische Formulierungen zu verwenden. Soweit personenbezogene Bezeichnungen nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich auf Männer und Frauen in gleicher Weise.

[www.permedio.at](http://www.permedio.at) Seite 1 von 2 | Version: 007  
© 2019 alle Rechte vorbehalten

# Probenabnahme & Transport

## Speichelprobe



## Blutabnahme





# Analyse & Befundzustellung

## Permedio Neunkirchen



## Online Cockpit

MEDIKAMENT	WIRKSTOFF	ENNAHME	GENETIK	WECHSELWIRKUNG	ALLERGIEN
ACIMN 10 mg - Tabletten VORST: 88	Lisinopril	1-0-0	+	+	+
BRILQUE 90 mg - Filmtabletten VORST: 88	Ticagrelor	1-0-1	+	-	+
CONCOR 2,5 mg - Filmtabletten VORST: 88	Bisoprolol	1-0-0	+	+	+
SORTIS 40 mg - Filmtabletten VORST: 88	Atorvastatin	0-0-1	-	-	+
THROMBO ASS 75 mg - Filmtabletten VORST: 88	Acetylsalicylsäure	0-1-0	+	-	+



## PDF

**PERMEDIO**

**TESTZUSAMMENFASSUNG**

EISENKÖLBL JOHANNA 03.02.1945 F35128 F35128































Bei Ihnen wurde ein Test durchgeführt auf 24 Gene, das/die 5 sich auf die Wirksamkeit oder Sicherheit Ihrer Medikation auswirken kann/können: **CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, VKORC1**

Ihre genetische Faktoren können sich auf die Wirksamkeit oder Sicherheit der 140 Arzneimittel auswirken.

**INHALT**

- Einleitung
- Zusammenfassung
- Klassifizierung der Empfehlungen
- Stark betroffene Medikamente, geordnet nach Therapiegebieten
- Zusammenfassung der getesteten Gene und ihrer vorhergesagten Phänotypen
- Arzneimittelspezifische Empfehlungen
- Genspezifische Ergebnisse und ihre prognostizierten Phänotypen
- Rohdaten

Das ist der Bericht über Ihre pharmakogenetischen Testergebnisse. Der Bericht enthält Informationen über die getesteten genetischen Varianten und ihre Auswirkungen auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten. **Dieser Bericht sollte nicht dazu verwendet werden, Ihre**

MEDIKAMENT	WIRKSTOFF	EINNAHME	GENETIK	WECHSELWIRKUNG	ALLERGIEN
  ACEMIN 10 mg - Tabletten	Lisinopril	1-0-0			
  CLOPIDOGREL IA Pharma 75 mg - Filmtabletten	Clopidogrel	1-0-0			
  CONCOR 2,5 mg - Filmtabletten	Bisoprolol	1-0-0			
  PANTOLOC 20 mg - Filmtabletten	Pantoprazol	0-1-0			
  SORTIS 40 mg - Filmtabletten	Atorvastatin	0-0-1			
  THROMBO ASS 75 mg - Filmtabletten	Acetylsalicylsäure	0-1-0			

# Wechselwirkungen

**PANTOLOC 20 mg - Filmtabletten mit CLOPIDOGREL 1A Pharma 75 mg - Filmtabletten**

## PANTOLOC 20 mg - Filmtabletten mit CLOPIDOGREL 1A Pharma 75 mg - Filmtabletten

### Interaktion

**i** VERMINDERTE KARDIOPROTEKTIVE WIRKSAMKEIT VON CLOPIDOGREL MÖGLICH

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

### Informationen für den Arzt

### Effekt

Die gleichzeitige Behandlung mit Omeprazol bzw. Esomeprazol kann möglicherweise die antiaggregatorische und die kardioprotektive Wirksamkeit von Clopidogrel beeinträchtigen.

### Mechanismus

Clopidogrel ist ein Prodrug; der aktive Metabolit wird durch Oxidation von Clopidogrel zu 2-Oxo-Clopidogrel mit nachfolgender Hydrolyse gebildet. Der oxidative Schritt wird hauptsächlich durch CYP2B6 und 3A4, in geringerem Ausmaß auch durch CYP1A1, CYP1A2 und CYP2C19 katalysiert. Die gleichzeitige Behandlung mit CYP2C19-Inhibitoren wie Omeprazol kann die Plasmakonzentrationen des aktiven Clopidogrel-Metaboliten vermindern: Omeprazol, 80

WECHSELWIRKUNG	ALLERGIEN
	
	
	
	
	
	


# CLOPIDOGREL 1A Pharma 75 mg - Filmtabletten

## Allgemeine Information:











Starke Beeinflussung von Wirkung oder Nebenwirkungen. Besprechen Sie das Ergebnis mit Ihrem Arzt oder Ihrer Ärztin.

### Informationen für den Arzt





















#### CYP2C19

 PM LANGSAMER METABOLISIERER

Bei diesem Genotyp liegt eine reduzierte Metabolisierung von Clopidogrel zu aktiven Metaboliten vor. Die Wirkung von Clopidogrel bezüglich der Verhinderung der Thrombozytenaggregation ist wahrscheinlich gering. Empfehlung der internationalen Expertenkommission des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC): Es wird eine alternative antithrombozytäre Therapie (sofern nicht kontraindiziert), z. B. Prasugrel oder Ticagrelor, empfohlen. Diese Empfehlung ist hauptsächlich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom in Betracht zu ziehen, die mit PCI und Stenting behandelt werden und für die Prasugrel und Ticagrelor ebenfalls indiziert sind.



MEDIKAMENT	WIRKSTOFF	EINNAHME	GENETIK	WECHSELWIRKUNG	ALLERGIEN
 <b>ACEMIN 10 mg - Tabletten</b> VIDIERT: SIE	Lisinopril	1-0-0			
 <b>BRILIQUE 90 mg - Filmtabletten</b> VIDIERT: SIE	Ticagrelor	1-0-1			
 <b>CONCOR 2,5 mg - Filmtabletten</b> VIDIERT: SIE	Bisoprolol	1-0-0			
 <b>SORTIS 40 mg - Filmtabletten</b> VIDIERT: SIE	Atorvastatin	0-0-1			
 <b>THROMBO ASS 75 mg - Filmtabletten</b> VIDIERT: SIE	Acetylsalicylsäure	0-1-0			

clopidogrel



**CLOPIDOGREL 1A Pharma 75 mg - Filmtabletten**

---

**CLOPIDOGREL Accord 75 mg - Filmtabletten**

**ENTHÄLT LAKTOSE**

---






## IHRE MESSWERTE

Ø RUHEPULS	BLUTDRUCK	GEWICHT	MIN. PULS	MAX. PULS	O <sub>2</sub> -SÄTTIGUNG	BLUTZUCKER	SCHRITTE
<b>54</b> bpm	<b>121 / 79</b> mmHg	<b>95</b> kg	<b>52</b> bpm	<b>110</b> bpm	<b>99</b> %	Neuer Wert	<b>12</b>
17.10.2020	04.10.2020	03.10.2020	17.10.2020	17.10.2020	17.10.2020		18.10.2020
Neuer Wert	Neuer Wert	Neuer Wert			Neuer Wert		

## ZUSÄTZLICHE INFOS ANZEIGEN

- Patient hat eine Laktose-Intoleranz
- Patient hat eine Histamin-Intoleranz \*
- Patient leidet an Myasthenia gravis \*
- Patient leidet am Long-QT Syndrom \*

### Legende anzeigen

MEDIKAMENT	WIRKSTOFF	EINNAHME	WIRKUNG/NEBENWIRKUNG	WEC
<b>FURON - Tabletten 40 mg</b>  <b>VIDIERT: SIE</b> <b>ENTHÄLT LAKTOSE</b> <b>VORSICHT BEI HISTAMININTOLERANZ</b>  <b>VERSTÄRKT MYASTHENIE</b>	Furosemid	1-1-0		
<b>PANTOLOC 40 mg - Filmtabletten</b>  <b>VIDIERT: SIE</b>	Pantoprazol	1-0-0		

## Herzinfarkt



## Schlaganfall



## Depression



## Krebs



- **2 500 000 genetische Marker (SNPs)**
- **Microarray Technologie / Next Generation Sequencing (NGS)**
- **2000 Anwendungsgebiete**

# Permedio MediCheck



Angehörige



Kunde



Apotheker



Arzt



# ZUSAMMENFASSUNG

## Pharmakogenetik

- **Evidenzbasiert**
- **30% weniger Nebenwirkungen**
- **Höhere Wirksamkeit (bis zu 300%)**
- **Sind alle CIPIC (Level 1) Veränderungen vorhanden?**
- **Welche Handlungsempfehlungen? DPWG vs. CIPIC**

**DANKE!**

