Universität Basel

solothurner spitäler SOH

GSASA Workshop: Klinische Pharmazie

Dr. Markus L. Lampert
Klinischer Pharmazeut Solothurner Spitäler & Lehrbeauftragter für Klinische Pharmazie, Universität Basel

25. November 2020

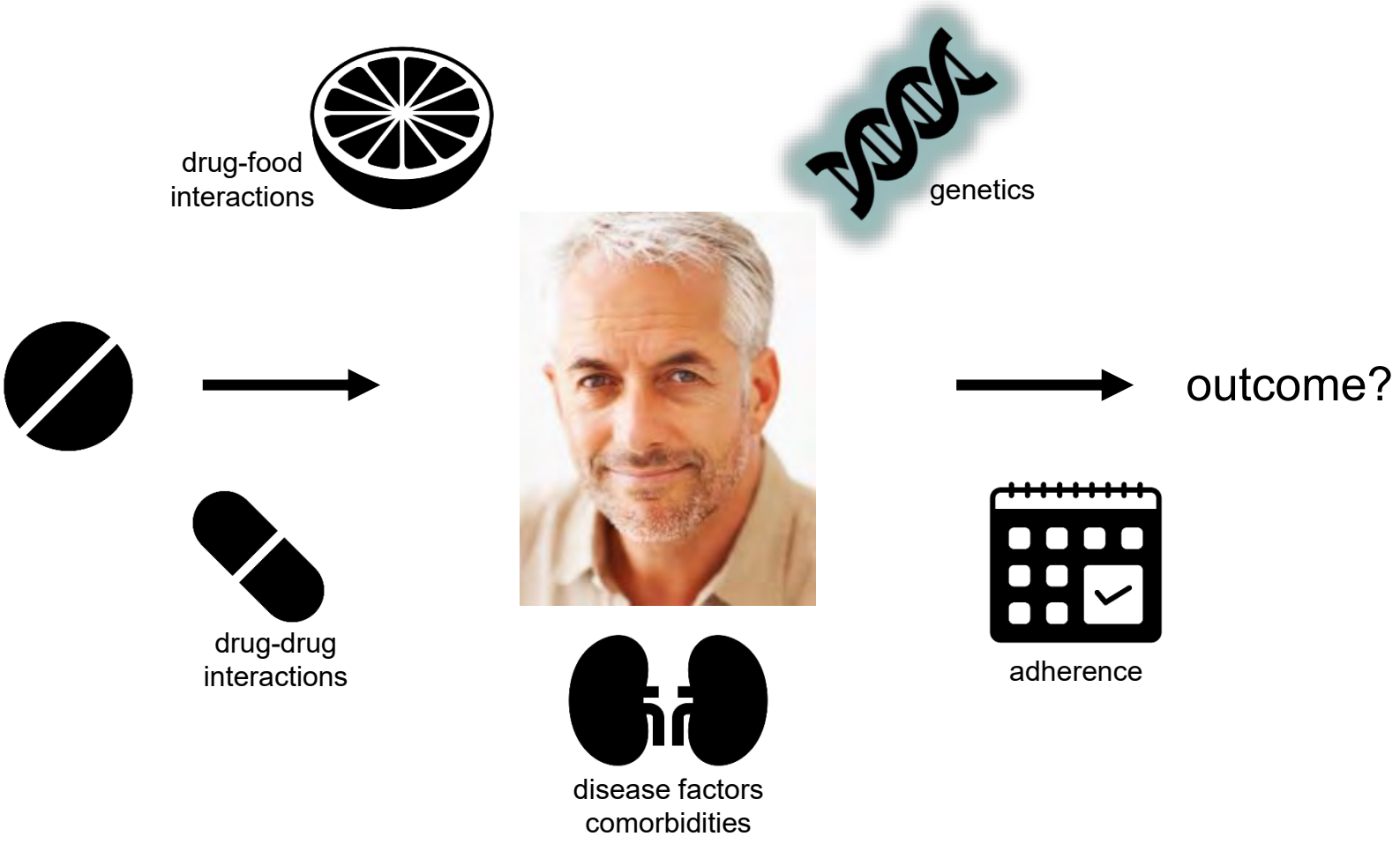
Deklaration von Interessenskonflikten.

Finanzielle oder Eigentümerinteressen irgendeiner Art in der pharmazeutischen Industrie und anderen Firmen des Gesundheitssystems: Aktien, Beteiligungen, Obligationen, Eigentumsrechte, Patentrechte usw.	keine
Tätigkeiten für die pharmazeutische Industrie und andere Firmen des Gesundheitssystems: Anstellungs- oder Auftragsverhältnisse, Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Beiräte oder sonstige Berater- oder Gutachtertätigkeiten (auch unentgeltlich; jedoch keine einmalige / nicht wiederkehrende Aufträge)	keine
Drittmittel / Spenden von der pharmazeutischen Industrie oder anderen Firmen des Gesundheitssystems: an die Spitalapotheke, aber auch über Spitalfonds (Chefapotheker deklarieren alles; ansonsten werden nur Drittmittel / Spenden für Projekte, welche die Person selber betreffen, deklariert), keine punktuellen finanziellen Vorteile (wie z.B. Kongresseinladungen)	keine
Persönliche Beziehungen zu Personen der pharmazeutischen Industrie und anderen Firmen des Gesundheitssystems: Verwandtschaft 1. Grades und/oder Personen im gleichen Haushalt	keine
Sonstige Mitgliedschaften: Fachgesellschaften (inkl. Angabe der Funktion innerhalb der entsprechenden Gesellschaft), politische Parteien (demokratisch gewählte Abgeordnete auf kantonaler oder nationaler Ebene)	Schweizerischer Apothekerverband (pharmaSuisse) Verein schweizerischer Amts- und Spitalapotheker (GSASA) European Society of Clinial Pharmacy (past president)

Programm.

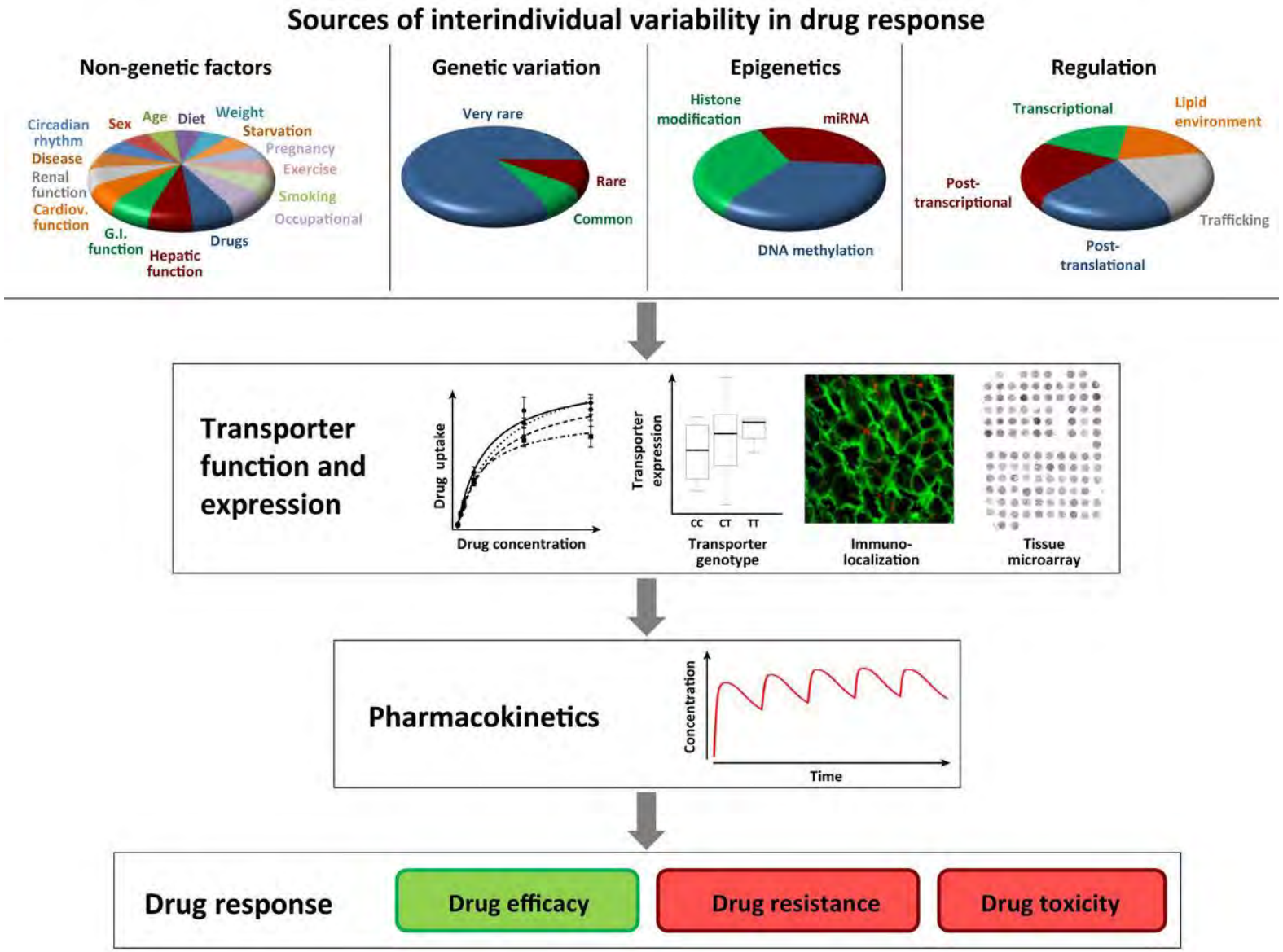
Be-ginn	Ende	Zeit	Programm	Moderator
11.45	**13.00**	**01:15**	**Workshop: Klinische Pharmazie II**	**Dr. Markus Lampert**
11.45	11.55	00:10	Begrüssung und kurze theoretische Einführung	
11.55	12.00	00:05	Fallvorstellung	
12.00	12.30	00:30	Diskussion in Gruppen von 7-8 Teilnehmenden	
12.30	12.55	00:25	Präsentation und Besprechung im Plenum	
12.55	13.00	00:05	Schlussbetrachtung	

Lernziele des Workshops.

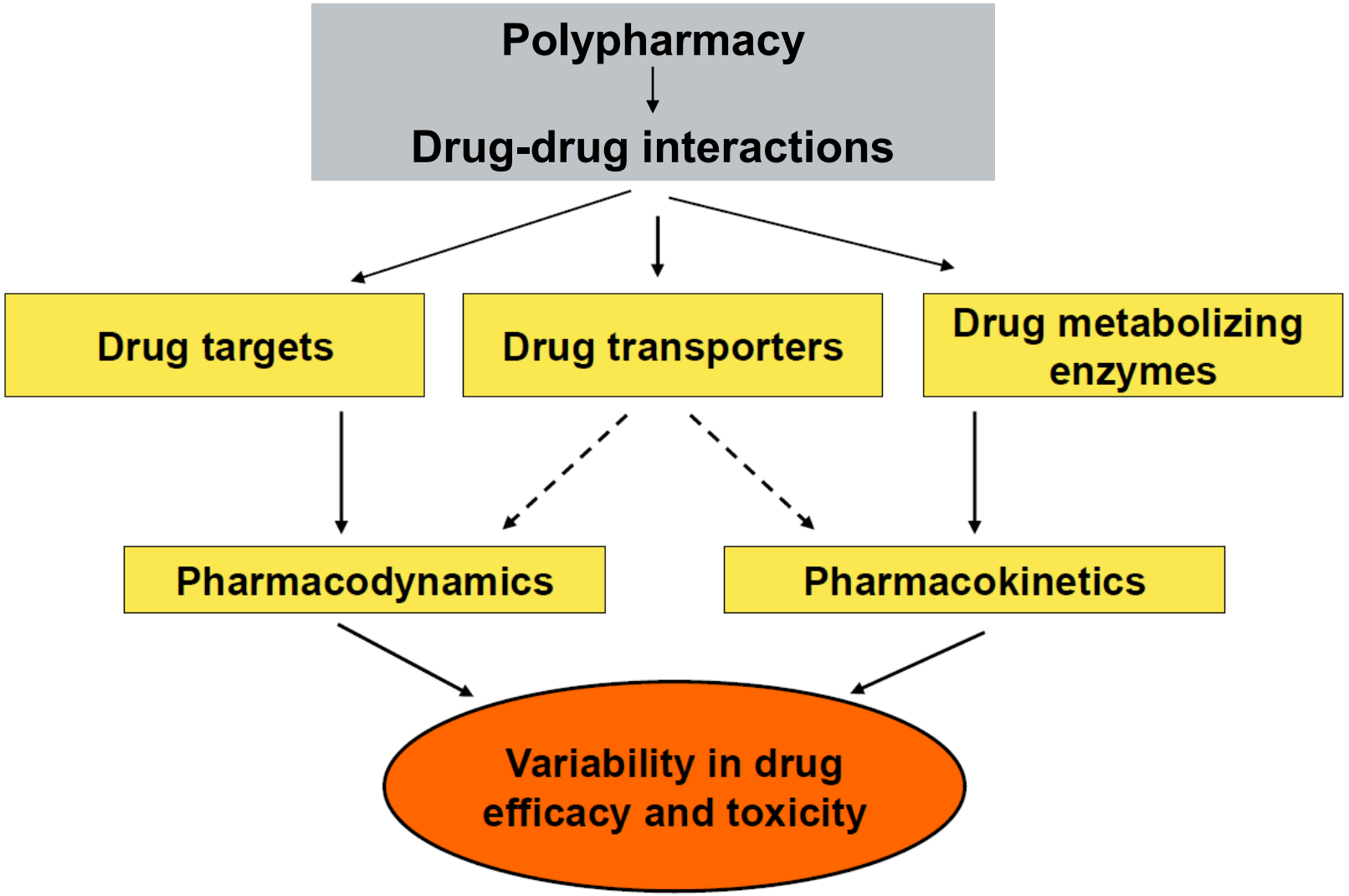


Lernziel:
Die Teilnehmenden lernen an einem Fallbeispiel, wie pharmakogenetische Informationen in eine Medikationsanalyse einbezogen werden können und erkennen deren Mehrwert.

Variabilität der Arzneiwirkung.



Variabilität der Arzneiwirkung



Fallbeispiel:

Ausgangslage
Herr B. (*1960) nimmt seit knapp 2 Jahren Venlafaxin (Efexor®) bis 300 mg/d ein. Dieses habe er gut vertragen, jedoch konnte darunter keine Remission der Depression erzielt werden. Aktuell verschlechtert sich sein Zustand stark, so dass er für eine **stationäre Behandlung in die psychiatrische Klinik** eintritt. Dort wird nach Messung der Venlafaxin-Blutspiegel und Bestimmung des ABCB1 Genotyps, ein Wechsel auf Bupropion (Wellbutrin®) verordnet.

Diagnoseliste
- Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
- St. n. Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) vor 5 Monaten mit PCI
- Vorhofflimmern (CHA_2DS_2-VASc = 3 Punkte, HAS-BLED = 2 Punkte)
- Diabetes mellitus Typ 2 (HbA1c 6.9%; vor 3 Wochen gemessen)

Medikamente aktuell:

Venlafaxin ER	150 mg	1-0-0-0
Bupropion (Wellbutrin® XR)	150 mg	1-0-0-0
Edoxaban (Lixiana®)	60 mg	1-0-0-0
Clopidogrel (Plavix®)	75 mg	1-0-0-0
Atorvastatin	40 mg	1-0-0-0
Nebivolol	5 mg	1-0-0-0
Candesartan	16 mg	1-0-0-0
Sitagliptin / Metformin (Janumet®)	50 / 1000 mg	1-1-0-0

Verlauf
Herr B. leidet seit der überlappenden Umstellung von Venlafaxin auf Bupropion 300 mg/d unter stark einschiessenden («explosionsartigen») Kopfschmerzen sowie Konzentrationsstörungen. Durch Reduktion von Bupropion auf 150 mg/d verbesserte sich die Verträglichkeit etwas.

Aufgrund der langen, unbefriedigenden Therapie der Depression und der aktuellen Problematik schlagen Sie eine **CYP p450-Genotypisierung** vor.

Befunde.

- Blutdruck: 145/86 mmHg; Puls: 73 min^{-1}
- eGFR (CKD-Epi) 69 ml/min
- *Spiegelmessung Venlafaxin (vor Umstellung auf Bupropion)*
  Venlafaxin + O-Desmethylvenlafaxin = 3.48 µmol/l (Ref.: 0.36–1.44 µmol/l)

ABCB1 Genotypisierung

Ergebnis:
rs2032583: TT und rs2235015: GG (jeweils homozygot)
Interpretation:
Die nachgewiesenen genetischen Varianten weisen auf eine VERMINDERTE Passage von Antidepressiva durch die Blut-Hirn-Schranke hin. Empfohlen wird entweder die Verordnung eines Non-Substrats des P-Glykoproteins in der Standarddosierung (z.B. Fluoxetin, Mirtazapin, Agomelatin, Bupropion) oder die Verordnung eines Substrats des P-Glykoproteins unter frühzeitiger Anwendung von Eskalationsstrategien, z.B. Dosissteigerung, Augmentation, Kombination von verschiedenen Antidepressiva. Substrate des P-Glykoproteins: Paroxetin, (Es-) Citalopram, Venlafaxin, Amitriptylin (oxid), Nortriptylin, Trimipramin, Sertralin, Doxepin, Vortioxetin.

CYP p450 Genotypisierung

2B6: verminderte Enzymaktivität

2C19: poor metaboliser

2D6: extended metaboliser (normale Enzymaktivität)

Fragestellungen.

1. Ist die Pharmakotherapie des Patienten grundsätzlich angemessen? (Indikationen, Dosierungen etc.)
2. Was fällt bei der Medikamentenkombination von Herrn B. auf?
3. Für welche Medikamente von Herr B. könnten die pharmakogenetischen Ergebnisse eine Relevanz haben?
4. Welche Medikamente könnten am ehesten die Kopfschmerzen bei Herr B. auslösen?
5. Was empfehlen Sie unter Berücksichtigung der Pharmakogenetik für die weitere Behandlung mit Bupropion?
6. Würden Sie für Herrn B. aufgrund des Blutungsrisikos einen PPI empfehlen? Wenn ja, welchen?

Diskutieren Sie die Fragen in der Gruppe

Zeit: 30 Minuten

Hintergründe und Lösungsansätze

1. Ist die Pharmakotherapie des Patienten grundsätzlich angemessen? (Indikationen, Dosierungen etc.)

Diagnoseliste

- Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
- St. n. Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) vor 5 Monaten mit PCI
- Vorhofflimmern (CHA_2D_2S-VASc = 3 Punkte, HAS-BLED = 2 Punkte)
- Diabetes mellitus Typ 2 (HbA1c 6.9%; vor 3 Wochen gemessen)

Venlafaxin ER	150 mg	1-0-0-0
Bupropion (Wellbutrin® XR)	150 mg	1-0-0-0
Edoxaban (Lixiana®)	60 mg	1-0-0-0
Clopidogrel (Plavix®)	75 mg	1-0-0-0
Atorvastatin	40 mg	1-0-0-0
Nebivolol	5 mg	1-0-0-0
Candesartan	16 mg	1-0-0-0
Sitagliptin / Metformin (Janumet®)	50 / 1000 mg	1-1-0-0

Indikation Antikoagulation bei VHF.

CHA_2DS_2-VASc Score for Atrial Fibrillation Stroke Risk ☆

3 points

Stroke risk was 3.2% per year in >90,000 patients (the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study) and 4.6% risk of stroke/TIA/systemic embolism.

HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk

2 points

Risk was 4.1% in one validation study (Lip 2011) and 1.88 bleeds per 100 patient-years in another validation study (Pisters 2010).

Anticoagulation can be considered, however patient does have moderate risk for major bleeding (~2/100 patient-years).

MD+CALC

www.mdcalc.com

ESC Guideline 2020: Vorhofflimmern

Recommendations for patients with AF and an ACS, PCI, or CCS[1068]

General recommendations for patients with AF and an indication for concomitant antiplatelet therapy	Class[a]	Level[b]
In AF patients eligible for NOACs, it is recommended to use a NOAC[c] in preference to a VKA in combination with antiplatelet therapy.[1079,1081]	I	A
In patients at high bleeding risk (HAS-BLED ≥3), rivaroxaban 15 mg o.d. should be considered in preference to rivaroxaban 20 mg o.d. for the duration of concomitant single or DAPT, to mitigate bleeding risk.[1080]	IIa	B
In patients at high bleeding risk (HAS-BLED ≥3), dabigatran 110 mg b.i.d. should be considered in preference to dabigatran 150 mg b.i.d. for the duration of concomitant single or DAPT, to mitigate bleeding risk.[1079]	IIa	B
In AF patients with an indication for a VKA in combination with antiplatelet therapy, the VKA dosing should be carefully regulated with a target INR of 2.0 - 2.5 and TTR>70%.[1094,1095,1104,1105]	IIa	B
Recommendations for AF patients with ACS		
In AF patients with ACS undergoing an uncomplicated PCI, early cessation (≤1 week) of aspirin and continuation of dual therapy with an OAC and a $P2Y_{12}$ inhibitor (preferably clopidogrel) for up to 12 months is recommended if the risk of stent thrombosis[d] is low or if concerns about bleeding risk[e] prevail over concerns about risk of stent thrombosis,[d] irrespective of the type of stent used.[1090,1092–1095]	I	B
Triple therapy with aspirin, clopidogrel, and an OAC[f] for longer than 1 week after an ACS should be considered when risk of stent thrombosis[d] outweighs the bleeding risk,[e] with the total duration (≤1 month) decided according to assessment of these risks, and the treatment plan should be clearly specified at hospital discharge.	IIa	C
Recommendations in AF patients with a CCS undergoing PCI		
After uncomplicated PCI, early cessation (≤1 week) of aspirin and continuation of dual therapy with OAC for up to 6 months and clopidogrel is recommended if the risk of stent thrombosis[d] is low or if concerns about bleeding risk[e] prevail over concerns about risk of stent thrombosis,[d] irrespective of the type of stent used.[1076,1078–1081]	I	B
Triple therapy with aspirin, clopidogrel, and an OAC[f] for longer than 1 week should be considered when risk of stent thrombosis[d] outweighs the bleeding risk,[e] with the total duration (≤1 month) decided according to assessment of these risks, and the treatment plan should be clearly specified at hospital discharge.	IIa	C

© ESC 2020

Hintergründe und Lösungsansätze

2. Was fällt bei der Medikamentenkombination von Herr B. auf?

- Arzneimittelinteraktionen:

Betroffen	Verursacher	Mechanismus
Bupropion	Clopidogrel	CYP2B6-Hemmung, Plasmaspiegelerhöhung Bupropion.
Venlafaxin Nebivolol	Bupropion	CYP2D6-Hemmung, Plasmaspiegelerhöhung Venlafaxin und Nebivolol.

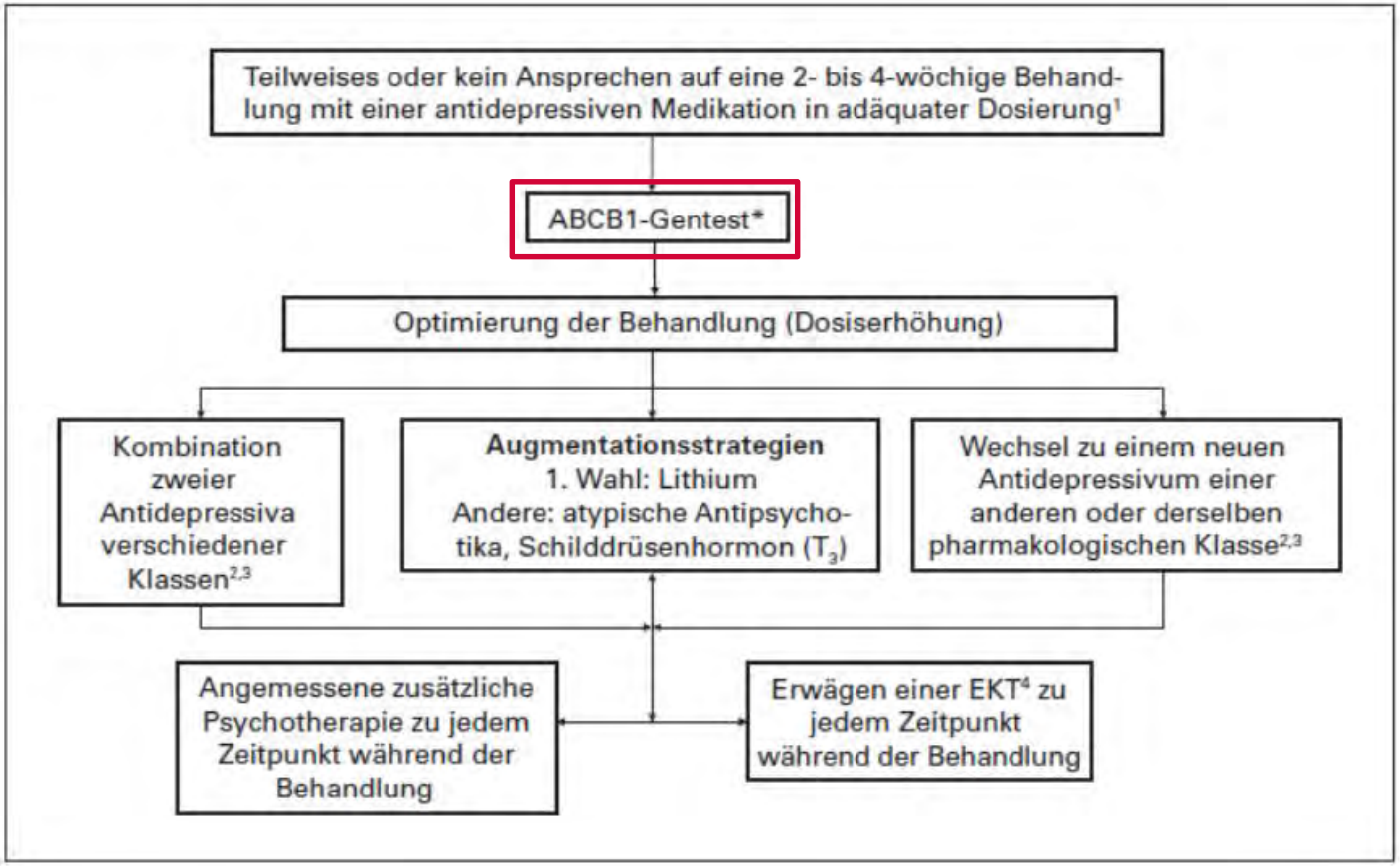
Hintergründe und Lösungsansätze

3. Für welche Medikamente von Herr B. könnten die pharmakogenetischen Ergebnisse eine Relevanz haben?

- **Venlafaxin** → CYP2D6, ABCB1
- **Bupropion** → CYP2B6
- **Clopidogrel** → CYP2C19
- **Atorvastatin** → SLCO1B1

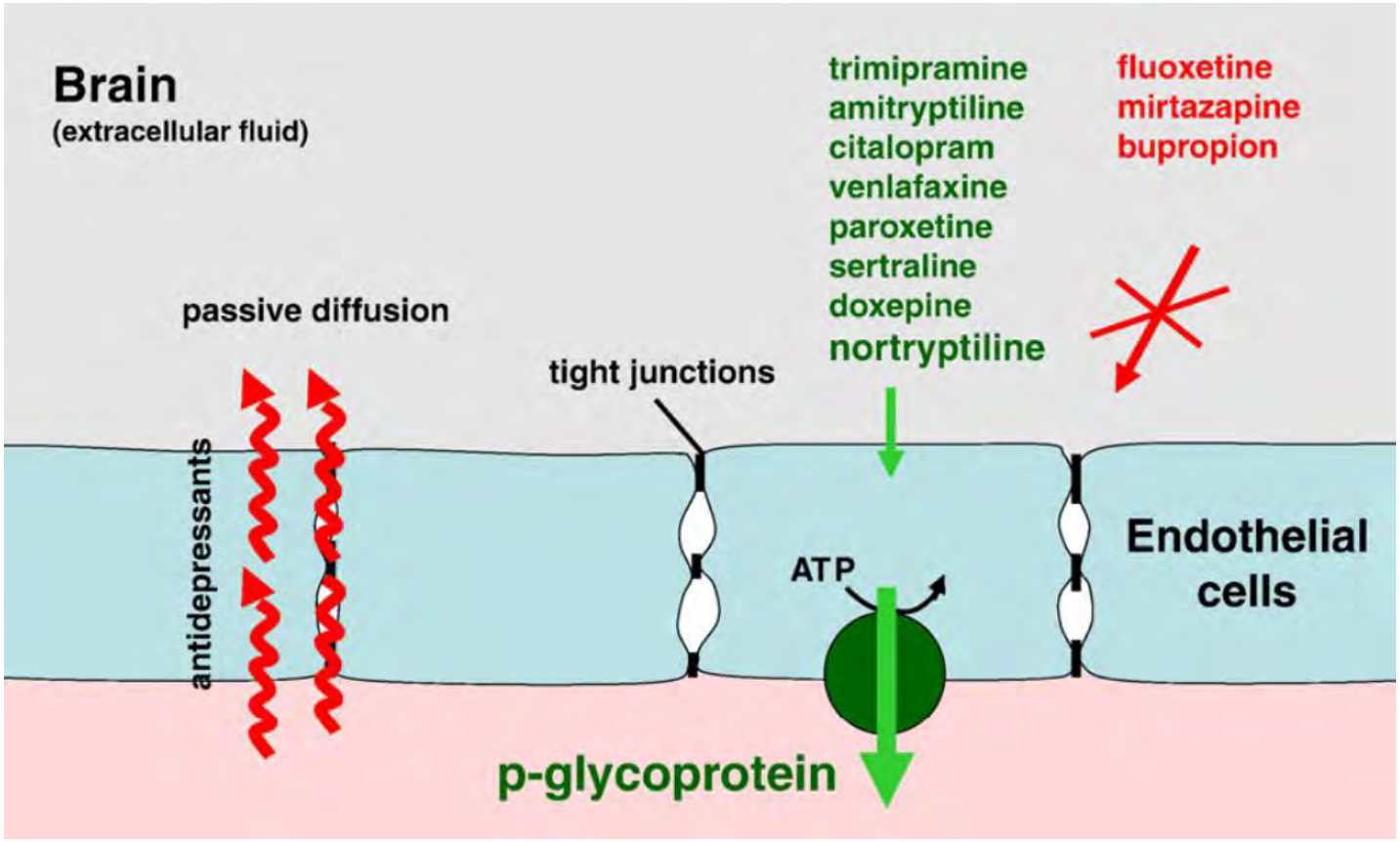
- Empfehlungsleitlinien: DPWG und CPIC
  https://www.knmp.nl/downloads/pharmacogenetic-recommendations-november-2020.pdf
  https://cpicpgx.org/guidelines/

Vorgehen bei non-response in der Depressionsbehandlung



Holsboer S et al: Die Akutbehandlung depressiver Episoden. Swiss Medical Forum 2016;16(35):716–724

Antidepressiva und pGP (ABCB1-Transporter)

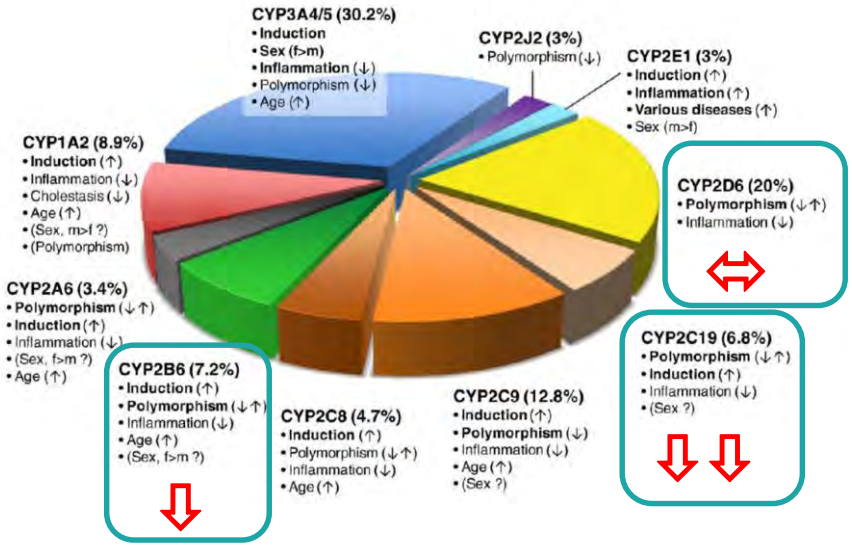


Horstmann S, Binder EB; Pharmacology & Therapeutics 2009
DOI:10.1016/j.pharmthera.2009.06.007

Antidepressiva: Metabolismus

Antidepressant	Enzymes responsible for biotransformation
PGp Substrat ⇩	
Tricyclic antidepressants (demethylation)	CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4
Tricyclic antidepressants (hydroxylation)	CYP2D6
Fluoxetine	CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Paroxetine	CYP2D6, CYP3A4
Fluvoxamine	CYP1A2, CYP2D6
Sertraline	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Citalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Escitalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Venlafaxine	CYP2D6, CYP3A4
Duloxetine	CYP2D6, CYP1A2
Mirtazapine	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4
Reboxetine	CYP3A4
Trazodone	CYP3A4
Nefazodone	CYP3A4
Bupropion	CYP2B6
Agomelatine	CYP1A2

CYP2C19



= Enzyminhibitor

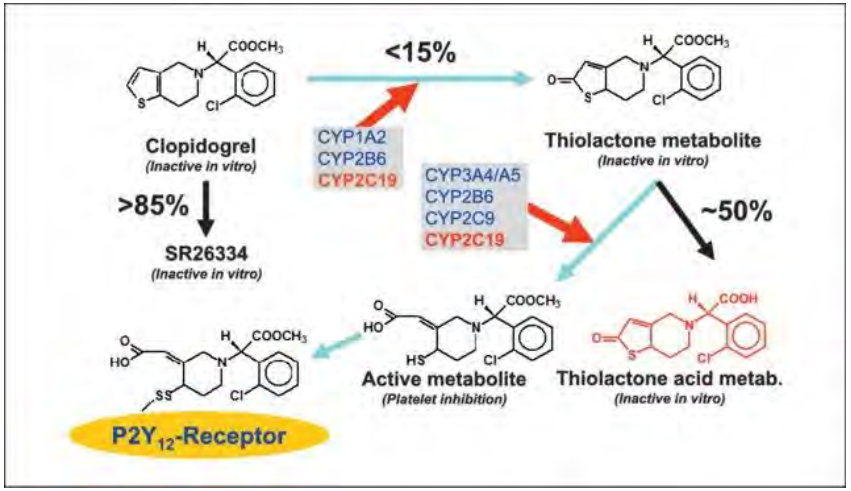
© 2019 by M. Lampert

CYP2D6-Polymorphismus.

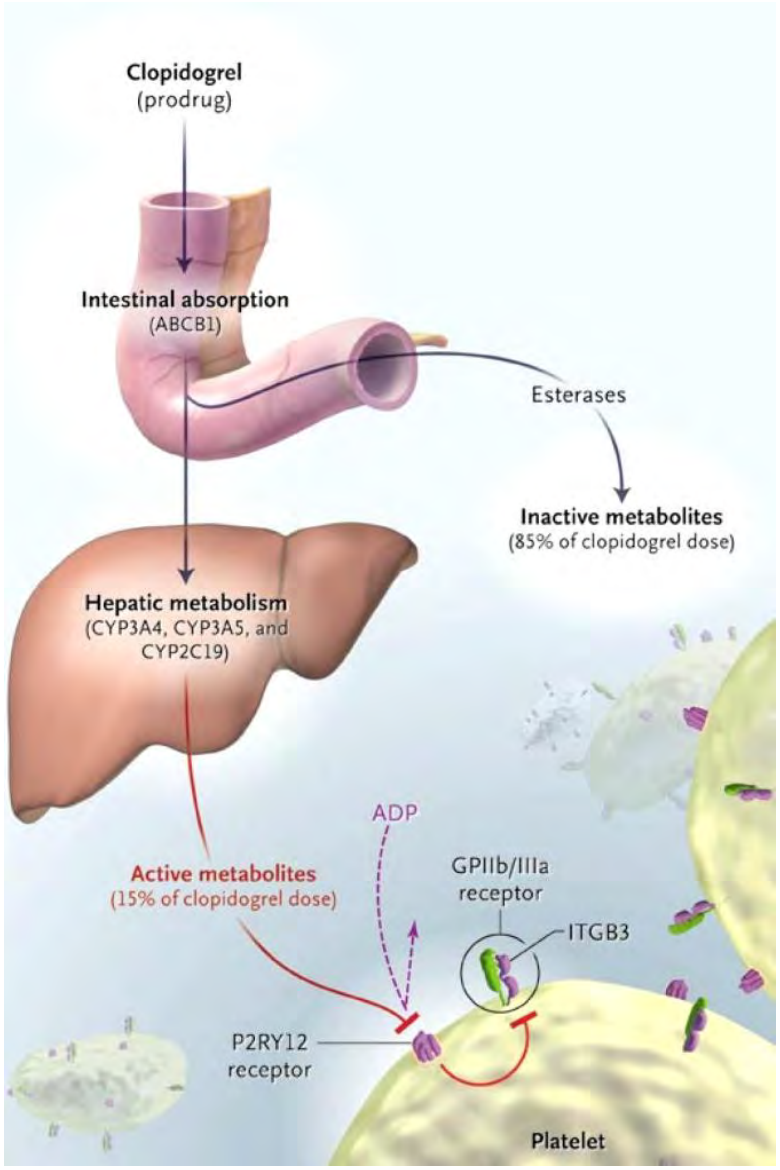
Ergebnis der untersuchten Variationen

ANNOTATION	AS-AUSTAUSCH	POS.-INFO	IN HAPLOTYP	GENOTYP		
-	-	copy number variation	*5, *XN	Anzahl Genkopien:		2
rs35742686	-	NM_000106.4:c.775delA	*3	A/A	A/-	-/-
rs3892097	-	NM_000106.4:c.506-1G>A	*4	G/G	G/A	A/A
rs5030655	-	NM_000106.4:c.454delT	*6	T/T	T/-	-/-
rs5030867	H324P	NM_000106.4:c.971A>C	*7	A/A	A/C	C/C
rs5030865	G169X	NM_000106.4:c.505G>T	*8	G/G	G/T	T/T
rs5030865	G169R	NM_000106.4:c.505G>A	*14	G/G	G/A	A/A
rs5030656	K281del	NM_000106.5:c.841_843delAAG	*9	AAG/AAG	AAG/-	-/-
rs1065852	P34S	NM_000106.4:c.100C>T	*4, *10	C/C	C/T	T/T
rs201377835	-	NM_000106.5:c.181-1G>C	*11	G/G	G/C	C/C
rs28371706	T107I	NM_000106.4:c.320C>T	*17	C/C	C/T	T/T
rs59421388	V338M	NM_000106.4:c.1012G>A	*29	G/G	G/A	A/A
rs28371725	-	NM_000106.4:c.985+39G>A	*41	G/G	G/A	A/A

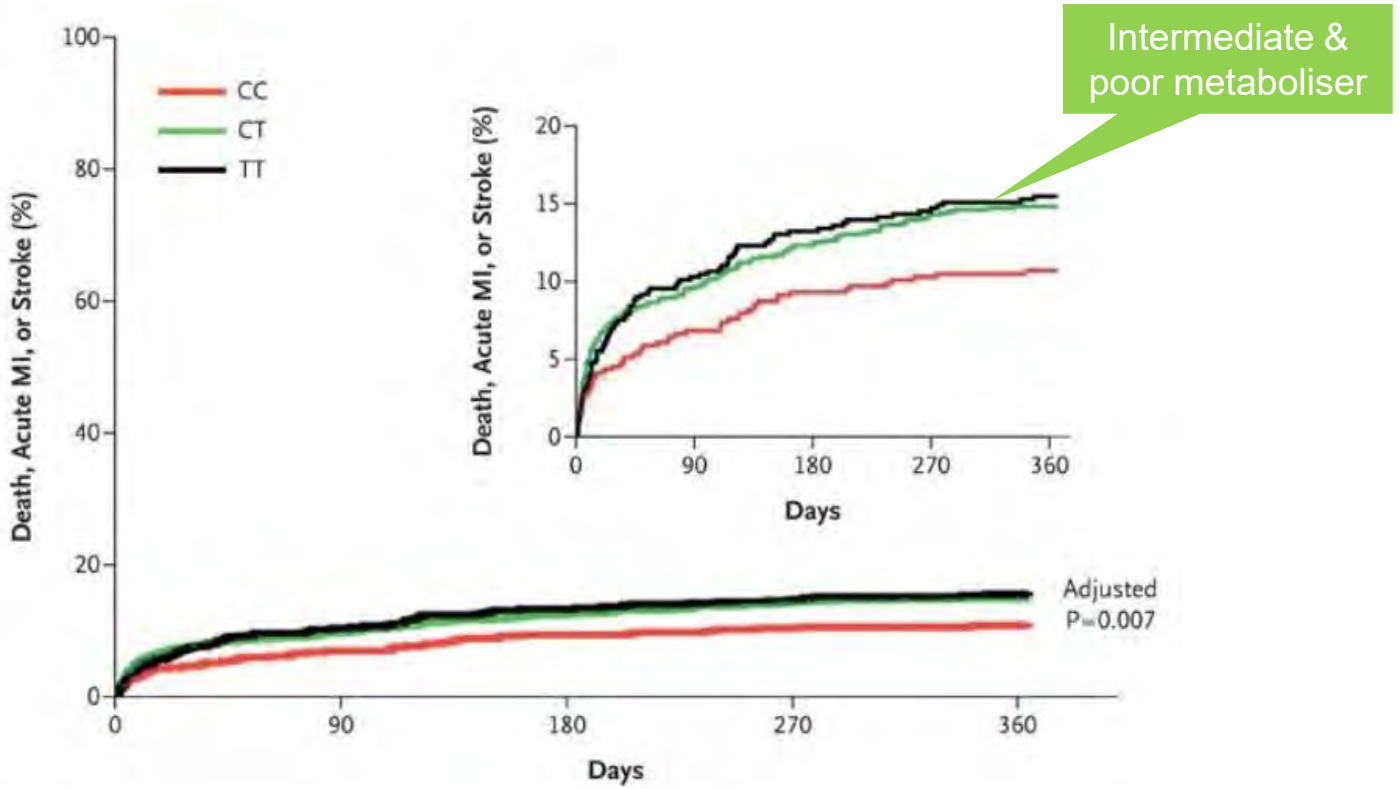
Clopidogrel: drug-gene interactions



Thromb Haemost 2013; 109(05): 834-845
DOI: 10.1160/TH12-08-0588



Clopidogrel



No. at Risk					
CC	564	527	514	509	507
CT	1050	953	925	907	902
TT	574	517	501	493	489

Simon T; N Engl J Med 2009; 360:363-375

Clopidogrel: Pgx in drug labels.

EMA

The influence of CYP2C19 genotype on clinical outcomes in patients treated with clopidogrel has not been evaluated in prospective, randomised, controlled trials. There have been a number of retrospective analyses, however, to evaluate this effect in patients treated with clopidogrel for whom there are genotyping results: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), and ACTIVE-A (n=601), as well as a number of published cohort studies.

Swissmedic

The weak metabolism by CYP2C19 is associated with a reduced antiplatelet effect of clopidogrel. A higher dosage (initial dose 600 mg, followed by 150 mg/day) in slow metabolisers increases the antiplatelet effect. The use of higher doses of clopidogrel in slow metabolisers should be considered. An appropriate dose for this patient population has not yet been determined in clinical outcome studies.

FDA

Consider use of another platelet P2Y12 inhibitor in patients identified as CYP2C19 poor metabolizers...

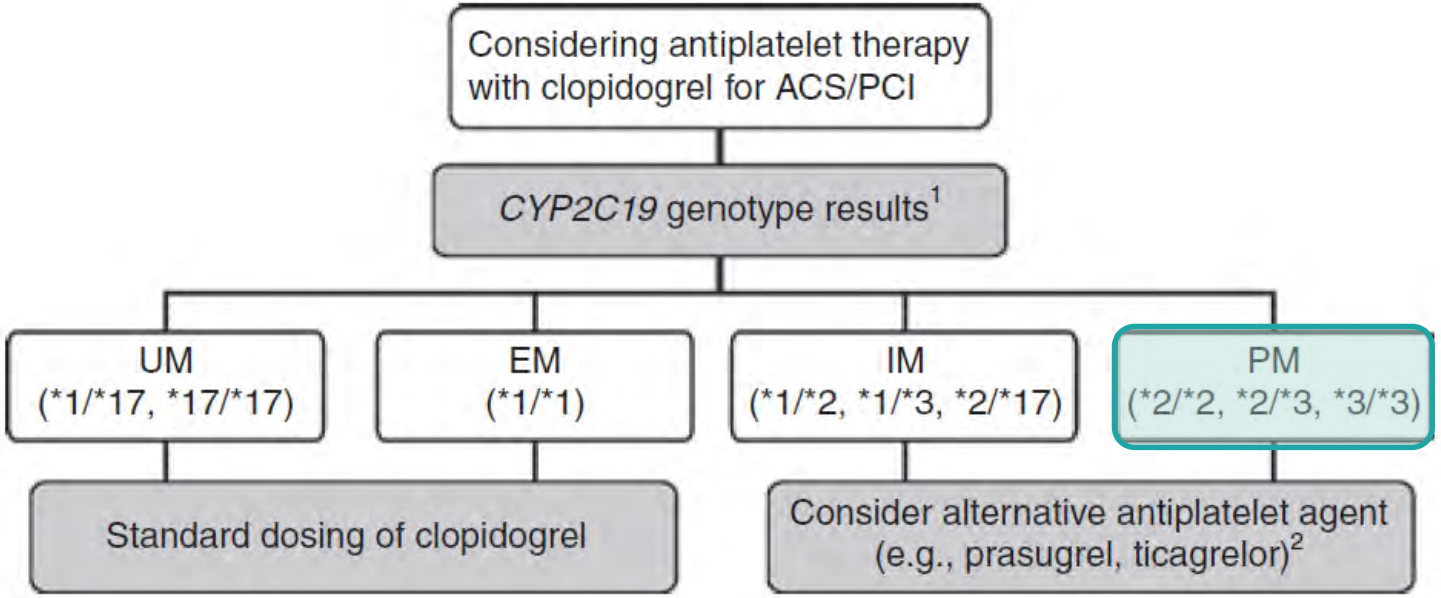
Clopidogrel: dose escalation?

Supplemental Table S8. Evidence linking *CYP2C19* genotype with phenotype (CLOPIDOGREL DOSE ESCALATION)

Study Endpoints	Major Findings	References	Level of Evidence*
Ex vivo platelet aggregation	Higher-dose clopidogrel can increase the degree of platelet inhibition in healthy subjects heterozygous for *CYP2C19* LOF alleles	Simon, *et al*. 2011 (57)	High
Ex vivo platelet aggregation	Higher-dose clopidogrel can increase the degree of platelet inhibition in patients heterozygous for *CYP2C19* LOF alleles but less so in patients homozygous for LOF alleles	Gladding, *et al*. 2008 (154), Gladding, *et al*. 2009 (40), Barker, *et al*. 2010 (155), Bonello, *et al*. 2010 (156), Alexopoulos, *et al*, 2011 (157), Collet, *et al*. 2011 (114), Cuisset, *et al*. 2011 (122), Mega, *et al*. 2011 (158)	High
Clinical: composite end point of cardiovascular death, MI and ST	Higher dose clopidogrel on the basis of platelet function monitoring does not result in clinical benefit among ACS/PCI patients.	Price, *et al*. 2011 (159), Collet, *et al*. 2012 (160)	High

https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-clopidogrel-and-cyp2c19/

CPIC Empfehlung.



https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-clopidogrel-and-cyp2c19/

Fragestellungen.

1. Ist die Pharmakotherapie des Patienten grundsätzlich angemessen? (Indikationen, Dosierungen etc.)
2. Was fällt bei der Medikamentenkombination von Herrn B. auf?
3. Für welche Medikamente von Herr B. könnten die pharmakogenetischen Ergebnisse eine Relevanz haben?
4. *Welche Medikamente könnten am ehesten die Kopfschmerzen bei Herr B. auslösen?*

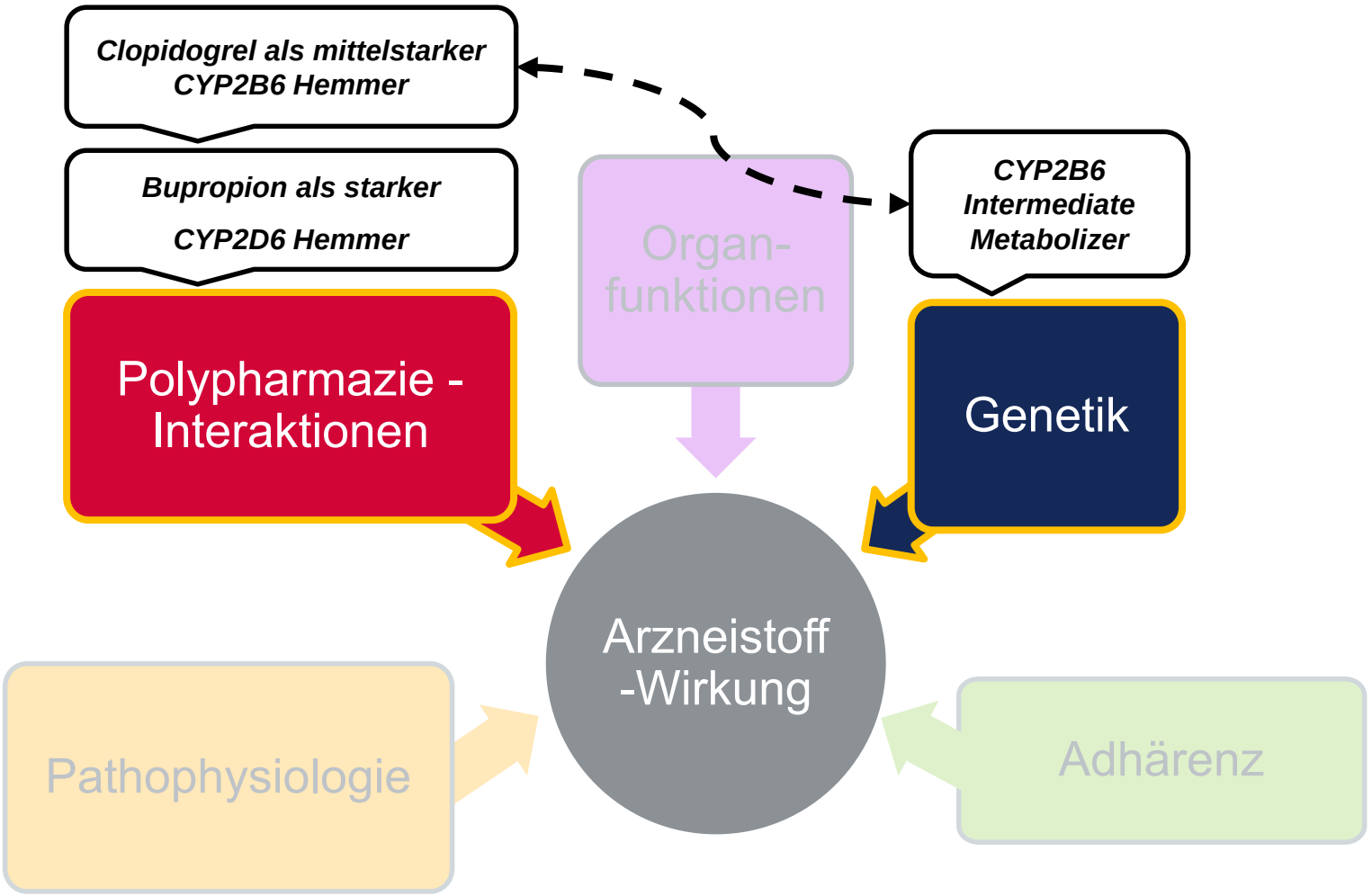
   Gemäss Fachinformation sind Kopfschmerzen eine häufige bis sehr häufige UAW von:

   - **Venlafaxin** (DD Entzugssymptomatik)
   - **Bupropion**
   - **Nebivolol**

Fragestellungen.

1. Ist die Pharmakotherapie des Patienten grundsätzlich angemessen? (Indikationen, Dosierungen etc.)
2. Was fällt bei der Medikamentenkombination von Herrn B. auf?
3. Für welche Medikamente von Herr B. könnten die pharmakogenetischen Ergebnisse eine Relevanz haben?
4. Welche Medikamente könnten am ehesten die Kopfschmerzen bei Herr B. auslösen?
5. Was empfehlen Sie unter Berücksichtigung der Pharmakogenetik für die weitere Behandlung mit Bupropion?
6. Würden Sie für Herrn B. aufgrund des Blutungsrisikos einen PPI empfehlen? Wenn ja, welchen?

Welche Effekte sind in diesem Fall besonders relevant?



Fragestellungen.

1. Ist die Pharmakotherapie des Patienten grundsätzlich angemessen? (Indikationen, Dosierungen etc.)
2. Was fällt bei der Medikamentenkombination von Herrn B. auf?
3. Für welche Medikamente von Herr B. könnten die pharmakogenetischen Ergebnisse eine Relevanz haben?
4. Welche Medikamente könnten am ehesten die Kopfschmerzen bei Herr B. auslösen?
5. Was empfehlen Sie unter Berücksichtigung der Pharmakogenetik für die weitere Behandlung mit Bupropion?
6. Würden Sie für Herrn B. aufgrund des Blutungsrisikos einen PPI empfehlen? Wenn ja, welchen?

6. Würden Sie für Herrn B. aufgrund des Blutungsrisikos einen PPI empfehlen? Wenn ja, welchen?

Universitätsspital Basel

Prophylaxe gastroduodenaler Ulzera bei Risikomedikation – rationaler Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Risikomedikation	PPI empfohlen	PPI erwägen[1]
NSAR	• TAH *od.* therap. Antikoagulation[2] *od.* Komedikation mit Kortikosteroid *od.* SSRI/SNRI • Alter ≥ 65 Jahre • *H. pylori* Infektion • Ulkusanamnese	
COX-2-Hemmer (Coxibe)	• Einfache TAH *od.* therap. Antikoagulation mit DOAK od. Heparinen *od.* Komedikation mit Kortikosteroid	• Einfache TAH *od.* therap. Antikoagulation mit DOAK od.
TAH	• Therap. Antikoagulation *od.* Komedikation mit NSAR *od.* Kortikosteroid • Einfache TAH + Komedikation mit Coxib + Alter ≥ 65 Jahre *od. H. pylori* Infektion • Doppelte TAH + Komedikation mit Coxib *od.* SSRI/SNRI • Doppelte TAH + Alter ≥ 65 Jahre + *H. pylori* Infektion • Ulkusanamnese	• Einfache TAH + Komedikation mit Coxib *od.* SSRI/SNRI • Einfache TAH + Alter ≥ 65 Jahre *od. H. pylori* Infektion • Doppelte TAH
Coumarinderivaten	• Ulkusanamnese	SSRI/SNRI • Alter ≥ 65 Jahre • *H. pylori* Infektion
Therap. Antikoagulation mit DOAK od. Heparinen	• TAH *od.* Komedikation mit NSAR[2] • Komedikation mit Coxib + Alter ≥ 65 Jahre *od. H. pylori* Infektion • Ulkusanamnese	• Komedikation mit Coxib *od.* Kortikosteroid *od.* SSRI/SNRI • Alter ≥ 65 Jahre • *H. pylori* Infektion

6. Würden Sie für Herrn B. aufgrund des Blutungsrisikos einen PPI empfehlen? Wenn ja, welchen?

	CYP2C19 poor metaboliser	clopidogrel
clopidogrel	■■■■	
L Q lansoprazol	⚠	■■
Q omeprazol	■■■	■■■
L Q pantoprazol	■	■■
L rabeprazol	⚠	■■

Konklusionen

- Pharmakogenetische Patientendaten erweitern die Möglichkeiten der Medikationsanalyse
- Pharmakogenetische Analysen können preemptiv oder reaktiv durchgeführt werden
- Pharmakogenetik soll eingebettet sein in eine ganzheitliche Betrachtungsweise
- Interaktionen mit andern Medikamenten können zur Phänokonversion führen

Universität Basel

Pharmacogenetic Testing of Patients with unwanted Adverse Drug Reactions or Therapy Failure

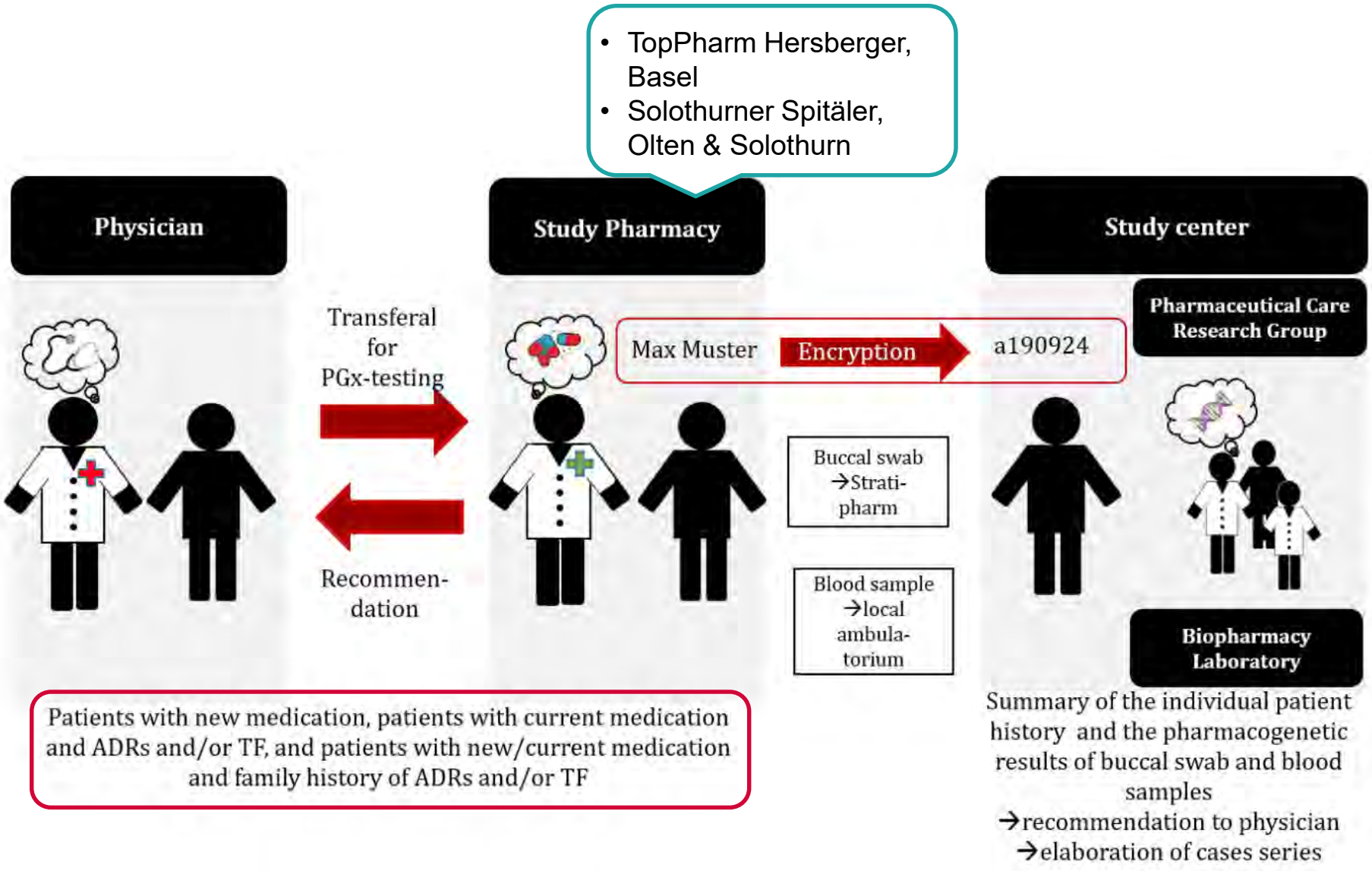
Aim: the compilation of case reports, where pharmacogenetic testing is applied to determine **the hereditable component** of the patient's susceptibility to experience **therapy failure and/or adverse drug reactions**.

Patienten gesucht !

(Einzugsgebiet der EKNZ: Aargau, Baselland, Baselstadt,
Jura, Luzern, Obwalden, Solothurn, Schwyz, Nidwalden, Uri und Zug)

➲ pgx-dphw@unibas.ch

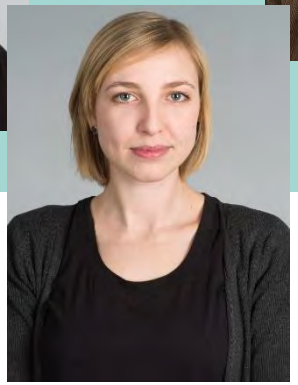
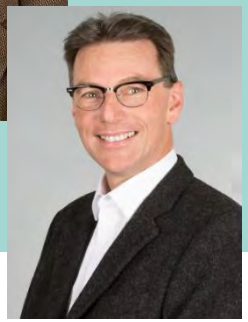
Case Series: Study setting



Universität Basel

solothurner spitäler SOH

Danke!

Pharmacogenetic task force – Uni Basel

Prof. Kurt Hersberger
Prof. Henriette Meyer zu Schwabedissen
Céline Stäuble
Chiara Jeiziner
Dr. Markus Lampert