

THE ERA OF PERSONALIZED PHARMACOTHERAPY BASED ON PHARMACOGENETIC BIOMARKERS

**Jae-Gook Shin, MD, PhD Department of Pharmacology and Clinical
Pharmacology, Pharmacogenomics Research Center, Inje University College of
Medicine, Busan 614-735, Korea**



It has long been wished to develop the most safe and effective therapeutic drugs throughout long centuries not only by doctors but also by patients. However, the inter-individual variability of drug responses from the usual therapeutic doses of given drugs still remains serious problems in clinical practice. The state drugs which are effective for most of the patients are not always effective for some subpopulation of patients with same disease diagnoses is like the well-known principle of pharmacotherapy. Moreover, serious adverse drug reactions (ADR) have been known to cause or at least contribute to 6 ~ 7% of all hospitalization, a 2-day increase in the average length of hospitalization, and it is much more serious if we consider of 100,000 deaths caused by serious ADRs developed from usual therapeutic doses, which also cost about as much as the drug treatment cost itself, which was estimated from USA. Therefore, clinicians has been highly asked to develop the predictive biomarker to prescribe the optimum pharmacotherapeutic dose regimens with using clinical information (biomarkers) such as age, body weight, renal or hepatic dysfunction etc. Although a significant portion of such unexpected ADRs have been associated with the genetic background of individual patients, a few predictive genetic biomarkers were available to be applied for the personalized medicine from the clinical validation of its utility in clinical practice till recent years.

Recently, however, pharmacogenetics and pharmacogenomics added lots of new information to understand the genetic factors influencing on the drug responses of an individual patient during the last 30 years. This information become recognized and applied to the genetic screening for the personalized pharmacotherapy for the medicines in the market although it is limited to a few classes of therapeutic drugs so far. The pharmacogenetics and pharmacogenomics is also considered as a core principle in drug discovery and development and co-development of companion diagnostics matched with newly developing personalized medicine. In addition, the molecular diagnostics for screening target genetic variants are already approved to be applied for the patient care, e.g., AmpliChip™ CYP450. It is, therefore, not surprising that some of genetic

information is already applied to the medical practice in some hospitals, and more than 10% of drugs were listed on Physician's Desk Reference include the pharmacogenetic information in year 2005. Moreover, ethnic sensitive drugs are approved on market, and now we know some drug can be effective only to the given ethnic patient populations, e.g., gefitinib is effective only for the lung cancer patients of Asian populations.

US FDA has been listed the valid genomic biomarkers which were accepted for their clinical relevance and clinical utility. Those biomarkers can be applied to predict the efficacy or safety of pharmacotherapy in a given individual patient, whether the mechanism of clinical outcome was related to genes related to pharmacokinetics or pharmacodynamics.

Several biomarkers to predict the clinical efficacy of target therapeutic agents are well known especially in the cancer chemotherapy. The EGFR antagonist cetuximab and panitumumab are only effective in colorectal cancer patients who have wild type of K-ras gene on the cancer cell, not effective in the case of mutant K-ras gene. Herceptin (trastuzumab) is only effective for the patient with breast cancer with significant expression of HER2/NEU gene. In addition, CCR5 antagonist antiviral agent maraviroc is only effective in patients with the CCR5-tropic HIV infection. Therefore, all these drugs are only indicated to prescribe in patients with such positive biomarkers.

Many of pharmacogenetic biomarkers have been developed to predict the adverse drug reaction from the usual therapeutic doses of drugs. The pharmacogenomics of serious ADR can be classified according two types of ADRs as follows; type A reaction is a dose-dependent and predictable on the basis of known pharmacological action mechanisms, and type B is idiosyncratic, unpredictable reaction from the known pharmacological action mechanism of given drugs and is not necessary to be dose dependent. The pharmacogenetic understanding for type A reaction is mainly related to the genes involved in the pharmacological action mechanism of drugs, i.e. pharmacokinetic mechanism including genetically altered drug metabolizing enzymes and transporters and pharmacodynamics caused by genetically altered drug receptor and signaling pathways. For example, the CYP2C9 functional variant alleles of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 are associated with hypoglycemic side effect of many sulfonylurea glucose lowering agents and bleeding side effect of warfarin; OATP-C*15 associated statin induced myopathy; azathioprine and 6-mercaptopurine induced bone marrow suppression is associated with TPMT genetic variant; SN-38, an active metabolite of irinotecan induced serious diarrhea and neutropenia is associated with UGT1A1*28 genetic variant. In patients with those pharmacogenetic biomarkers, it is recommended to adjust the drug dosage, or avoid/

replace to other drugs which action is not involved such genes. In the case of warfarin therapy, it is available to use the predictive dosing algorithm including the covariates of CYP2C9 and VKORC1 genotypes as well as many non-genetic clinical factors although its clinical utilities are remained to be fully validated.

Type B reaction is much more related to immune reaction, and thus many of defective functional allelic variants of HLA genes are associated with this type of serious ADRs. For example, carbamazepine induced serious cutaneous ADRs such as Steven Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis are associated with the presence of HLA-B*1502 allele in some Asian populations; allopurinol induced serious cutaneous syndrome with HLA-B*5801; abacavir induced hypersensitivity reactions including combination of fever, skin rash, constitutional symptoms, G-I tract symptoms, and respiratory symptoms is associated with HLA-B*5701; ticlopidine induced hepatotoxicity with HLA-A*3303; troglitazone induced hepatotoxicity with GSTT1 and GSTM1 null genotypes. In patients identified to have these pharmacogenetic biomarkers, it is recommended to avoid the use of these known serious ADR inducing drugs.

In our Pharmacogenomics Research Center, we provide the service for genotype guided pharmacotherapy although this is very limited to only a few valid genetic biomarkers associated with drug responses of those target drugs. It should be emphasized genotyping methods should be well validated before their application into the clinical practice of genetic biomarkers. Since there is an ethnic difference of genetic profiles, the method also should be validated in a given ethnic population. In our center, we are always considering the development of the genotyping methods based on our pharmacogenomics database of Korean subjects and the validity of the genotyping tools during the development.

In general, genetic biomarkers for personalized pharmacotherapy takes long time to be applied to the clinical application; from discovery of genetic biomarker, preclinical validation, clinical validation and clinical utility validation as well as analytical validation for the diagnostics. In addition, there are many hurdles in the routine use of genetic biomarkers in the clinical practice, i.e. economics, commercial, ethical, political, legal, social, and educational barriers to the effective communication of clinical useful information to clinicians and patients as well as scientific reasons. However, it seems to be clear that we are already living in the era of personalized medicine although it is just on the start line although limited drugs and their predictive biomarkers for the efficacy and adverse drug reaction are listed as valid and thus asked to do genotype guided personalized pharmacotherapy of the responsible drugs.

References

Lararou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-1205

Tohkin M, Ishiguro A, Kaniwa N et al. Prediction of severe adverse drug reactions using pharmacogenetic biomarkers. *Drug Metab Pharmacokinet* 2010;25:122-133

Gervasini G, Benitez J, Carrillo JA. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:755-774

FARMAKOLOJİDE ADLİ KONULAR

Doç. Dr. Rezzan Gülhan (Aker), Uzm. Dr. Elif Esra Küçükbrahimoğlu



Bilim ve teknolojideki gelişmelerle birlikte toplum ihtiyaçlarında ortaya çıkan değişimler sonucunda, günümüzde birçok bilim dalının çalışma alanı değişim göstermekte ve genişlemektedir. Bu durum, başka bilim dalları ve disiplinler ile yolları kesişen, yandal ya da üst ihtisas olarak da isimlendirilen, yeni sentezlerle ortaya çıkan alanlar ve bilim dallarının oluşmasına yol açmaktadır. Farmakoloji bilimi de bu değişimden etkilenmekte ve farmakoloji içerisinde, temel farmakolojinin yanı sıra, bugün artık ayrı birer yandal olması gündemimize gelen klinik farmakoloji ve klinik toksikoloji başta olmak üzere, çeşitli bilim dalları oluşmaktadır. Bu bağlamda, farmakoloji bilgisine ihtiyaç duyulan başka bir alan da ilaç ya da ilaç dışı maddelerin yer aldığı adli süreçlerdir.



Adli yönü ile farmakoloji; temel farmakoloji, klinik farmakoloji, toksikoloji ve hukuk alanlarının kesiştiği, farmakolojinin yanı sıra konuların hukuki boyutu hakkında bilgi sahibi olmayı da gerektiren, dolayısı ile oldukça geniş bir alanı kapsayan ve ayrı bir bilgi birikimine ihtiyaç duyulan multidisipliner bir dalı olarak ortaya çıkmaktadır. Bir farmakoloğun farmakokinetiği, farmakodinamiği, toksikolojiyi, antemortem ve postmortem ilaç/madde analizlerini v.b. farmakoloji bilgisini hukuk bilgisi ile sentezleyerek kullanmasını ve bu bilgilerin ışığında, örneğin, kişinin ilaç intoksikasyonundan ölüp ölmediği, fetüsün oksitosik bir ilaç ile düşürtülüp düşürtülmediği, kanında yüksek düzeyde uyuşturucu bulunan şahsın istem dışı asılmış olup olmadığı ya da ilaç tedavisine bağlı meslek hatası bulunup bulunmadığı konusunda karar vermesini gerektirmektedir.

Türkiye’de ilaçlarla ilgili adli konular oldukça çeşitli ve azımsanmayacak kadar fazladır. Farmakoloji ile ilgili adli konulardan bazılarını sıralamak gerekirse,

- ilaçların farmasötik özellikleri, kullanım şekilleri, endikasyonları, doz-etki ilişkileri, toksisite bulguları, teratojenik etkileri

- vücut sıvılarında ilaçların analizi, analiz yöntemleri, terapötik, toksik ya da letal düzeyleri
- otopside alınan örneklerde postmortem olarak tespit edilen ilaç etkin maddesi ya da maddelerinin ölümle ilişkisi olup olmayacağı
- ilaç tedavisine bağlı meslek hatası bulunup bulunmadığı
- ilaç etkisi altında olan bireylerin cezai ve hukuki ehliyetlerinin bulunup bulunmadığı
- yasal olmayan ilaç ticareti (kaçakçılık), sahte ilaçlar
- bir ilaç ya da maddenin uyarıcı, uyutucu ve uyuşturucu etkisini bulunup bulunmadığı
- uyarıcı, uyutucu ve uyuşturucu maddelerin farmakolojik özellikleri, toksisite bulguları, vücut sıvılarındaki toksik ve öldürücü düzeyleri
- ilaç-ilaç, ilaç-besin, ilaç-madde etkileşimleri
- reçete sahteciliği, kupür ticareti
- ilaç firmalarına ilişkin işler, ilacın kutusundan prospektüs bilgilerine kadar her tür hak ihlali iddiası gibi konular bu alanın içerisinde yer almaktadır.

Öte yandan, son zamanlarda farmakologları Sağlık Bakanlığı ile karşı karşıya bırakan ve diğer branşlardaki laboratuvar hekimleri tarafından sahiplenilen "ilaç/madde düzeyi izlemleri" de adli farmakolojiyi ilgilendirmektedir.

Yeni Türk Ceza Kanunu'nda yer alan "denetimli serbestlik" kararıyla, üzerinde uyuşturucu/uyarıcı madde yakalanan ve sadece kullanıcı olduğuna hükmedilen kişiler hapis cezası almaksızın tedaviye sevk edilmektedir. Bu kişilerin, belli aralıklarla laboratuvar analizi ile madde kullanmadıklarını ispat etmeleri gerekmektedir. Bu amaçla yapılan analizlerin raporları kimi zaman farmakolog, çoğu zaman ise biyokimya uzmanı veya psikiyatrist imzasıyla çıkabilmektedir. Bunun yanında, Türkiye'de hala çok az sayıdaki hastanede ilaç düzeyi izlemi yapılabilmektedir ve bu durum ilaç intoksikasyonu şüphesi ile gelen hastalarda klinisyenlere zor anlar yaşatmaktadır. Bu tip hastalarda analiz ile ilaç konsantrasyonunun gösterilememiş olması hem tanıyı zorlaştırıp tedaviyi aksatmakta, hem de olayın adli mercilere yansımaları durumunda doğru bir yargıya varmayı zorlaştırmaktadır. Üstelik adli kovuşturma kapsamında görüş alınmak üzere Adli Tıp Kurumu'na dava dosyaları içerisinde gönderilen ilaç ya da madde analiz raporlarında, analizlerin yapılmasında ve raporlanmasında bir standardın olmadığı, kimi zaman adli makamlara yanlış mesaj verebilecek ciddi eksiklik ya da yanlışlıklar bulunduğu gözlenmektedir.

Adli Tıp Kurumu Kanunu ve Uygulama Yönetmeliği'ne göre (adli) farmakolog olarak görev yapan kişiden, "zehirlenmeler ile alerji ve immünolojiye, ilaç kimyasına, alışkanlık yapan diğer maddelere ilişkin işler,, uyutucu ve uyuşturucu maddeler, gıda ve ilaçlara

ilişkin işler hakkında bilimsel ve teknik görüş" bildirmesi beklenmektedir. Bu kısıtlı tanıma uygun bir adli farmakoloji eğitimi dahi, bizlerin akademik eğitim sırasında pek değinmediğimiz ve belki de biraz ihmal ettiğimiz bir alan... Bu açığı biraz olsun kapatmak amacı ile anabilim dalımızda iki yıl önce, "Adli Farmakoloji" başlıklı bir ders açılmıştır. Farmakoloji yüksek lisans programı içerisinde 2008 güz yarıyılında farmakoloji, farmasötik kimya ve adli tıbbın da içerisinde bulunduğu multidisipliner bir yaklaşımla bu derslere başlanmıştır. Mezuniyet öncesi tıp eğitimi içerisinde de, 4. sınıfta yapılan klinik farmakoloji stajında bu başlık altında bir ders verilmektedir. Bu ve benzeri girişimlerin, içeriklerinin de geliştirilerek yaygınlaştırılması adli farmakolojinin gelişmesi açısından önemlidir.

2011 yılında gerçekleştirilecek olan Ulusal Farmakoloji Kongresi'nde adli farmakolojiyi ele alan "İlaç kullanımına adli yaklaşım" başlıklı bir oturumun düzenlenecek olması da sevindiricidir. Bugüne kadar adli farmakoloji alanında yapılanların ve bundan sonra yapılması gerekenlerin konuşulacağı bu oturum, yeni yetişen farmakologlar açısından da, farmakolojinin ilgi alanlarının çeşitliliğini ve toplumda bulunan ihtiyacı göstermesi bakımından önemli olabilir.

Bugün adli farmakoloji, Türkiye'de, sadece küçük bir farmakolog grubunu ilgilendiren bir çalışma sahası olarak gözüke de, devlet hizmet yükümlülüğü adı altında devlet hastanelerinde uyuşturucu madde analizi yaparak rapor düzenleyen uzman arkadaşlarımız ve mahkeme ya da savcılıklar tarafından bilirkişi olarak görevlendirilen hocalarımızın da dahil oldukları giderek genişleyen bir farmakolog kitlesinin uğraş alanı içerisinde yer almaktadır. Çoğu zaman heyecanlı ama bir o kadar da sıkıntılı, her vakada detaylı bir araştırma yaptıktan sonra son sözü söylemeyi gerektiren adli farmakolojinin, biz farmakologların giderek daha fazla gündemine geleceğini düşünüyoruz.