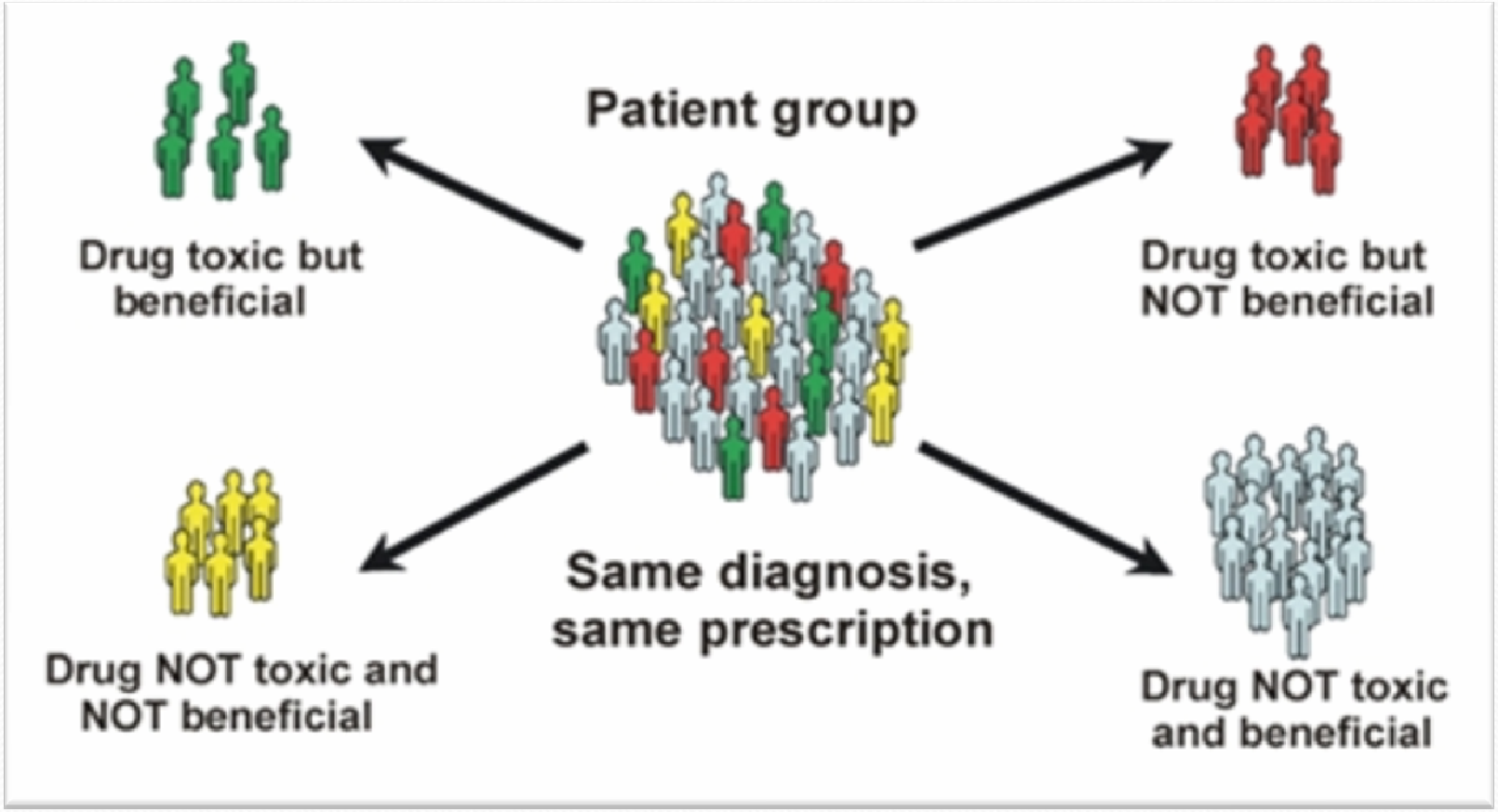
บทบาทของเภสัชพันธุศาสตร์กับการแพทย์ในปัจจุบันและอนาคต

Wichittra Tassaneeyakul, Ph.D.
Department of Pharmacology
Faculty of Medicine, Khon Kaen Univeresity
wichitt@kku.ac.th

การประชุมประจำปีสวทช 25 มีนาคม 2554

Scope

- Use of pharmacogenetics for prevention of adverse drug reactions
- Current status of pharmacogenetics in USA and Thailand



ลางเนื้อชอบลางยา

子曰
性相近也
習相遠也

By nature, men are nearly alike, by practice, they get to be wide apart

Confucius, Analects
Chinese Philosopher
479 BC-551 BC

Individual differences in drug response and drug toxicity

If it were not for the great variability among individuals, medicine might as well be a science and not an art”

Sir William Osler, 1892
Father of Modern Medicine

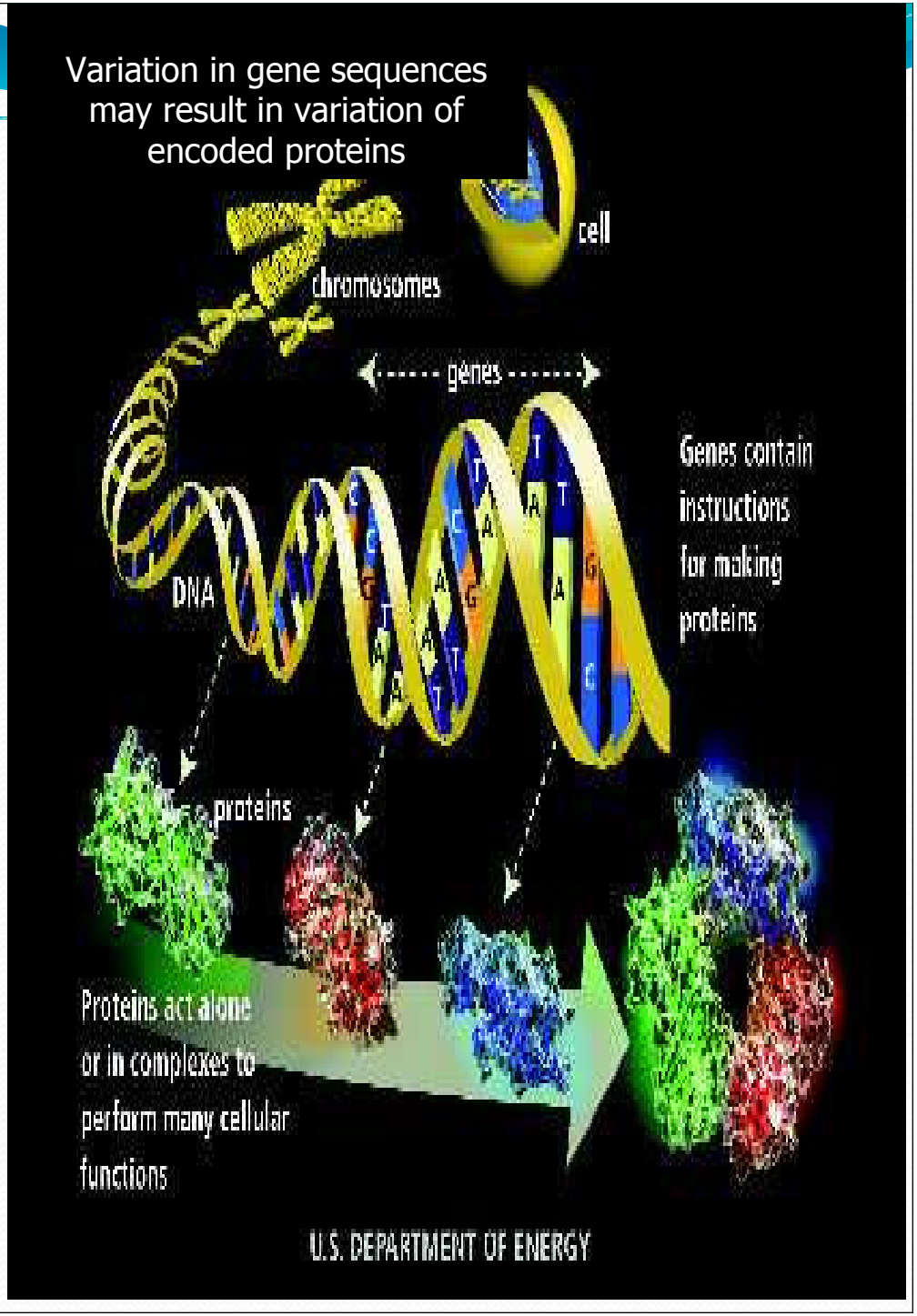
Pharmacogenetics/Pharmacogenomics

The study of genetic variations underlying differential individual responses to drugs

- Genes encoding for drug metabolizing enzymes : Cytochromes P450, TPMT etc
- Genes encoding for drug transporters
- Genes encoding for drug targets

Genetic polymorphism

- ***Changes in the DNA sequence that occur >1% of population such as***
  - ***Nucleotide mutation***
  - ***Nucleotide deletion***
  - ***Nucleotide insertion***
  - ***Gene deletion***
  - ***Gene duplication***



Adverse drug reactions

Any response to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of diseases, or for the modification of physiological functions (WHO)

Type A

- **Related to pharmacological action of the drug**
- **Dose-dependent & predictable**
- **Anti-histamines: Sedation**
- **DM drugs: Hypoglyceamia**
- **Anticoagulant: Bleeding**

Type B

- **Idiosyncratic**
- **Dose-independent**
- **Unpredictable**
- **May be related to genetic factor**
- **Drug hypersensitivity**

Incidence of ADR in Thailand = 6-22% of patient admitted in the hospital

Type A = 70-80% Type B = 20-30%

(http://www.thaifda.com/ed2547/lib/doc/chapter6/chapter6.asp)

Adverse drug reaction

Unfortunately there are no therapeutic roses without their thorns

Sir Derrick Dulops 1979

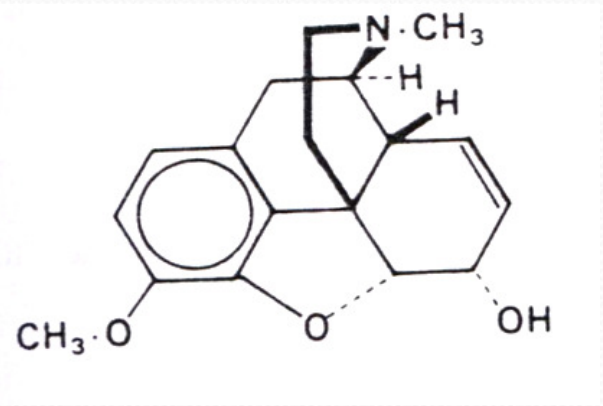
GMO Roses without thorns

Type A Adverse Drug Reaction

- Related to a pharmacological action of the drug
- Predictable
- Dose-related

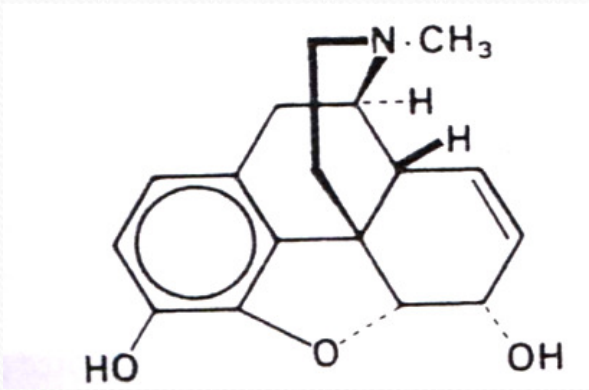
Codeine

Codeine : Cough suppressant and opioid analgesic



O-demethylation

CYP2D6

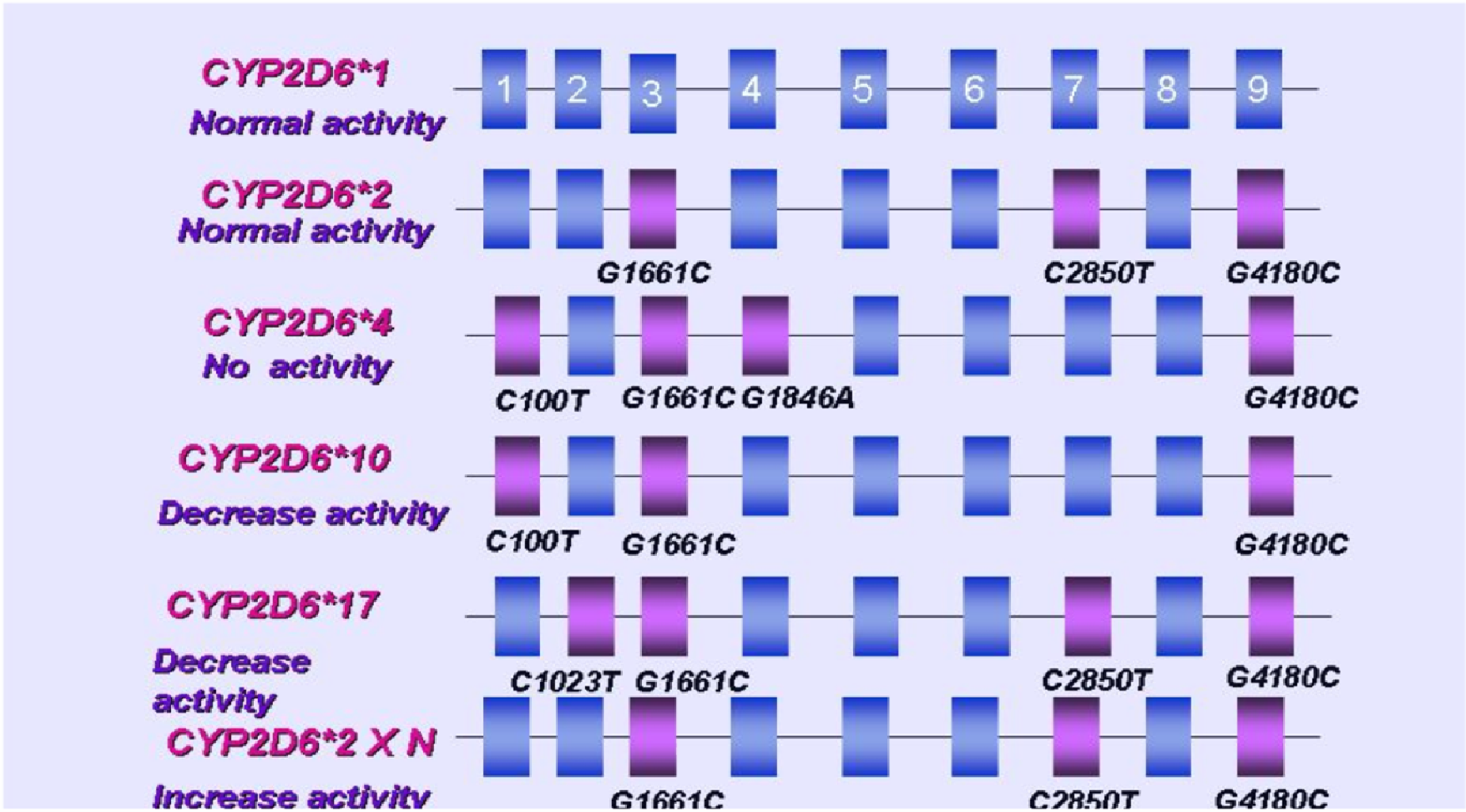


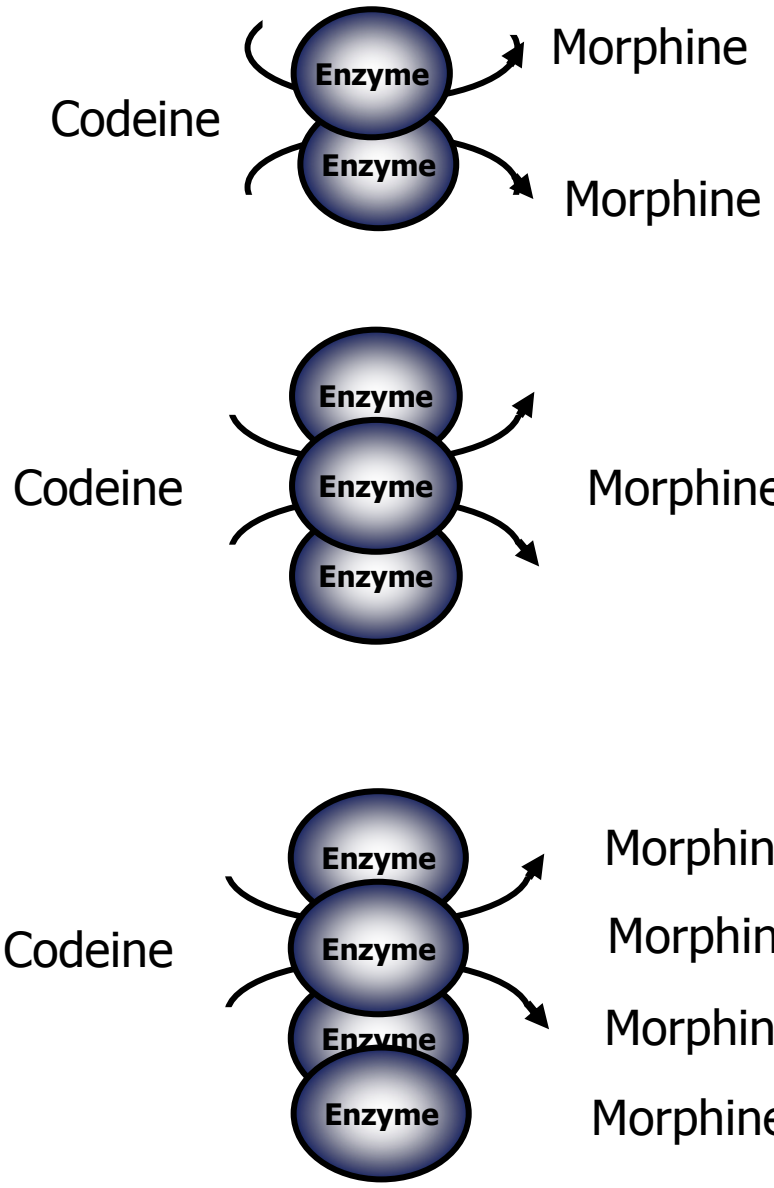
Codeine

Morphine

Common ADR: Respiratory Depression

Common CYP2D6 alleles





Extensive Metabolizer: Normal CYP2D6 activity

Response well to codeine
(Right amount of morphine)

Poor Metabolizer: Low CYP2D6 activity

No analgesic effect
(Too small amount of morphine)

Ultrarapid Metabolizer: High CYP2D6 activity

Respiratory suppression
(Too much amount of morphine)

Life-threatening complication after cough suppression therapy with codeine

- **62 yr man with pneumonia treated with codeine (25 mg tid) for cough**
- **4 days after drug administration , the pt's consciousness rapidly deteriorated, and he became unresponsive.**
- **At the time of the pt's coma,**
  - **plasma morphine was 80 μg/L (normal 1-4 μg/L)**
  - **morphine-3-glucuronide was 580 μg/L (normal 8-70 μg/L)**
  - **morphine-6-glucuronide was 136 μg/L (normal 1-13 μg/L)**
- **CYP2D6 genotyping : ultra rapid metabolizer**

NEJM2004;351:2827-31

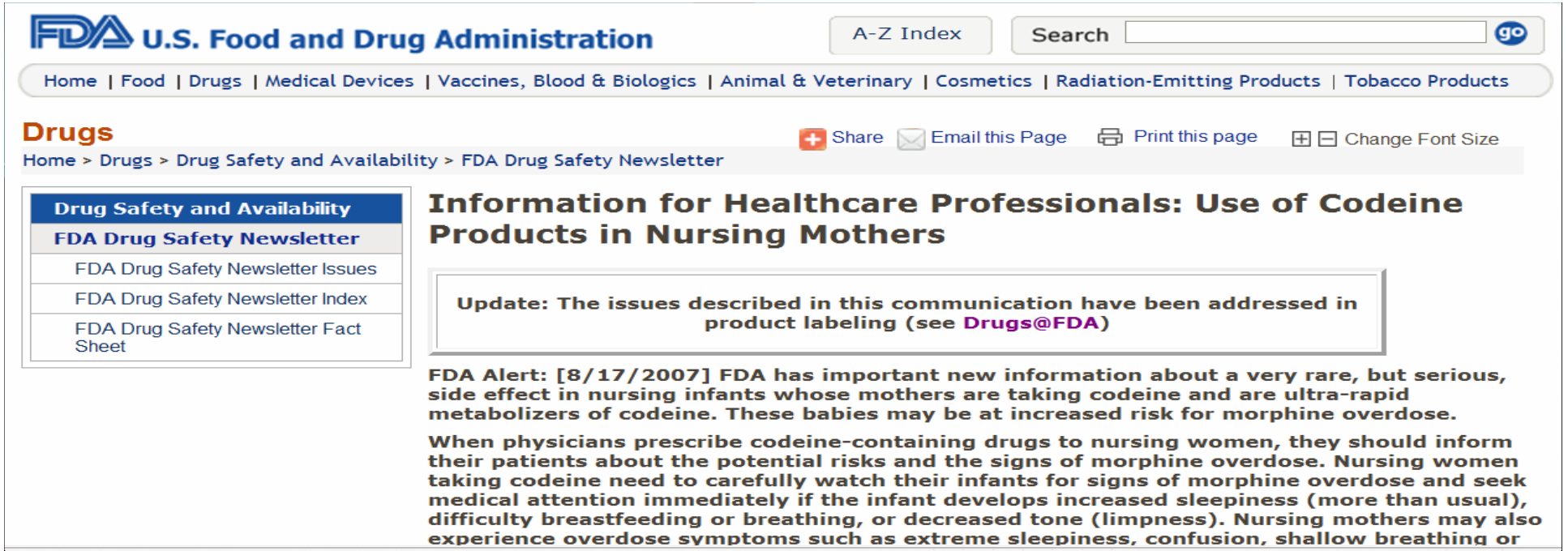
Case Report

Lancet 2006; 368: 704

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

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

- **A women had been prescribed a combination of codeine 30 mg and paracetamol 500 mg (2 tab bid for 2 wk) after giving birth for episiotomy pain.**
- **She was breastfeeding the infant and on day 7 after birth, her infant showed intermittent periods of difficulty in breast feeding and lethargy.**
- **On day 12, he had grey skin and his milk intake had fallen and found dead on day 13**
- **Postmortem analysis showed no anatomical anomalies. Blood concentration of morphine in the neonate was 70 ng/mL (generally should be about 0–2 ng/mL)**
- **Because of poor neonatal feeding, she stored milk on day 10, which was later assayed and found morphine concentration of 87 ng/mL (typical range of codeine concentration in milk is 2–20 ng/mL at doses of 60 mg every 6 h)**
- **Mother's CYP2D6 genotype : *CYP2D6*2 x 2* (Ultra rapid metaboizer)**



Label approve on July 2009

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Nursing Mothers

Codeine is secreted into human milk

Some women are UM of codeine. These women achieve higher-than-expected serum levels of codeine's active metabolite, morphine, leading to higher-than-expected levels of morphine in breast milk and potentially dangerously high serum morphine levels in their breastfed infants.

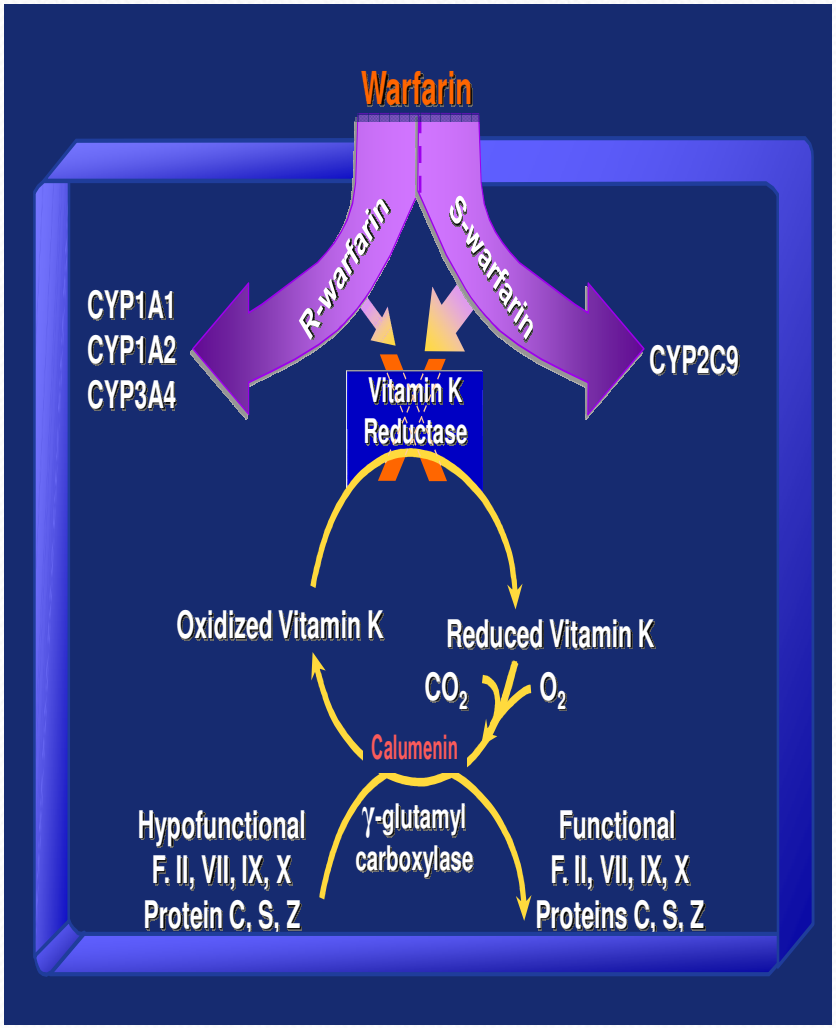
Maternal use of codeine can potentially lead to serious adverse reactions, including death, in nursing infants.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

UM of Codeine

Even at labeled dosage regimens, individuals who are UM may experience overdose symptoms such as extreme sleepiness, confusion, or shallow breathing

Warfarin



- Anticoagulant used to prevent thrombotic events
- Metabolized by mainly by CYP2C9

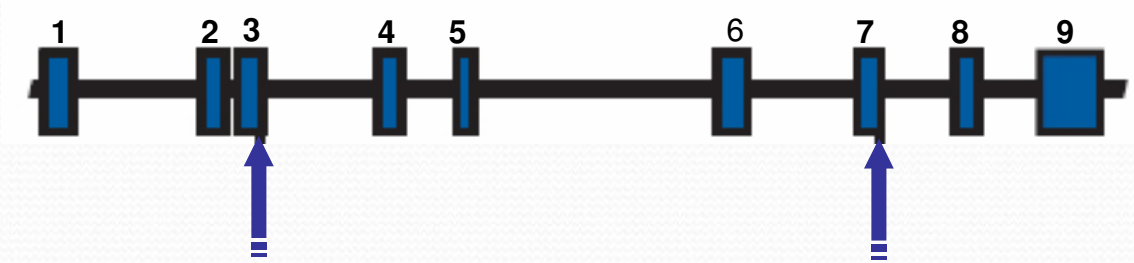
Mechanism of action:

Inhibit the C1 subunit of the vitamin K epoxide reductase (VKORC1) complex, thereby reducing the regeneration of reduced vitamin K which necessary for clotting factors

Narrow therapeutic window

Major ADR : Bleeding in internal organs

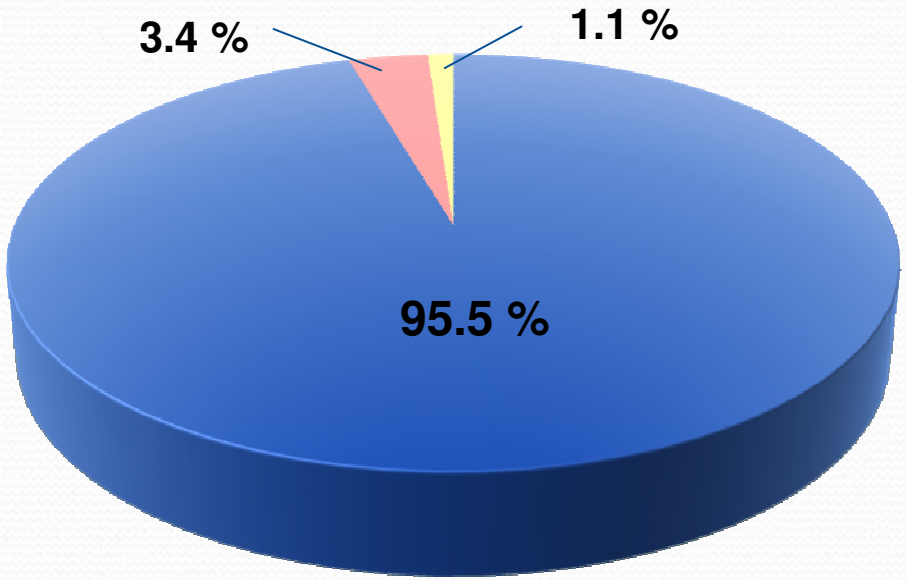
Most common variants



CYP2C9*2
C430T (Arg144Cys)
Decrease activity

CYP2C9*3
A1075C (Ile359Leu)
Decrease activity

CYP2C9 polymorphism in a Thai population



Clearance of warfarin in patients with CYP2C9*2 or CYP2C9*3 are slower than homozygous CYP2C9*1 patients

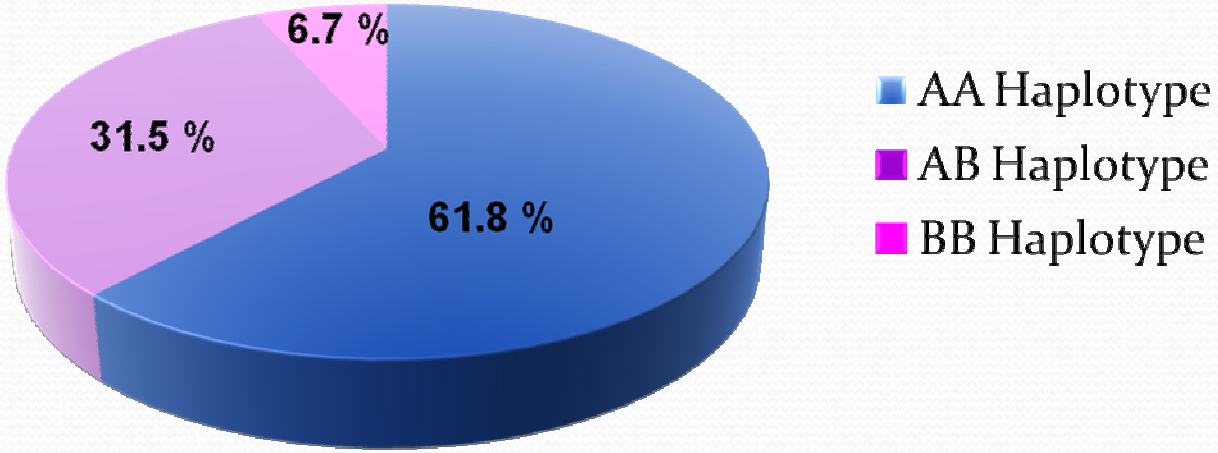
VKORC1 polymorphism

VKORC1: reduce vitamin K 2,3-epoxide to reduced vitamin K which required for blood coagulation

A Haplotype : 1639A, 1173T

B Haplotype : 1639G, 1173C

VKORC1 polymorphism in a Thai population



CYP2C9

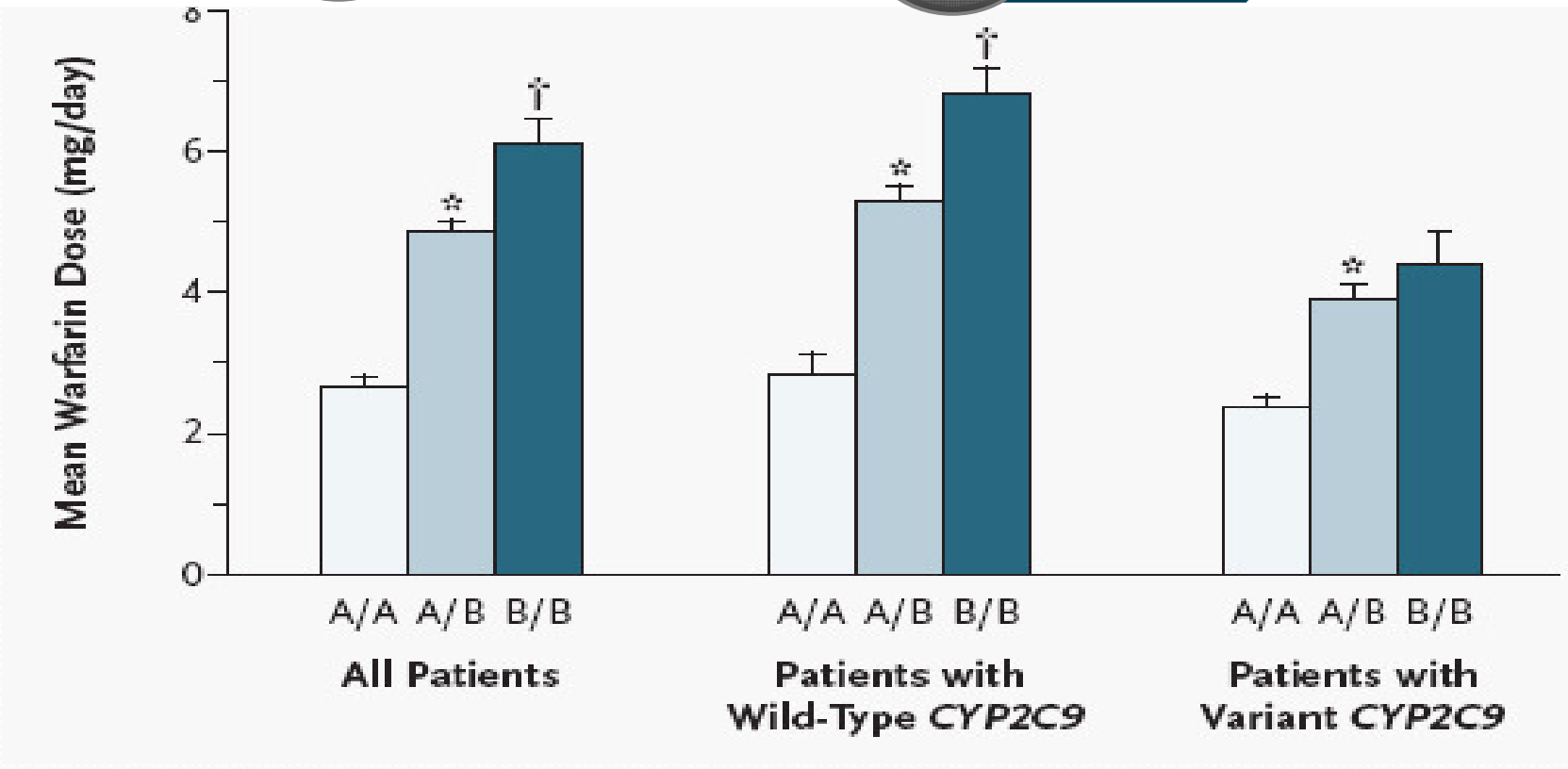
Wild-type → Higher dose

Variant → Lower dose

VKORC1

A → Lower dose

B → Higher dose



- **30%** of the variance in warfarin dose could be attributed to variations in the **VKORC1** gene alone
- **40% of the variance in warfarin dose** could be attributed to variations in **VKORC1** and **CYP2C9** genes combined
- **55% of the variability in warfarin dose** could be explained by the combination of VKORC1 and CYP2C9 genotypes, age, height, body weight, interacting drugs, and indication for warfarin therapy

FDA Updates Warfarin Labeling with PGx-Guided Dosing Ranges

February 03, 2010

The FDA updated the labeling for warfarin on Jan. 22 to include PGx-guided dosing ranges. FDA's Lesko explained that the labeling provides dosing ranges in order to give doctors the flexibility to consider their patients clinical factors when determining the appropriate maintenance dose of the anticoagulant.

COUMADIN® TABLETS
(Warfarin Sodium Tablets, USP) Crystalline
COUMADIN® FOR INJECTION
(Warfarin Sodium for Injection, USP)

Anticoagulant

Label approved on Jan 2010

Initial Dosage

Label approved on Jan 2010

- The maintenance dose needed to achieve a target PT/INR is influenced by:
  - Clinical factors including age, race, body weight, sex, concomitant medications, and comorbidities and
  - Genetic factors (CYP2C9 and VKORC1 genotypes)
- The patient's CYP2C9 and VKORC1 genotype information, when available, can assist in selection of the starting dose

Table 5: Range of Expected Therapeutic Warfarin Doses Based on CYP2C9 and VKORC1 Genotypes†

VKORC1 -1639	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

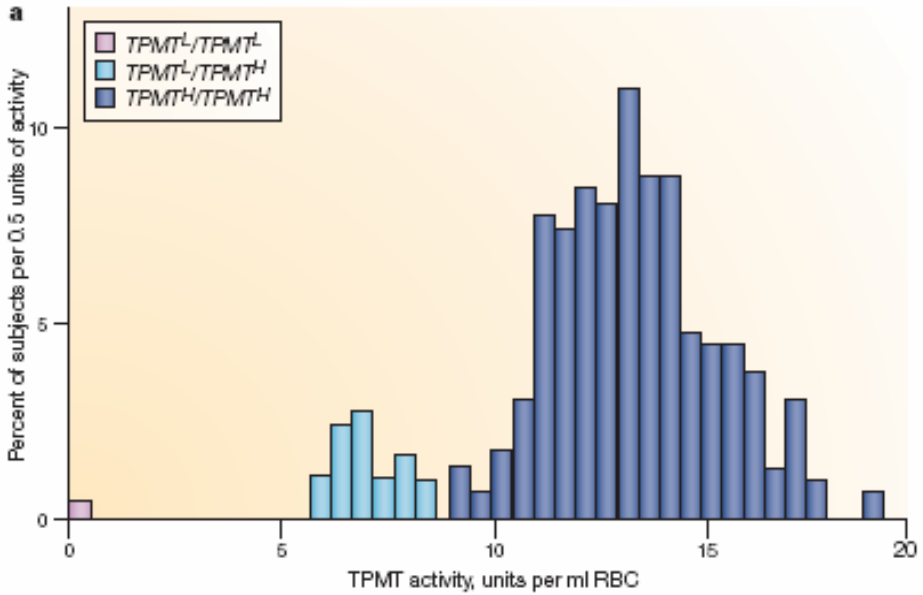
If the patient's CYP2C9 and VKORC1 genotypes are not known, the initial dose of COUMADIN is usually 2 to 5 mg per day

Thiopurine drugs

- Azathioprine : immunosuppresant
- 6-Mercaptopurine: anticancer
- 6-Thioguanine: anticancer

Mainly metabolized by thiopurine S-methyltransfearse (TPMT)

Inter-individual difference in TPMT activity



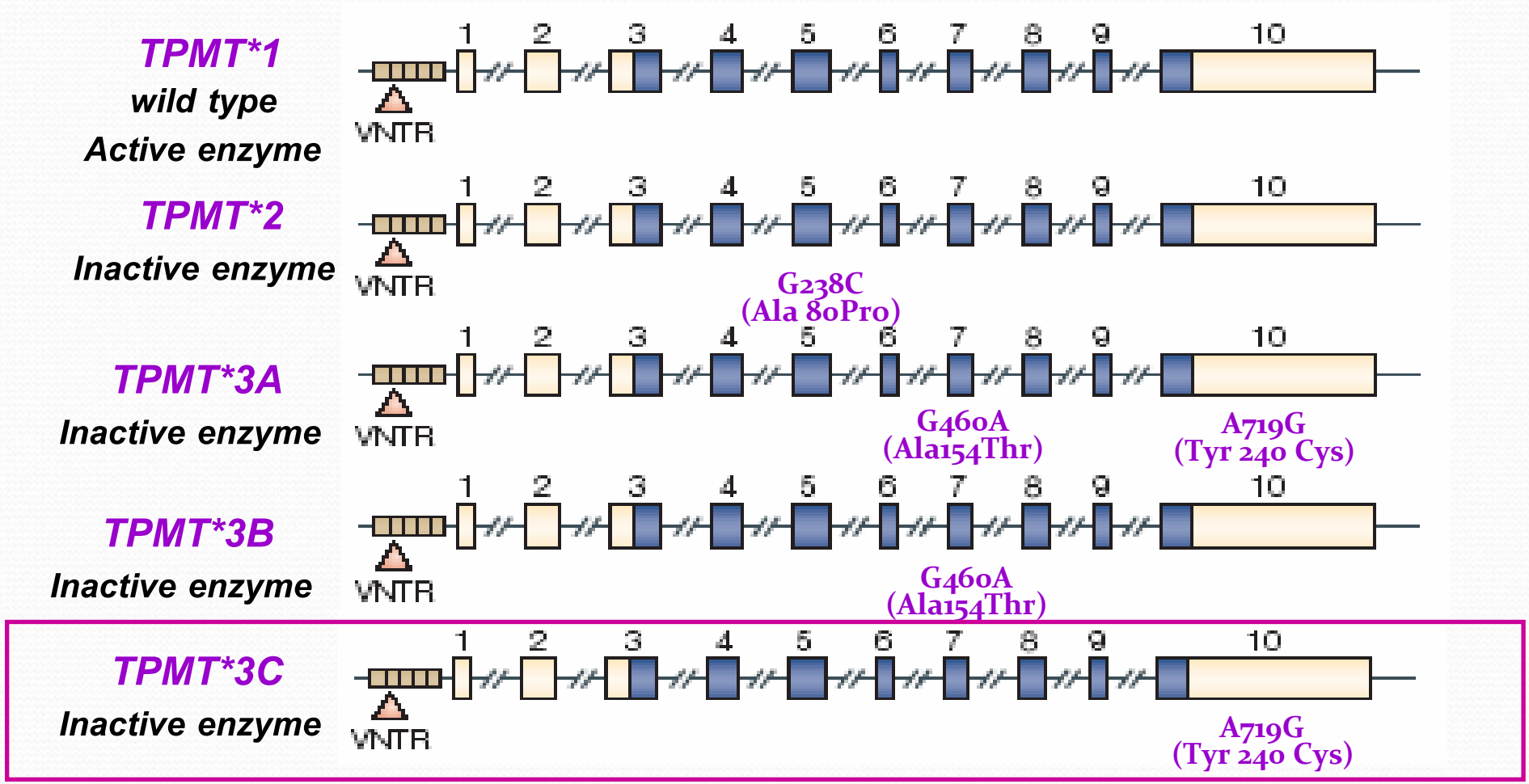
For Thai :10% for IM

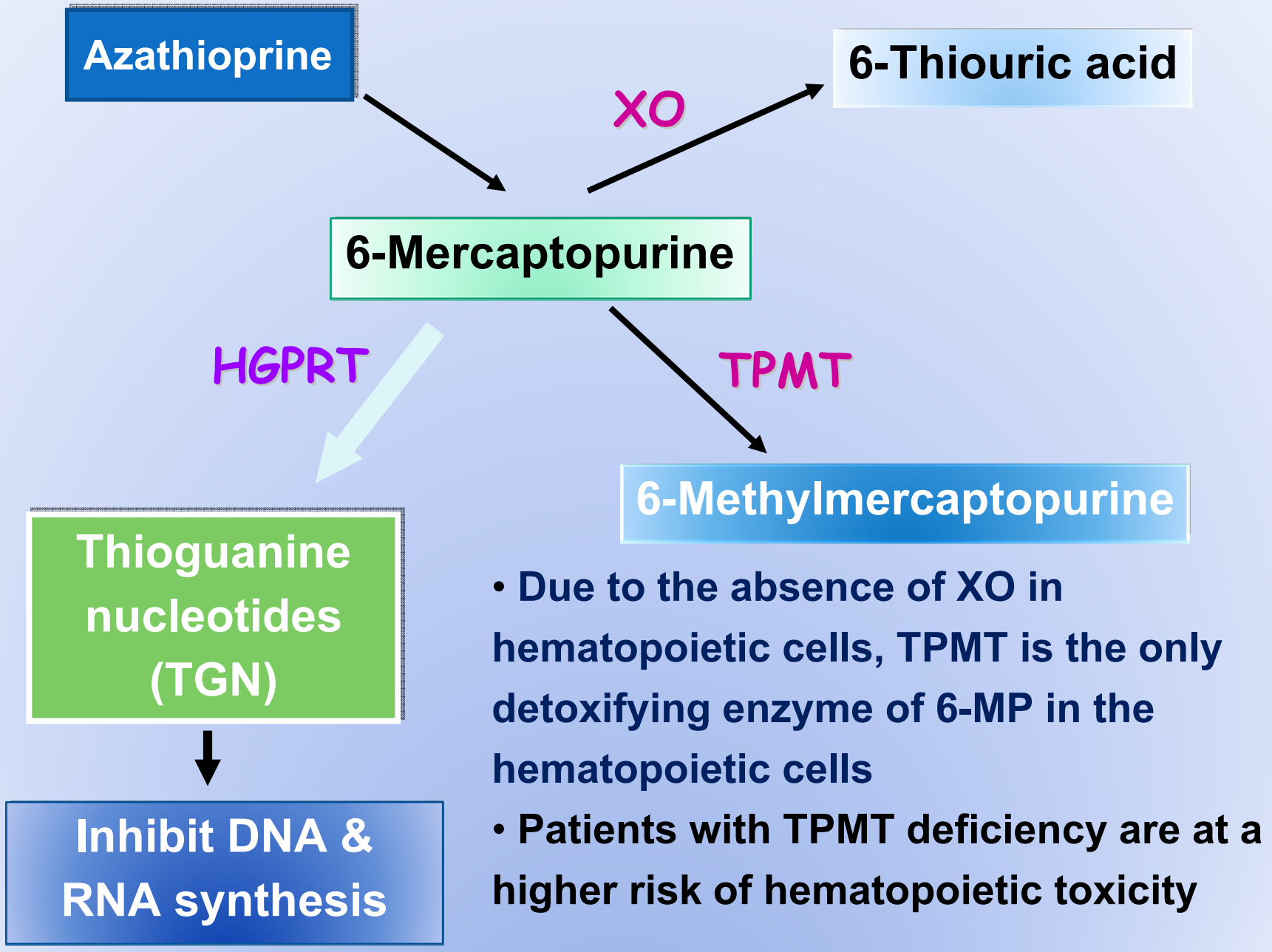
0.5% for PM

(Tassaneeyakul et al., Br J Clin Pharmacol 2004; 58:66-70)

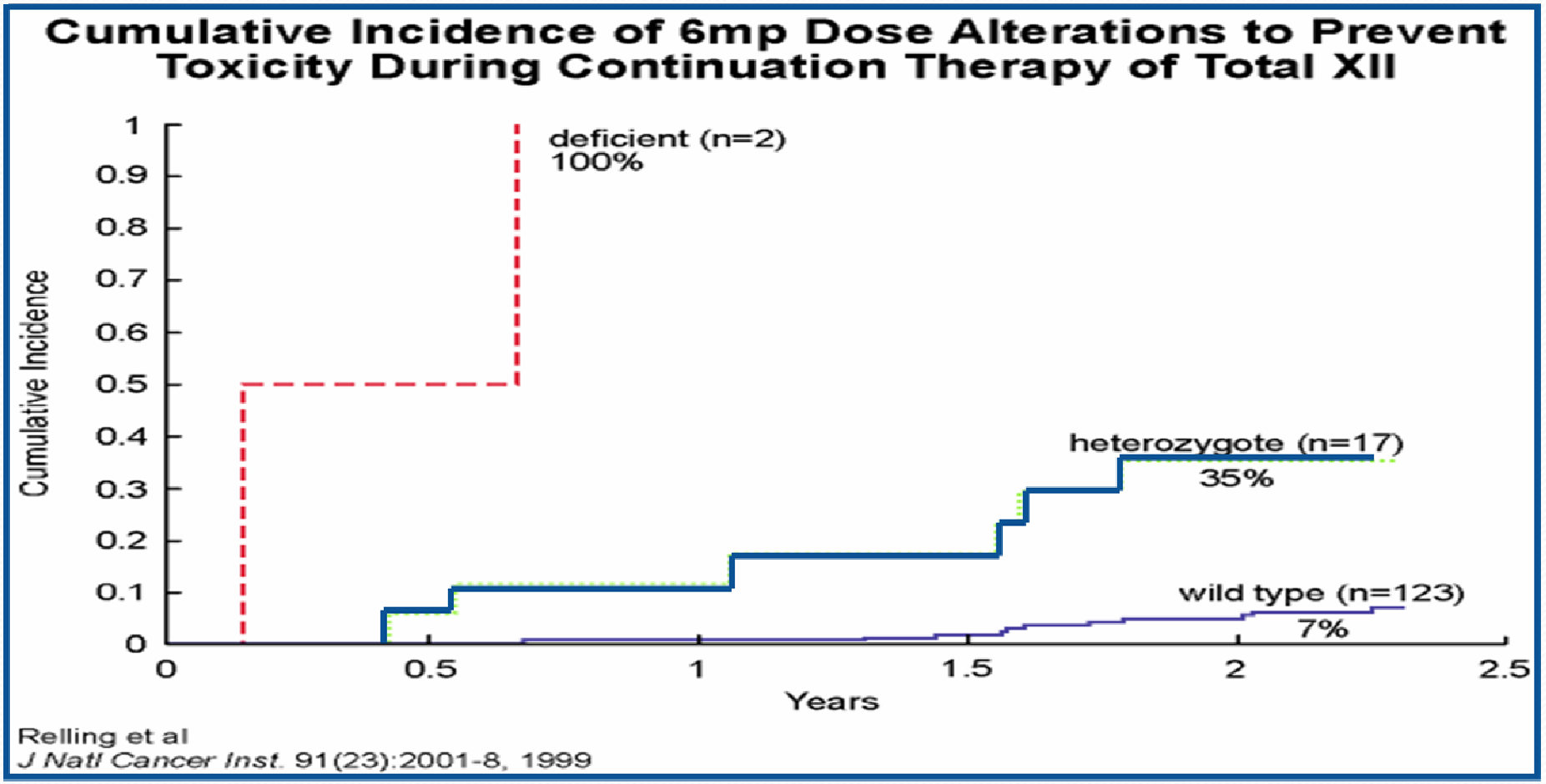
Weinshilboum and Sladex, Am J Hum Gen , 32:651-62, 1980

Common TPMT alleles




Azathioprine
XO
6-Thiouric acid
6-Mercaptopurine
HGPRT
TPMT
6-Methylmercaptopurine
Thioguanine nucleotides (TGN)
Inhibit DNA & RNA synthesis
• Due to the absence of XO in hematopoietic cells, TPMT is the only detoxifying enzyme of 6-MP in the hematopoietic cells
• Patients with TPMT deficiency are at a higher risk of hematopoietic toxicity

Cumulative incidence of hematotoxicity during 6-MP therapy



Risk of AZA-induced hematoxicity in kidney transplant patients

TPMT genotype	Total number of subject	Non-hematotoxicity (N)	Hematotoxicity (N)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
**1/*1*	130	114 (87.69%)	16 (12.31%)	1.0	1.0
**1/*3C*	9	3 (33.33%)	6 (66.67%)	14.25 (3.24-62.69)	14.18 (3.07-65.40)

Risk of hematotoxicity in kidney transplant pts with heterozygous of *TPMT*3C* was 14 fold higher than the wild-type patients

Vannaprasaht S, et al. Clin Ther. 2009;31:1524-33

PURINETHOL®
(mercaptopurine)
50-mg
Scored
Tablets

Labeling of mercaptopurine (July 2004)

Laboratory Tests: (Also see WARNINGS, Bone Marrow Toxicity) It is recommended that evaluation of the hemoglobin or hematocrit, total white blood cell count and differential count, and quantitative platelet count be obtained weekly while the patient is on therapy with PURINETHOL. Bone marrow examination may also be useful for the evaluation of marrow status. The decision to increase, decrease, continue, or discontinue a given dosage of PURINETHOL must be based upon the degree of severity and rapidity with which changes are occurring. In many instances, particularly during the induction phase of acute leukemia, complete blood counts will need to be done more frequently than once weekly in order to evaluate the effect of the therapy. If a patient has clinical or laboratory evidence of severe bone marrow toxicity, particularly myelosuppression, TPMT testing should be considered.

TPMT Testing

Genotypic and phenotypic testing of TPMT status are available. Genotypic testing can determine the allelic pattern of a patient. Currently, 3 alleles-- TPMT*2, TPMT*3A and TPMT*3C—account for about 95% of individuals with reduced levels of TPMT activity. Individuals homozygous for these alleles are TPMT deficient and those heterozygous for these alleles have variable TPMT (low or intermediate) activity. Phenotypic testing determines the level of thiopurine nucleotides or TPMT activity in erythrocytes and can also be informative. Caution must be used with phenotyping since some co-administered drugs can influence measurement of TPMT activity in blood, and recent blood transfusions will misrepresent a patient's actual TPMT activity

Recent labeling of azathioprine (July 2008)

PRODUCT INFORMATION

IMURAN® (azathioprine)	**518700**
50-mg Scored Tablets	**517700**
100 mg (as the sodium salt) for I.V. injection, equivalent to 100 mg azathioprine sterile lyophilized material.	Rx only

TPMT Testing: It is recommended that consideration be given to either genotype or phenotype patients for TPMT. Phenotyping and genotyping methods are commercially available. The most common non-functional alleles associated with reduced levels of TPMT activity are *TPMT*2, TPMT*3A and TPMT*3C*. Patients with two non-functional alleles (homozygous) have low or absent TPMT activity and those with one non-functional allele (heterozygous) have intermediate activity. Accurate phenotyping (red blood cell TPMT activity) results are not possible in patients who have received recent blood transfusions. TPMT testing may also be considered in patients with abnormal CBC results that do not respond to dose reduction. Early drug discontinuation in these patients is advisable. **TPMT TESTING CANNOT SUBSTITUTE FOR COMPLETE BLOOD COUNT (CBC) MONITORING IN PATIENTS RECEIVING IMURAN.** See CLINICAL PHARMACOLOGY, WARNINGS, ADVERSE REACTIONS and DOSAGE AND ADMINISTRATION sections.

อิมมูแรน™ เม็ด

ส่วนประกอบตัวยาสำคัญ
ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย azathioprine 50 มก.

รูปแบบทางเภสัชกรรม
ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม สีเหลือง กลม นูนทั้งสองด้าน ด้านหนึ่งมีขีดแบ่งครึ่งและตัวอักษร GX CH1

คำเตือนและข้อควรระวัง

การติดตาม

เนื่องจากอาจเกิดอันตรายจากการใช้ **อิมมูแรน** ได้ จึงควรใช้ยานี้เฉพาะในผู้ป่วยที่สามารถได้รับการติดตามตรวจสอบอาการพิษจากยาได้ตลอดระยะเวลาที่ได้รับยา

ในช่วง 8 สัปดาห์แรกของการได้รับยา ควรตรวจวัดจำนวนเม็ดเลือดและเกล็ดเลือดสัปดาห์ละครั้ง หรือบ่อยกว่านี้ หากผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงหรือมีภาวะไตและ/หรือตับผิดปกติขั้นรุนแรง หลังจากนั้นอาจลดความถี่ของการตรวจวัดจำนวนเม็ดเลือดลง แต่แนะนำว่าควรตรวจวัดจำนวนเม็ดเลือดเดือนละครั้ง หรืออย่างน้อยการตรวจวัดไม่ควรห่างกันนานกว่า 3 เดือน

ควรบอกผู้ป่วยที่กำลังได้รับ **อิมมูแรน** ให้รายงานทันทีหากเกิดการติดเชื้อ เกิดจ้ำเขียวหรือเลือดออกโดยไม่ทราบสาเหตุหรือมีอาการแสดงถึงภาวะไขกระดูกถูกกด

ผู้ป่วยบางรายที่ภาวะเอ็นไซม์ thiopurine methyltransferase (TPMT) บกพร่องโดยกรรมพันธุ์ อาจมีความไวผิดปกติต่อผลในการกดไขกระดูกของ **อิมมูแรน** และมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะกดไขกระดูกอย่างรวดเร็วหลังจากเริ่มให้ยา **อิมมูแรน** ปัญหาดังกล่าวนี้อาจรุนแรงขึ้นหากมีการให้ยาที่มีผลยับยั้งเอ็นไซม์ TPMT ร่วมด้วย เช่น olsalazine, mesalazine หรือ sulphasalazine และพบความเป็นไปได้ของความเกี่ยวข้องระหว่างการทำงานของ TPMT ที่ลดลง และ secondary leukaemia และ myelodysplasia จากรายงานในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับ 6-mercaptopurine (สารออกฤทธิ์ของ azathioprine) ร่วมกับยาอื่นๆ ที่เป็นพิษต่อเซลล์ (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์) บางห้องปฏิบัติการมีการตรวจสอบภาวะเอ็นไซม์ TPMT บกพร่อง แม้ว่าการตรวจสอบเหล่านี้ไม่แสดงผลที่สามารถใช้บ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการเกิดพิษของยาอย่างรุนแรงในผู้ป่วยได้ทุกราย ดังนั้นยังคงมีความจำเป็นในการติดตามตรวจวัดจำนวนเม็ดเลือดอย่างใกล้ชิด

Purinetone Tabs.
Mercaptopurine 50mg

ส่วนประกอบ
แต่ละเม็ดประกอบด้วย
Mercaptopurine 50 มก.

ลักษณะทั่วไป
เม็ดกลม สีเหลือง

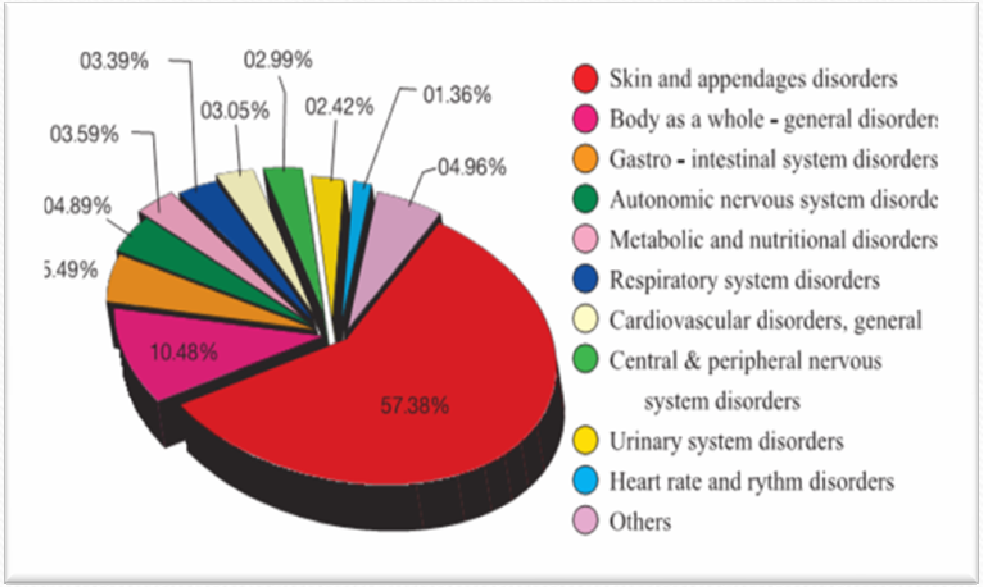
ข้อควรระวัง

1. ในระหว่างระยะบรรเทาอาการของโรคในกรณี acute myelogenous leukemia บ่อยครั้งที่ผู้ป่วยจะต้องพบช่วงยากลำบากในการเกิดการกดของไขกระดูกอย่างรุนแรง และสำคัญอย่างยิ่งต้องให้การรักษาสนับสนุนที่เพียงพอ
2. ในระหว่างระยะบรรเทาอาการของโรค เมื่อเกิดการสลายของเซลล์อย่างรวดเร็ว ควรตรวจวัดระดับยูริคแอซิดในเลือดและในปัสสาวะ เพราะอาจเกิดภาวะกรดยูริคเกินในเลือด หรือ ในปัสสาวะซึ่งนำไปสู่ความเสี่ยงของการเกิดพยาธิสภาพของไตโดยกรดยูริค
3. เช่นเดียวกับยา antimetabolites ตัวอื่นๆ เมอร์แคปโตพิวรีน อาจทำให้เกิดการกลายพันธุ์ และมีรายงานการทำลายโครโมโซมในหนู rats และคน
4. ในแง่ของการออกฤทธิ์ต่อ DNA ของเซลล์ 6- mercaptopulin อาจเป็นสารก่อมะเร็ง และการพิจารณาใช้ควรดูถึงความเสี่ยง ในการเกิดมะเร็งของการใช้ยานี้ด้วย
5. ในรายที่ขาดเอ็นไซม์ thiopurine methyltransferase มาแต่กำเนิด (TPMT) ซึ่งอาจจะไว

ต่อฤทธิ์กดไขกระดูกของเมอร์แคปโตพิวรีน และมีแนวโน้มจะเกิดการกดไขกระดูกอย่างรวดเร็วหลังจากเริ่มต้นให้ยา การลดขนาดยาอาจจำเป็นเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดการกดไขกระดูกอันอาจจะคุกคามต่อชีวิต พิษนี้อาจจะรุนแรงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา อัลโลพูรินอลร่วมด้วย ปัญหานี้อาจขยายใหญ่ขึ้นโดยให้ยาที่ยับยั้ง TMPT ร่วมด้วย เช่น olsalazine,

Type B Adverse Drug Reactions

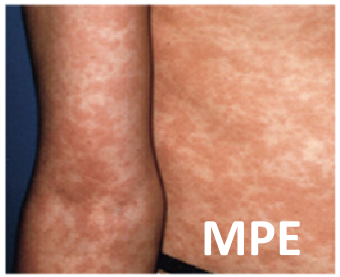
- Not related to a pharmacological action of the drug
- Not related to the dose
- Unpredictable
- High mortality



Drug Hypersensitivity

Cutaneous adverse drug reactions

Types of cutaneous adverse drug reactions



Stevens Johnson syndrome (SJS)

Toxic epidermal necrolysis (TEN)

Hypersensitivity Syndrome (HSS)

Drug	2526-2548	2549	Total
Allopurinol			
SJS	298	93	391
TEN	14		14
Carmamazepine			
SJS	459	100	559
TEN	37		37
Phenytoin			
SJS	250	56	306
TEN	12		12
Sulfamethoxazole+ Trimethoprim			
SJS	907	129	1036
TEN	71		71

สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
ประจำปี พ.ศ. 2549
SPONTANEOUS
Report of Adverse Drug Reaction 2006

Health Product Vigilance Center
ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

คดีคุณดอกรัก
ศาลจังหวัดนนทบุรี
วันที่ 4 สิงหาคม พ.ศ. 2548
ศาลนนทบุรีสั่งสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขจ่ายเงินให้จำเลยใช้ค่าเสียหายจำนวน 800,000 บาท พร้อมดอกเบี้ยอัตราร้อยละ 7.5 ต่อปี นับแต่วันที่ 26 ตุลาคม 2552 ไปจนกว่าจะชำระเสร็จแก่โจทก์

คดีน้องต้นกล้า
ศาลจังหวัดนนทบุรี
วันที่ 20 ตุลาคม พ.ศ.2548
ศาลนนทบุรีสั่งสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขจ่ายเงิน 4.2 แสนบาท คดี "น้องต้นกล้า" แพ้ยาปางตาย แม่เด็กยอมรับคำตัดสินแม้จะผิดหวังกับตัวเลขค่าชดเชยที่เรียกร้องไป 11.8 ล้านบาท พร้อมเดินหน้าอุทธรณ์ต่อ เพื่อสร้างบรรทัดฐานให้คนไข้กล้าลุกขึ้นสู้แพทย์ที่รักษาผิดพลาด

หญิงชาวสุรินทร์วัย 50 ปี ป่วยเป็นไข้แพ้ยาหยอดตา
ใช้เพียง 3 ครั้งเกิดอาการแพ้อย่างรุนแรง ถึงขั้นผิวหนังพุพอง หลุดลอกทั้งตัว ต้องเอาใบตองมารองหลังไม่ให้เจ็บ แพทย์เผยอาการยังน่าห่วง โอกาสรอด 50/50

Who will develop severe cutaneous adverse drug reactions after taken these medicine?

Carbamazepine

- Anticonvulsants
- Mood stabilization
- Neuropathic pain

- Most common culprit drug for SJS/TEN in Asian countries
- Reports of CBZ-associated SJS/TEN in Thailand and Malaysia are highest in the world (WHO-Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC)

Medical genetics

A marker for Stevens–Johnson syndrome

NATURE | VOL 428 | 1 APRIL 2004 | www.nature.com/nature

Table 1 **Frequency of *HLA* alleles in patients with Stevens–Johnson syndrome**

HLA allele	*CBZ–SJS*	*CBZ-tolerant*	*Normal*
*B*1502*	44 (100%)	3 (3%)*	8 (8.6%)†
*Cw*0801*	41 (93.2%)	17 (16.8%)	13 (14%)
*A*1101*	36 (81.8%)	51 (50.5%)	53 (57%)
*DRB1*1202*	33 (75%)	12 (11.9%)	18 (19.4%)
*B*1502, Cw*0801*	41 (93.2%)	3 (3%)	7 (7.5%)
*B*1502, A*1101*	36 (81.8%)	2 (2%)	6 (6.5%)
*B*1502, DRB1*1202*	33 (75%)	1(1%)	5 (5.4%)
*B*1502, Cw*0801, A*1101, DRB1*1202*	29(66%)	0 (0%)	3 (3.2%)

Frequencies (by number and percentage) of individual or combined loci of the *B*1502* ancestral haplotype are shown in patients with carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome (CBZ–SJS; $n = 44$), and in carbamazepine-tolerant ($n = 101$) and normal subjects ($n = 93$). For methods, see supplementary information.

*Odds ratio (CBZ–SJS/CBZ-tolerant): 2,504 (95% CI, 126–49,522); corrected P value $P_c = 3.13 \times 10^{-27}$.

†Odds ratio (CBZ–SJS/normal): 895 (95% CI, 50–15,869); $P_c = 1.38 \times 10^{-21}$.

Odds ratio = 2,504 (95%CI =126-49,522)

Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions

Shuen-Iu Hung[a,1], Wen-Hung Chung[b,c,1], Shiou-Hwa Jee[d], Wen-Chieh Chen[e], Yun-Ting Chang[f], Woan-Ruoh Lee[g], Shu-Ling Hu[h], Meng-Tse Wu[i], Gwo-Shing Chen[j], Tak-Wah Wong[k], Pa-Fan Hsiao[l], Wei-Hsuan Chen[a], Han-Yu Shih[a], Wu-Hsiang Fang[a], Chun-Yu Wei[a], Yi-Hui Lou[a], Yau-Li Huang[b], Juei-Jueng Lin[m] and Yuan-Tsong Chen[a,n]

Table 3 Association of HLA alleles with carbamazepine (CBZ)-induced cutaneous adverse reactions

	Tolerant controls (n=144)	SJS/TEN (n=60)	MPE/HSS (n=31)	HSS (n=13)	MPE (n=18)
HLA-A					
*1101	67	42 [NS; 2.68 (1.4–5.1)]	12 [NS; 0.73 (0.3–1.6)]	6 [NS; 0.99 (0.3–3)]	6 [NS; 0.58 (0.2–1.6)]
*2402	41	5 [0.026; 0.23 (0.1–0.6)]	9 [NS; 1.03 (0.5–2.4)]	3 [NS; 0.75 (0.2–2.7)]	6 [NS; 1.26 (0.5–3.5)]
*3101	4	1 [NS; 0.59 (0.1–4.1)]	8 [0.0021; 12.17 (3.6–41.2)]	2 [NS; 6.36 (1.2–33.9)]	6 [2.2×10^{-3}; 17.5 (4.6–66.5)]
HLA-B					
*1502	6	59 [1.6×10^{-41}; 1357 (193.4–8838.3)]	1 [NS; 0.77 (0.1–5.1)]	0 [NS; 0.79 (0.1–8.8)]	1 [NS; 1.35 (0.2–9.3)]
*4001	59	6 [2.6×10^{-4}; 0.16 (0.1–0.4)]	10 [NS; 0.69 (0.3–1.5)]	3 [NS; 0.43 (0.1–1.5)]	7 [NS; 0.92 (0.4–2.4)]

CBZ-induced SJS/TEN strongly linked with HLA-B*1502 in Han Chinese but do not link with other cutaneous reactions

Pharmacogenetics and Genomics 2006, 16:297–306

Association between *HLA-B*1502* and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population

*Wichittra Tassaneeyakul, †Somsak Tiamkao, *Thawinee Jantararoungtong, ‡Pei Chen, ‡Shu-Yi Lin, ‡Wei-Hsuan Chen, §Parinya Konyoung, §Usanee Khunarkornsiri, ¶Narong Auvichayapat, **Kasemsin Pavakul, ††Kongkiat Kulkantrakorn, †Charoen Choonhakarn, ‡‡Siranun Phonhiamhan, §§Namfon Piyatrakul, ¶¶Thiti Aungaree, ***Sunsanee Pongpakdee, and †††Praphan Yodnopaglaw

Table 2. Frequencies of certain *HLA-B* alleles in CBZ-induced SJS/TEN and CBZ-tolerant patients

	Number of patients (%)				
HLA-B allele[a]	CBZ-induced SJS/TEN (n = 42)	CBZ-tolerant control (n = 42)	OR	95% CI	p-value
1502	37 (88.10)	5 (11.90)	54.76	14.62–205.13	2.89×10^{-12}[b]
1521	2 (4.76)	0 (0)	5.25	0.24–112.66	0.2398
1535	3 (7.14)	0 (0)	7.53	0.38–150.47	0.1245
1301	3 (7.14)	5 (11.90)	0.57	0.13–2.55	0.4572
1801	2 (4.76)	5 (11.90)	0.37	0.07–2.02	0.2363

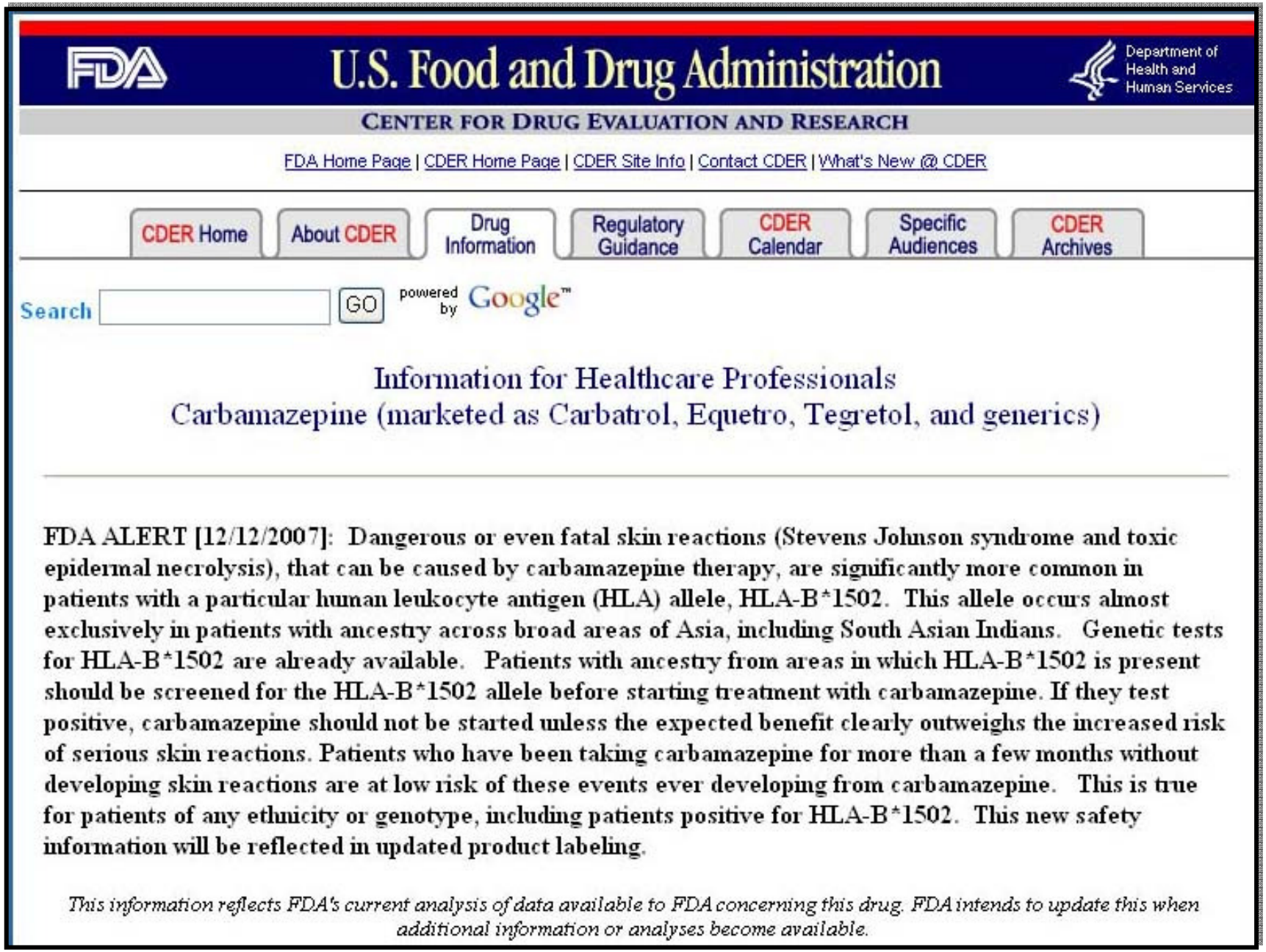
OR = 54.76 [95% CI 14.62–205.13, p = 2.89x10-12]

Sensitivity = 89.58 % , Specificity = 88.10 %

Epilepsia, 51(5):926–930, 2010

HLA-B*1502: A marker for Steven-Johnson Syndrome…..ethnicity matters???

No association between HLA-B*1502 and SJS/TEN in Caucasian and Japanese populations



U.S. Food and Drug Administration

Department of Health and Human Services

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

Information for Healthcare Professionals
Carbamazepine (marketed as Carbatrol, Equetro, Tegretol, and generics)

FDA ALERT [12/12/2007]: Dangerous or even fatal skin reactions (Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis), that can be caused by carbamazepine therapy, are significantly more common in patients with a particular human leukocyte antigen (HLA) allele, HLA-B*1502. This allele occurs almost exclusively in patients with ancestry across broad areas of Asia, including South Asian Indians. Genetic tests for HLA-B*1502 are already available. Patients with ancestry from areas in which HLA-B*1502 is present should be screened for the HLA-B*1502 allele before starting treatment with carbamazepine. If they test positive, carbamazepine should not be started unless the expected benefit clearly outweighs the increased risk of serious skin reactions. Patients who have been taking carbamazepine for more than a few months without developing skin reactions are at low risk of these events ever developing from carbamazepine. This is true for patients of any ethnicity or genotype, including patients positive for HLA-B*1502. This new safety information will be reflected in updated product labeling.

This information reflects FDA's current analysis of data available to FDA concerning this drug. FDA intends to update this when additional information or analyses become available.

NOVARTIS

Tegretol®
carbamazepine USP

Recent labeling of carbamazepine (Dec 2007, revised March 2011)

Warning

Serious dermatologic reactions and HLA-B*1502 allele

Serious and sometimes fetal dermatologic reactions, including toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS), have been reported during treatment with Tegretol. These reactions are estimated to occur in 1 to 6 per 10,000 new users in countries with mainly Caucasian populations, but the risk in some Asian countries is estimated to be about 10 times higher. Studies in patients of Chinese ancestry have found strong association between the risk of developing SJS/TEN and the presence of HLA-B*1502, an inherited allelic variant of the HLA-B gene. HLA-B*1502 is found almost exclusively in patients with ancestry across broad area of Asia. Patients with Ancestry in genetically at risk populations should be screened for the presence of HLA-B*1502 prior to initiating treatment with Tegretol. Patients testing postive for the allele should not be treated with Tegretol unless the benefit clearly outweighs the risk

NOVARTIS

เอกสารกำกับยามีการปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ กรุณาอ่านเอกสารกำกับยาทุกครั้งก่อนใช้ยา

เทเกรตอล
Tegretol®

ยากันชัก สารที่ใช้กับโรคทางระบบประสาท และโรคทางจิตประสาท

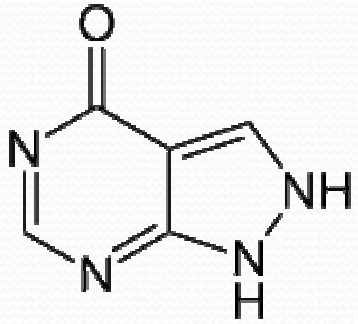
ปฏิกิริยารุนแรงต่อผิวหนัง

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยารุนแรงต่อผิวหนัง เช่น toxic epidermal necrolysis (TEN หรือที่เรียกว่า Lyell's syndrome) และ Stevens-Johnson syndrome (SJS) จากการใช้ยาเทเกรตอลซึ่งพบได้น้อยมาก ผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยารุนแรงต่อผิวหนังอาจต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจากปฏิกิริยาดังกล่าวอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตและอาจทำให้เสียชีวิตได้ โดยส่วนใหญ่การเกิด SJS/TEN จะเกิดในช่วง 2-3 เดือนแรกของการรักษาด้วยยาเทเกรตอล ถ้าปรากฏสัญญาณและอาการผิดปกติทางผิวหนังที่รุนแรง (เช่น SJS, Lyell's syndrome/TEN) ควรหยุดยาเทเกรตอลทันที และควรพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่น

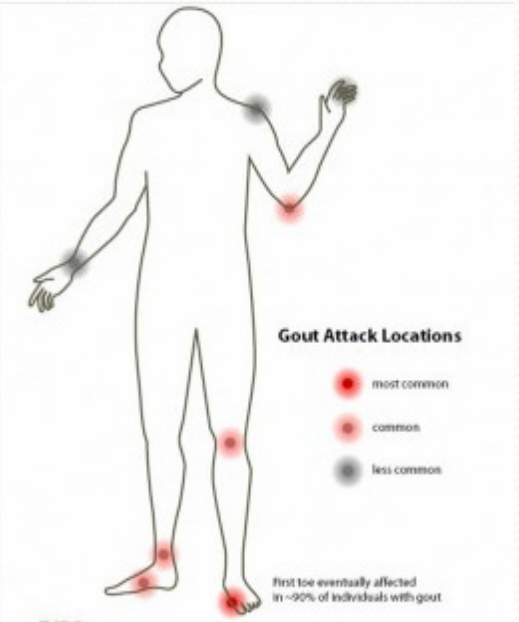
จากการศึกษาแบบย้อนกลับในผู้ป่วยเชื้อสายชาวจีนพบว่ามีความสัมพันธ์ที่เห็นได้ชัดระหว่างการเกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนัง SJS/TEN จากการใช้ยาคาร์บามาซีปีนและการมี Human Leukocyte Antigene (HLA)-B*1502 allele ในผู้ป่วย มีรายงานอัตราการเกิด SJS เพิ่มสูงขึ้นในบางประเทศของทวีปเอเชีย (เช่น ไต้หวัน มาเลเซีย และฟิลิปปินส์) ซึ่งประชากรของประเทศเหล่านี้มี Human Leukocyte Antigene (HLA)-B*1502 allele ค่อนข้างเด่น พบว่ามีประชากรเอเชียในประเทศฟิลิปปินส์ ไทย ฮ่องกง และมาเลเซียที่เป็นพาหะของ allele นี้มากกว่า 15% ในประเทศไต้หวันประมาณ 10% ทางตอนเหนือของประเทศจีนประมาณ 4% ในเอเชียใต้ เช่น อินเดีย ประมาณ 2-4% ในประเทศญี่ปุ่นและเกาหลีน้อยกว่า 1% มีการพบ HLA-B*1502 allele ไม่มากนักในกลุ่มคนผิวขาว ชาวแอฟริกันชาวพื้นเมืองของประเทศอเมริกา กลุ่มตัวอย่างชาวสเปน

ควรมีการทดสอบว่ามี HLA-B*1502 allele หรือไม่ในผู้ป่วยที่บรรพบุรุษมีความเสี่ยงทางด้านพันธุกรรมก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยาเทเกรตอล (ดูในหัวข้อ "ข้อมูลสำหรับบุคลากรทางด้านการแพทย์") ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเทเกรตอลในผู้ป่วยที่ผลการทดสอบ HLA-B*1502 เป็นบวก นอกจากว่าประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยง HLA-B*1502 อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด SJS/TEN ในผู้ป่วยชาวจีนที่ได้รับยาต้านอาการชักชนิดอื่น ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN ในผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบ HLA-B*1502 เป็นบวกเมื่อมีการรักษาด้วยวิธีอื่นที่ให้ผลการรักษาเป็นที่ยอมรับว่าเท่าเทียมกัน ไม่แนะนำให้ทำการตรวจหา allele ดังกล่าวในกลุ่มประชากรที่พบ HLA-B*1502 น้อย ไม่แนะนำให้ตรวจหา allele สำหรับผู้ที่กำลังใช้ยาเทเกรตอลอยู่ เนื่องจากความเสี่ยงของการเกิด SJS/TEN จะพบมากในช่วง 2-3 เดือนแรกของการรักษาโดยไม่เกี่ยวข้องกับการมี HLA-B*1502

Allopurinol



Commonly use for treatment of hyperuricemia and gouty arthritis



4134–4139 | PNAS | March 15, 2005 | vol. 102 | no. 11

HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol

Shuen-Iu Hung[a,b], Wen-Hung Chung[a,b,c,d], Lieh-Bang Liou[e], Chen-Chung Chu[f], Marie Lin[f], Hsien-Ping Huang[a], Yen-Ling Lin[a], Joung-Liang Lan[g], Li-Cheng Yang[c], Hong-Shang Hong[c], Ming-Jing Chen[c], Ping-Chin Lai[h], Mai-Szu Wu[h], Chia-Yu Chu[i], Kuo-Hsien Wang[j], Chien-Hsiun Chen[a], Cathy S. J. Fann[a], Jer-Yuarn Wu[a,k], and Yuan-Tsong Chen[a,l,m]

Table 3. Frequencies of individual or combined loci of HLA-B*5801 extended haplotype in patients with allopurinol-induced SCAR, allopurinol tolerant control, and general population control

Genotype	Allopurinol-SCAR (n = 51)	Tolerant control (n = 135)	Odds ratio	Pc value*	General population control (n = 93)	Odds ratio	Pc value*
B*5801	51 (100)	20 (15)	580.3	4.7×10^{-24}	19 (20)	393.5	8.1×10^{-18}
Cw*0302	48 (94)	19 (14)	97.7	1.4×10^{-19}	19 (20)	62.3	2.5×10^{-13}
A*3303	34 (67)	24 (18)	9.3	2.2×10^{-4}	20 (22)	7.3	4.7×10^{-2}
DRB1*0301	33 (65)	17 (13)	12.7	2.8×10^{-6}	14 (15)	10.3	8.5×10^{-4}
B*5801, Cw*0302	48 (94)	19 (14)	97.7	1.4×10^{-19}	19 (20)	62.3	2.6×10^{-13}
B*5801, Cw*0302, A*3303	34 (67)	17 (13)	13.9	5.4×10^{-7}	16 (17)	9.6	1.7×10^{-3}
B*5801, Cw*0302, DRB1*0301	30 (59)	11 (8)	16.1	7.4×10^{-7}	10 (11)	11.9	7.8×10^{-4}
B*5801, Cw*0302, A*3303, DRB1*0301	21 (41)	9 (7)	9.8	0.039	9 (10)	6.5	>0.05

Strong association between *HLA-B*5801* and allopurinol-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population

Wichittra Tassaneeyakul[a], Thawinee Jantararoungtong[a], Pei Chen[h], Pao-Yu Lin[h], Somsak Tiamkao[b], Usanee Khunarkornsiri[d], Pachadaporn Chucherd[e], Parinya Konyoung[d], Suda Vannaprasaht[a], Charoen Choonhakarn[b], Pornrith Pisuttimarn[f], Alisara Sangviroon[g] and Wongwiwat Tassaneeyakul[c]

	Number of patient who carried HLA-B*5801	
HLA-B*5801	**SCAR group (27 cases)**	**Control grop (54 cases)**
Positive	27 (100%)	7 (12.96%)
Negative	0 (0%)	47 (87.04%)
OR = 348.3 (95% CI 19-6337)		

Pharmacogenetics and Genomics 2009, 19:704–709

A European study of HLA-B in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs

Christine Lonjou[a,b], Nicolas Borot[a,b], Peggy Sekula[e], Neil Ledger[a,b], Laure Thomas[g], Sima Halevy[h], Luigi Naldi[i], Jan-Nico Bouwes-Bavinck[j], Alexis Sidoroff[k], Claudia de Toma[c], Martin Schumacher[e], Jean-Claude Roujeau[d], Alain Hovnanian[a,b], Maja Mockenhaupt[f] and for the RegiSCAR study group

Pharmacogenetics and Genomics 2008, 18:99–107

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

Pharmacogenomics (2008) 9(11), 1617–1622

OR= 80 (95%CI 34-187) European population

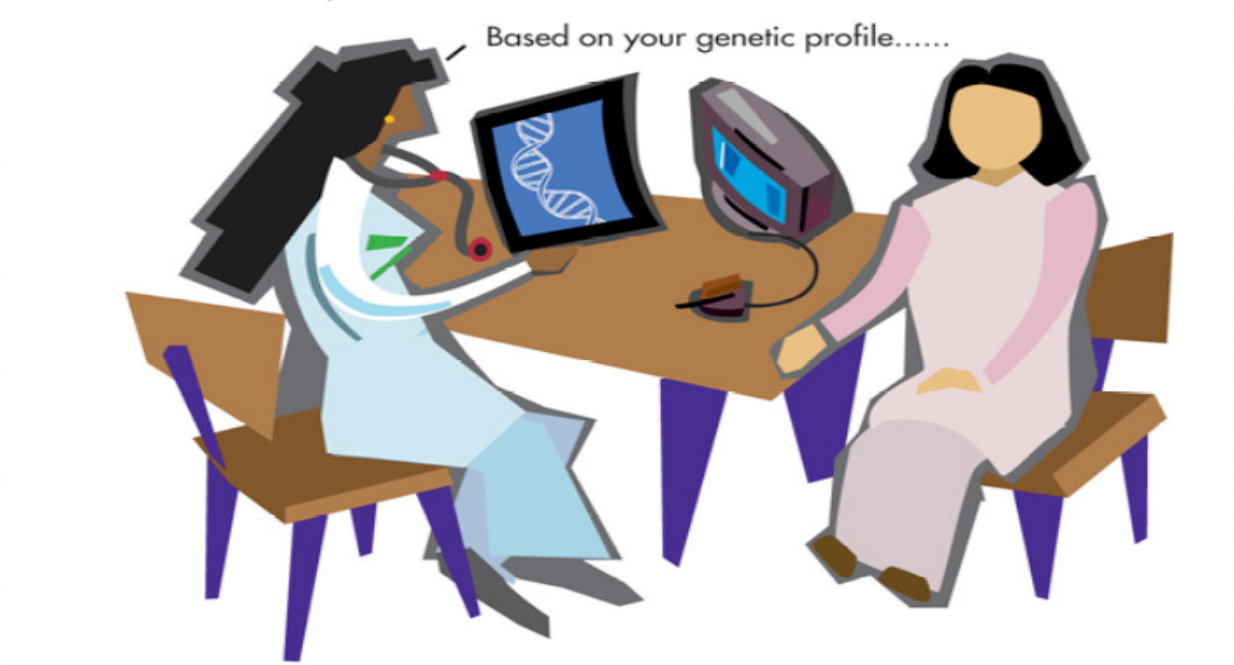
OR = 40 (95% CI 10-159)Japanese population

US-FDA is now considering for relabeling of allopurinol

Conclusions

Several ADRs can be avoided by pharmacogenetic tests

Based on your HLA genotypes, you may have SJS from Carbamazepine.....

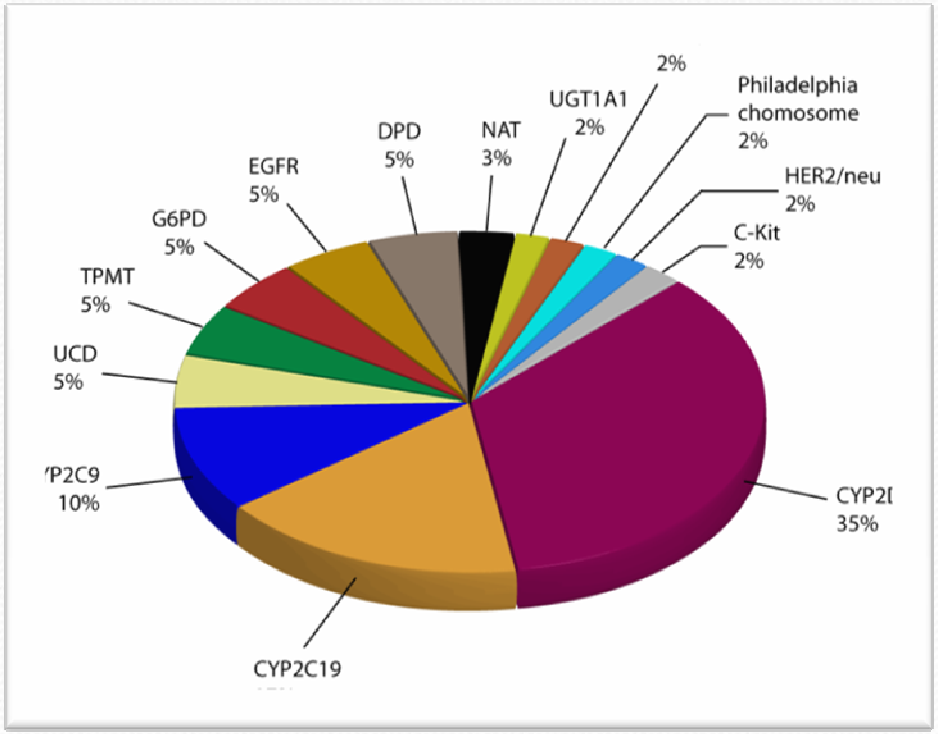


US-FDA Labeling Regulations

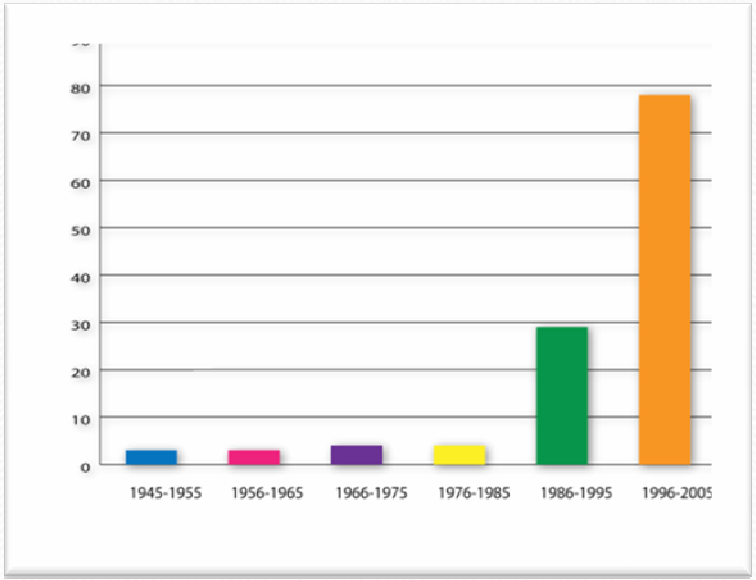
If evidence is available to support the safety and effectiveness of the drug only in selected subgroup of the larger population with a disease, the labeling shall describe the evidence and identify specific tests needed for selection and monitoring of patients who need the drug

-21 CFR 201.57

Percentage of drug label with human genomic information (1945–2005) in USA



- Of 1200 drug labels, 121 labels (10%) contains pharmacogenomic information
- Of these labels, 57% referred to human genomic biomarkers and 43% referred to microbial genomic biomarkers



Drug metabolizing enzymes

(Pharmacotherapy 2008;28(8):992–998)

Pharmacogenetic information of drugs marketing in Thailand

Imuran® (azathioprine)

Puri-Nethol® (6-mercaptopurine)

Purinetone® (6-mercaptopurine)

Strattera® (atomoxetine) คำเตือนและข้อควรระวัง ระบุว่า

"ผู้ป่วยที่เป็น PM ของ CYP2D6 มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา มากกว่าผู้ที่เป็น CYP2D6 EM"

Vfend® (voriconazole) **" จากการศึกษาในร่างกายบ่งชี้ว่า CYP2C19 มีบทบาทหลักในกระบวนการเมตาบอลิซึมของ voriconazole ซึ่งเอนไซม์เหล่านี้มีความหลากหลายทางพันธุกรรม....."**

ชุดทดสอบที่ผ่านการรับรองจาก US-FDA สำหรับใช้ทางคลินิก

(For *in vitro* diagnostic use)

ชื่อชุดทดสอบ	รายชื่อยีนที่ตรวจ	บริษัทที่ผลิต
AmpliChip CYP450 test	*CYP2D6* & *CYP2C19*	Roche Diagnostic, Indianapolis, IN, USA
Ivader UGT1A1	*UGT1A*28*	Third Wave Technologies, Inc
Verigene® warfain metabolism nucleic acid test	*VKORC1, CYPC9*2*, *CYPC9*3*	Nanosphere, Inc

ชุดทดสอบที่ใช้สำหรับงานวิจัย
(*For investigational use*)

Warfarin response testing	*VKORC1, CYPC9*2, CYPC9*3*	DNAdirect, Inc.,
eSensor® XT-8 warfarin sensitivity test	*CYP2C9*2, CYP2C9*3 & VKORC1*	Osmetech Molecular Diagnostics,
Warfarin DoseAdvise™	CYP2C9*2, CYP2C9*3, VKORC1	Kimball Genetics, Inc.,
CYP2C9/VKORC1 genotyping kit	*CYP2C9 & VKORC1*	EntroGen, Tarzana, CA, USA
Tamoxifen response testing	*CYP2D6*	DNAdirect, Inc., San Francisco, CA, USA
Verigene® CYP2C19XP nucleic acid test	*10 CYP2C19 variant alleles*	Nanosphese, Inc.,
Irinotecan DoseAdvise™ genetic test	*UGT1A1*28*	Kimball Genetics, Inc.,
UGT1A1 genotyping kit	*UGT1A1*28*	EntroGen, Tarzana, CA, USA
TheraGuide 5-FU	*DPYD &TYMS*	Myriad Genetics, Inc.,
DPYD genotyping kit-Fluorouracil toxicity	*DPYD*	EntroGen, Tarzana, CA, USA
Prometheus TPMT genetics Prometheus TPMT enzyme	TPMT	Prometheus Laboratories, Inc

Laboratories offer pharmacogenomic tests in Thailand

หน่วยตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, KKU

TPMT genotype and TPMT activity
CYP2C19 and CYP2C9 genotypes
VKORC1 haplotypes
HLA-B*1502 and HLA-B*5801

Department of Pathology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital :

HLA-B*5701, HLA-B*3501, HLA-B*1502

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital :

HER2 **expression**

Payathai Hospital : CYP2D6, CYP2C9 and VKORC1 genotypes

Need to be tested once in your life time

Genotype can not be change unlike phenotype

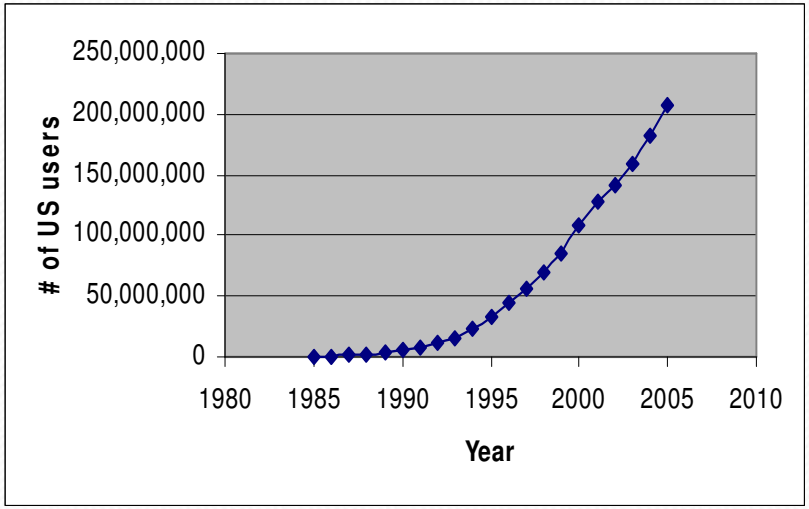
Before
XY

After
XY

1983: First commercial cell phone

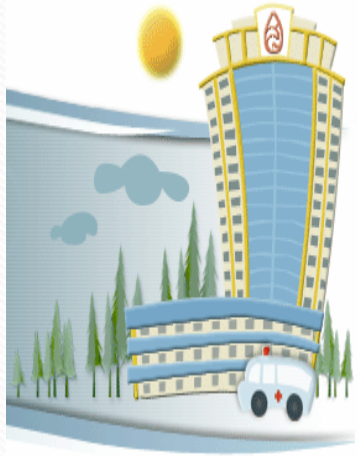
Motorola is first to ship a commercial cell phone, the DynaTAC, with a suggested retail price of **$3,995**

Cell Phone Subscribers in the U.S. 1985–2005



Acknowledgements

- **National Science and Technology Development Center**
- **Faculty of Medicine, Khon Kaen University for financial support**
- **Prof. YT Chen, Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taiwan for collaboration**



Thank you for your attention

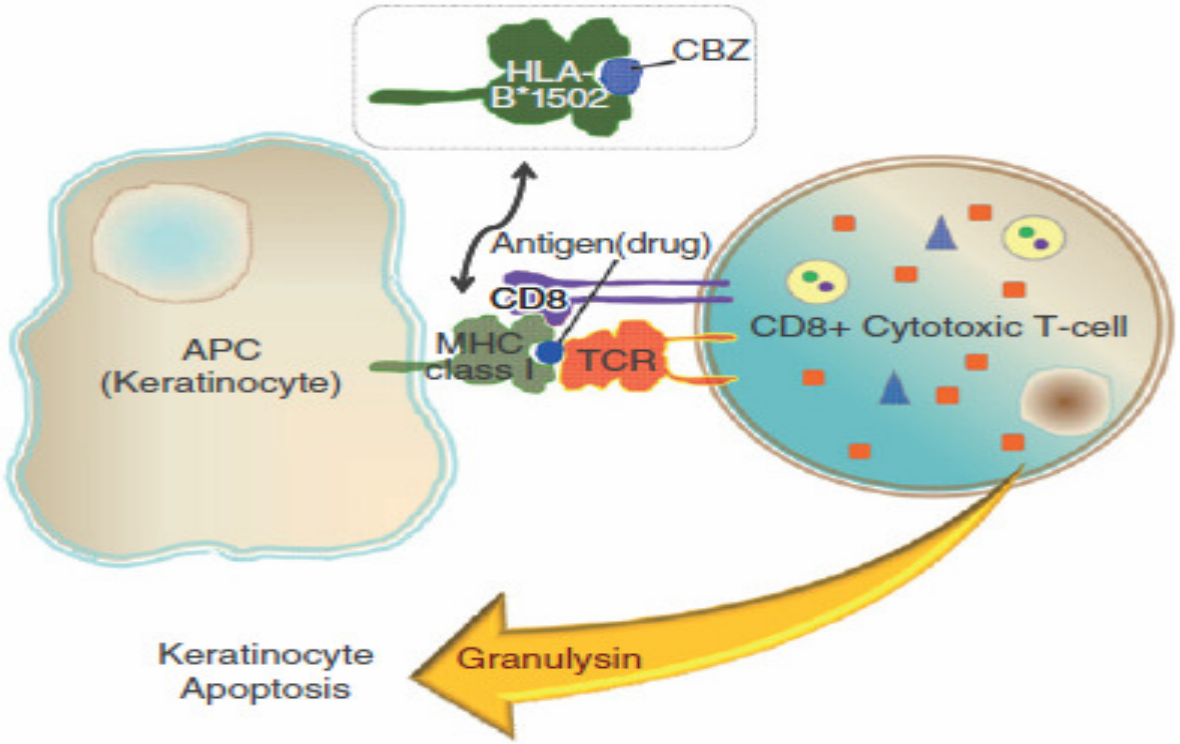


Fig. 1 A model of keratinocyte apoptosis induced by the immune synapse of drug-HLA-TCR interaction in SJS/TEN. As illustrated, the immune response may be triggered by the binding of an antigenic drug (e.g. carbamazepine [CBZ]), to a specific HLA allele (e.g. HLA-B*1502) on a keratinocyte, which are the main antigen presenting cells (APC) in SJS/TEN. Then, specific T cell receptors (TCR) of the CD8+ cytotoxic T lymphocytes (CTLs) recognize the drug-HLA complex. Upon the activation, CTLs or NKT cells produce cytokines and chemokines, as well as the cytotoxic proteins, particularly, secretory granulysin and lead to extensive keratinocyte apoptosis.

Allergology International. 2010;59:325-332