AKILCI İLAÇ KULLANIMI

04.Kasım.2012 Abant-BOLU

Prof. Dr. Akçahan Gepdiremen
AİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD Bşk.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ 1992 20.yıl

MARKA DOĞU MARMARA KALKINMA AJANSI

TÜRKİYE CUMHURİYETİ KALKINMA BAKANLIĞI

ÜLKEMİZDE YILLARA GÖRE REÇETE SAYILARI

- 2007: 271 milyon adet
- 2008: 302 milyon adet
- 2009: 327 milyon adet
- 2010 : 306 milyon adet
- 2011 : 357 milyon adet

İLAÇ PAZARININ ÜLKEMİZDEKİ BÜYÜKLÜĞÜ

- 2002: 4 milyar TL (%66 yerli ürün)
- 2010: 15 milyar TL (%48 yerli ürün)

Türk İlaç Sektörünün hammadde üretiminde kapasite kullanım oranı:

2000: %65

2010: %38

SOSYAL GÜVENLİK KAPSAMI

- 2004: %84
- 2011 : %96 (%13'ü yeşil kart sahipleri)

MARKA
DOĞU MARMARA
KALKINMA AJANSI

Enerji Sektörü Hariç Tutulduğunda;

2010 yılı dış ticaret açığımızın %10'u ilaç endüstrisi kaynaklıdır.

İlaç Sektörlerinin İhracattaki Payı;

- İrlanda: %24.6
- İsviçre: %23.8
- Türkiye: %0.4

Birinci Basamak Sağlık Kuruluşlarına Başvurular:

- 2002'de 60 milyon (Kişi başı 0.90/yıl)
- 2009'da 198 milyon (Kişi başı 2.74/yıl)

Birinci Basamak Hekimleri İçerisinde Yazdığı Reçetenin Ederini Bilenler;

- %15

MARKA
DOĞU MARMARA
KALKINMA AJANSI

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KALKINMA BAKANLIĞI

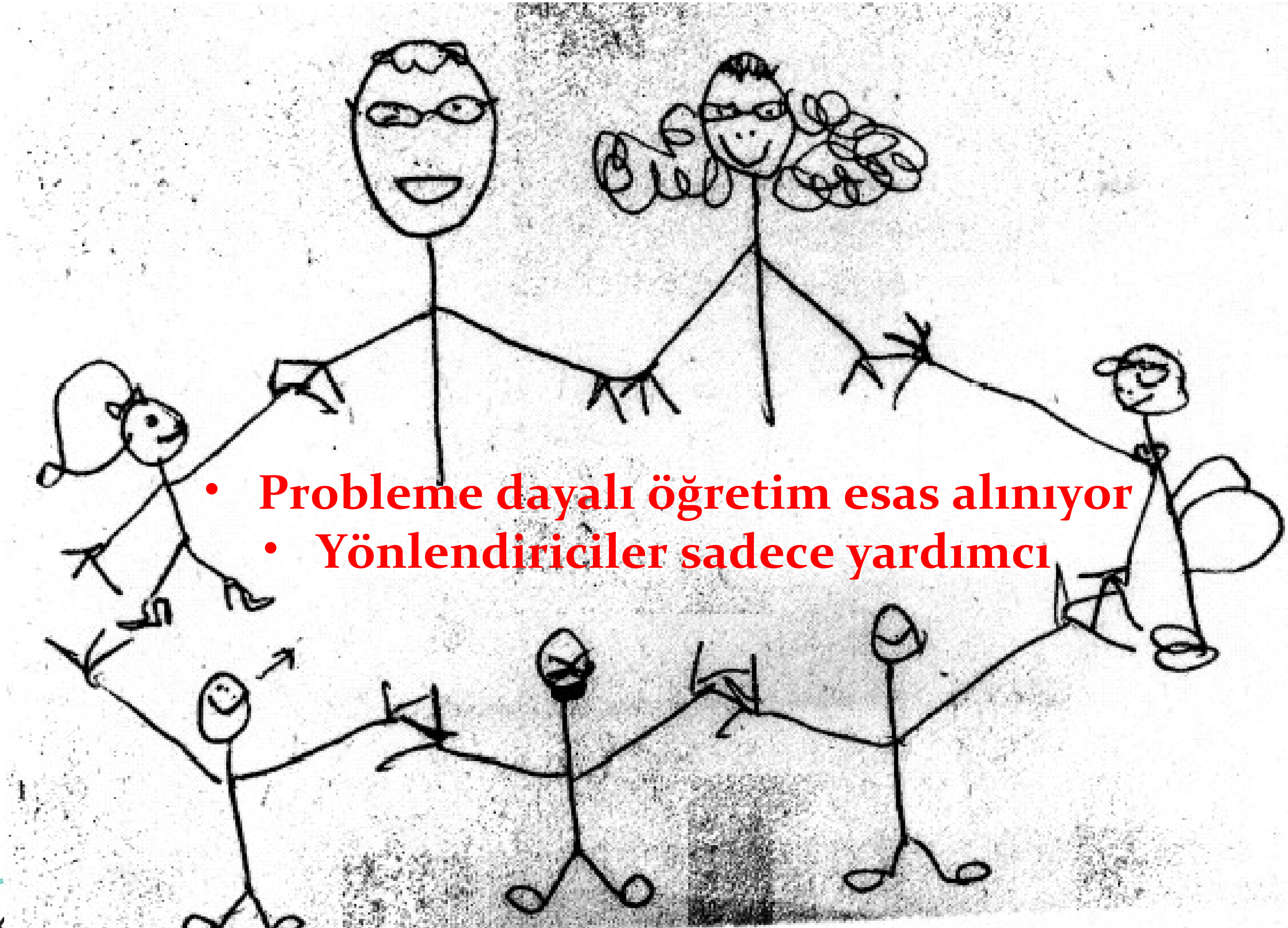
K-ilaç seçimi
(Kişisel ilaç seçimi- P-drug)

http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/who_dap_94.11.pdf

AMAÇ

- Hekimlerin, sık karşılaştıkları hastalık grupları için, standart bir tedavi planının oluşturulması.

- Bu sayede diğer faktörlerden etkilenmeden (Firma temsilcisi, promosyonlar, kıdemlilerin baskısı, vs.) K-ilacını reçetelemeyi alışkanlık haline getirebilmesi.



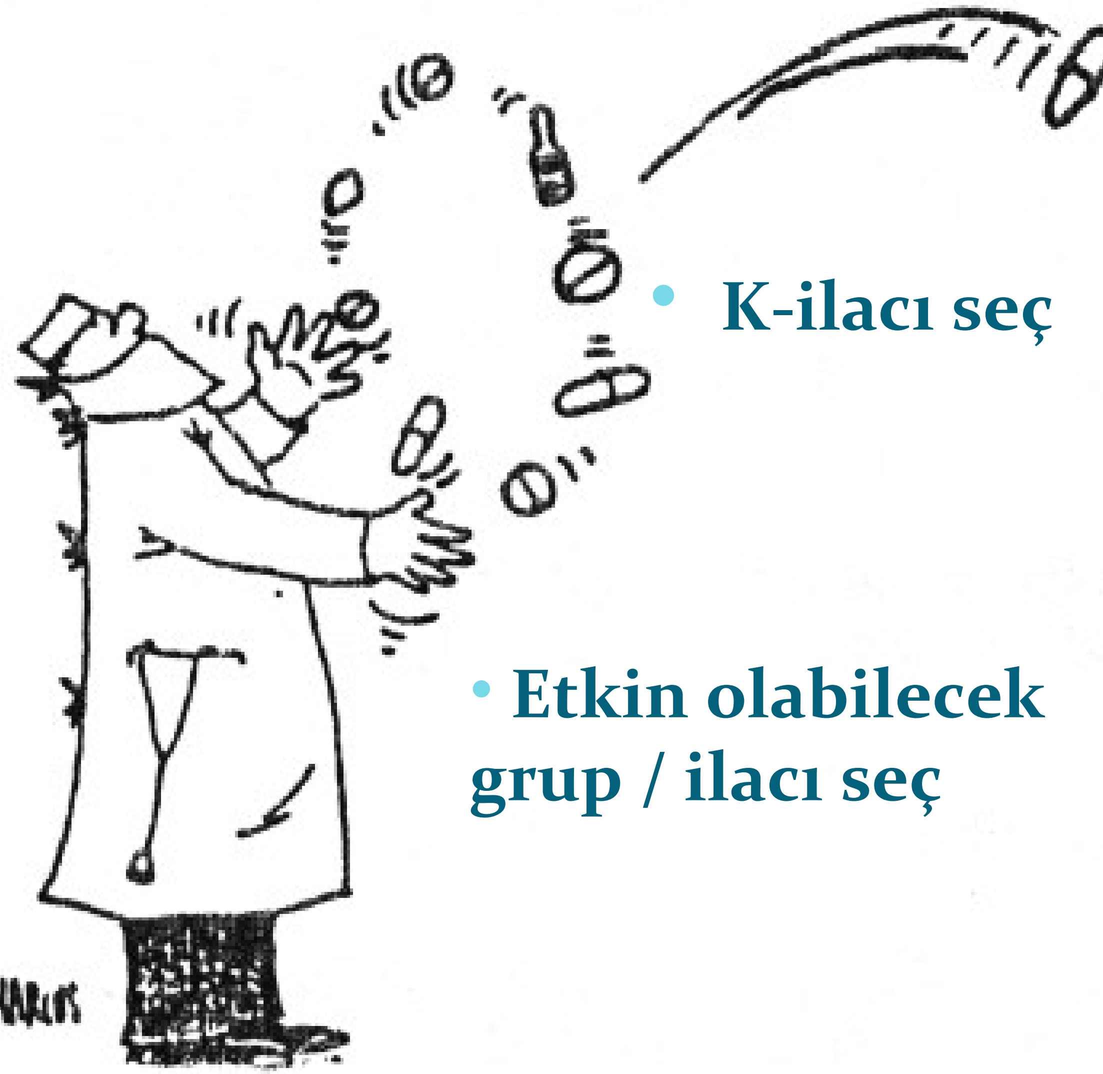
- Probleme dayalı öğretim esas alınıyor
  - Yönlendiriciler sadece yardımcı

K-İLAÇ SEÇİMİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER

- İlacın etkinliği
- İlacın güvenilirliği
- İlacın uygunluğu
- İlacın maliyeti

K-İlaç Seçimindeki Basamaklar

- Tanıyı belirle
- Tedavinin amacını belirle
- Uygun olabilecek ilaçları bul



- K-ilacı seç
- Etkin olabilecek grup / ilacı seç

Esansiyel HT

Endikasyon :...

İLAÇ GRUPLARI İÇİN

"RASYONEL TEDAVİ OPTİMİZASYON ANALİZİ" KARŞILAŞTIRMA TABLOSU

	10 ETKİNLİK (% ....)	20 GÜVENLİK (% ....)	30 UYGUNLUK (% ....)	40 MALİYET (% ....)	TOPLAM (% 100)

FARMAKOGENETİK TEMELLİ BİREYE ÖZGÜ TEDAVİ

MARKA/11-05/AR-GE/KAGM-0003

Rx + ☹ = ☺

Rx + ☹ = ☹

Rx + ☹ = ☠

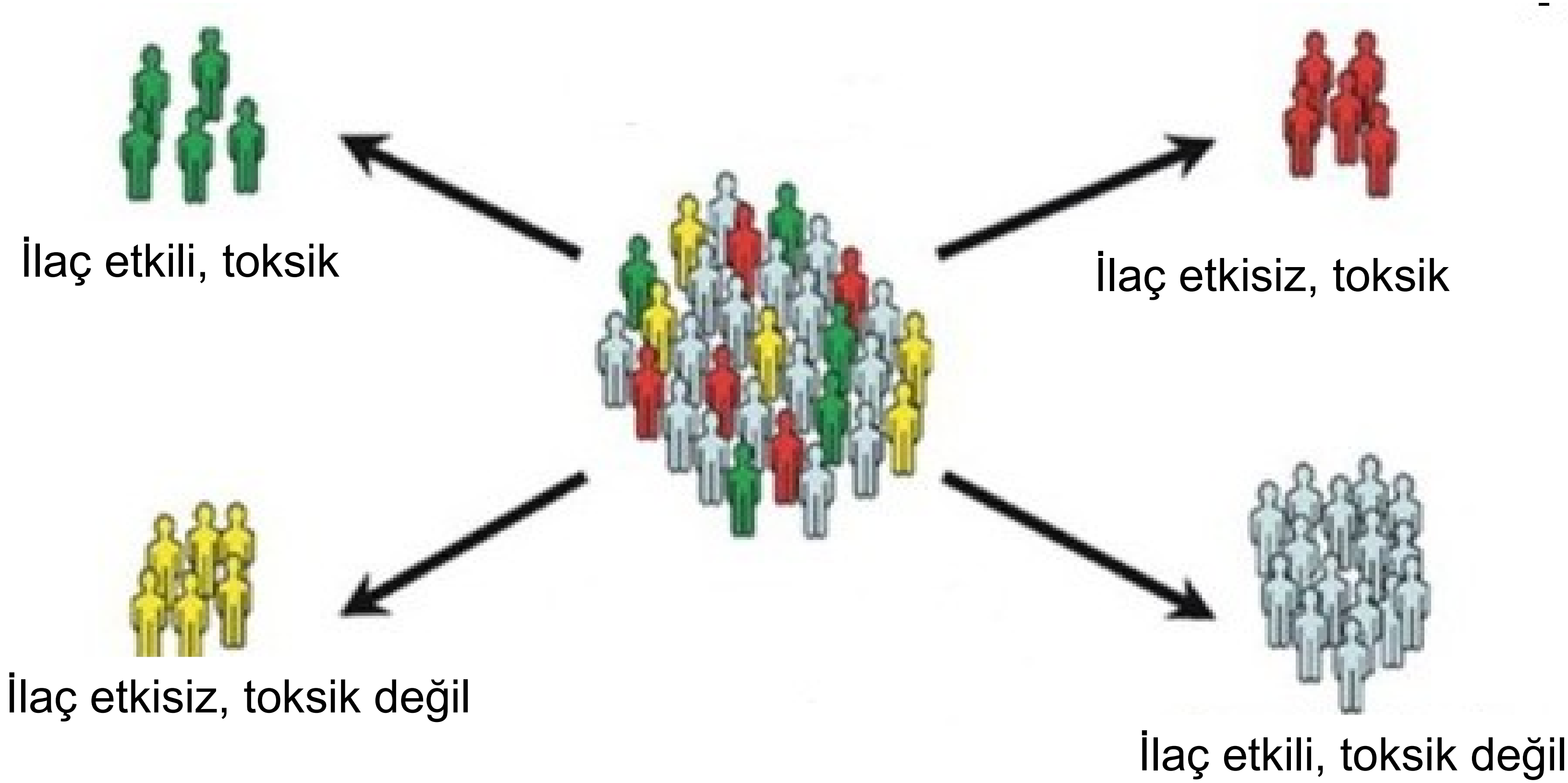
MARKA
DOĞU MARMARA
KALKINMA AJANSI

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KALKINMA BAKANLIĞI

İlaç etkisini değiştiren faktörler

- İlaç-ilaç etkileşimleri
- Hastanın yaşı
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonları
- Diğer hastalıklar/ Yaşam tarzı
- İlaçların kinetiğini ve dinamiğini değiştirebilen genetik faktörler

Bireye özgü ilaç tedavisi



Polimorfizm nedir?

- Belirli bir popülasyonda %1-2 ve üzerinde görülen SNP (tek baz değişikliğine) polimorfizm denir.
- 1/1000 bazda görülür.
- İnsan genomunda ˃2 mil. SNP v
- Çoğu etkisizdir.
- Irklara göre dağılımları farklıdır.

Bireye özgü tedavide farmakogenetik

- Metabolizma enzimlerini,
- İlaç transport sistemlerini,
- İlaç reseptörleri ve iyon kanallarını

…..kodlayan genlerin polimorfizmleri ilaç yanıtında etkili……..

İlaç etkisini değiştiren polimorfizmlere örnekler

Table 1 **Examples of genetic polymorphisms that influence drug effects in humans**

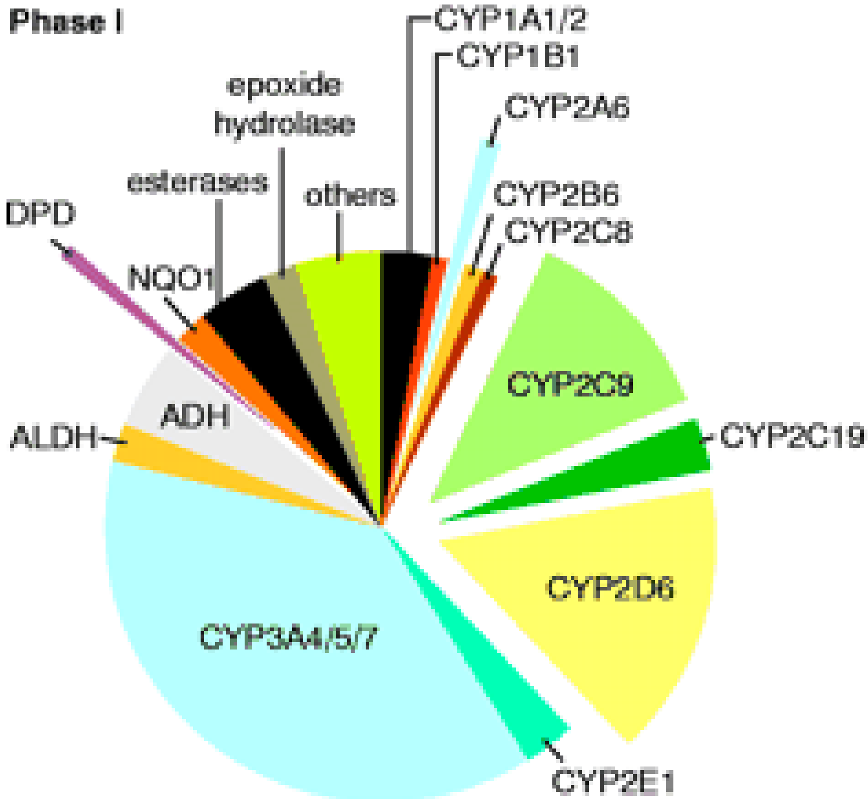
Protein or gene	Medications	Examples of altered drug effects
Drug-metabolizing enzymes		
CYP2C9	Non-steroidal anti-inflammatories, warfarin, tolbutamide, phenytoin	Increased anticoagulant effects of warfarin
CYP2C19	Omeprazole, mephenytoin	Peptic ulcer response to omeprazole
CYP2D6	Antidepressants, codeine, β-blockers	Increased antidepressant toxicity, decreased codeine analgesia
CYP3A4/3A5/3A7	Cyclosporin, tacrolimus, calcium channel blockers, midazolam, terfenadine, etoposide, lovastatin, tamoxifen, steroids	Decreased efficacy of tacrolimus in organ transplantation
Dihydropyrimidine dehydrogenase	Fluorouracil	Increased neurotoxicity
Glutathione transferases GSTM1, M3, T1	Several anticancer agents	Increased response in breast cancer, more toxicity and poorer outcome in acute myeloid leukaemia
Thiopurine methyltransferase	Mercaptopurine, thioguanine, azathioprine	Increased haematopoietic toxicity, increased risk of secondary cancers
UGT1A1	Irinotecan	Increased gastrointestinal toxicity
Drug transporters and targets		
ABCB1 (MDR-1)	Digoxin, HIV protease inhibitors, natural product anticancer drugs	Decreased CD4 response in HIV-infected patients, decreased digoxin bioavailability
β_2-adrenergic receptor	β_2-agonists (for example, albuterol, terbutaline)	Decreased bronchodilation
β_1-adrenergic receptor	β_1-antagonists	Decreased cardiovascular response to β_1-antagonists
Gs protein α	β-blockers (for example, metoprolol)	Decreased antihypertensive effect
ALOX5	Leukotriene receptor antagonists	Lower changes in FEV$_1$ (forced expiratory volume)
Serotonin transporter (5-HTT)	Antidepressants (for example, fluoxetine)	Decreased clozapine effects, antidepressant response

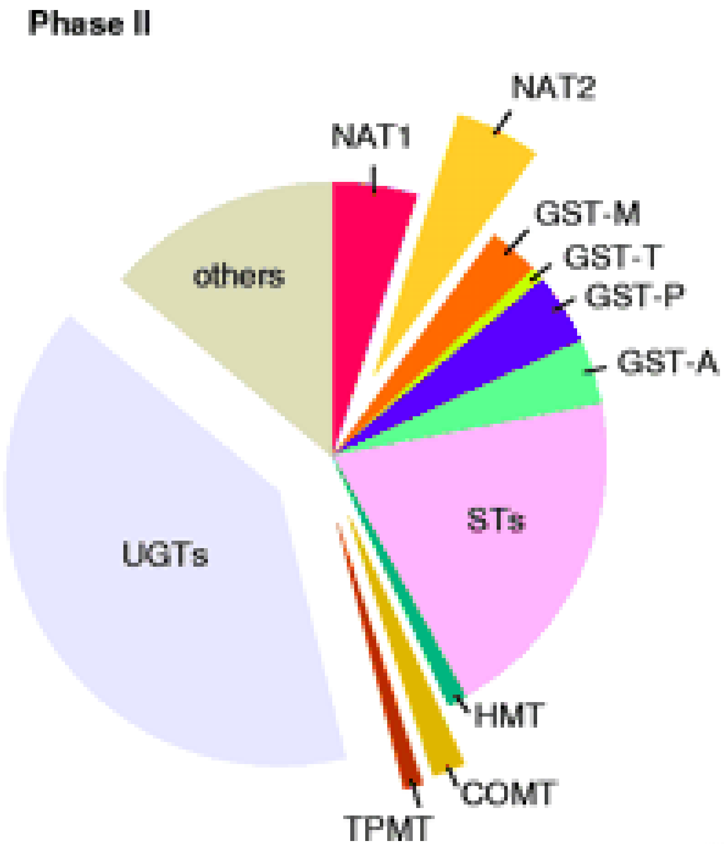
This table is intended to be representative and not comprehensive. Primary literature citations are available in recent reviews[1,6,7,8,30].

MARKA
DOĞU MARMARA KALKINMA AJANSI

TÜRKİYE CUMHURİYETİ KALKINMA BAKANLIĞI

İlaç metabolize eden enzimler





Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286:487-491, 1999.

Drugs

Science & Research (Drugs)
- Additional Research Areas
- Genomics
- Overview of the Genomics Group
- Presentations on Genomics
- Publications on Genomics

Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels

Pharmacogenomics can play an important role in identifying responders and non-responders to medications, avoiding adverse events, and optimizing drug dose. Drug labels may contain information on genomic biomarkers and can describe:

- Drug exposure and clinical response variability
- Risk for adverse events
- Genotype-specific dosing
- Mechanisms of drug action
- Polymorphic drug target and disposition genes

The table below lists FDA-approved drugs with pharmacogenomic information in their labels. Some, but not all, of the labels include specific actions to be taken based on genetic information. Relevant sections of the label with such information are noted in the last column of the table. Biomarkers may include gene variants, functional deficiencies, expression changes, chromosomal abnormalities, and others. Microbial variants that influence sensitivity to anti-infectives are not included in the table. Please note that the table columns can be

Citalopram (2)	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
Clobazam	Neurology	CYP2C19	Clinical Pharmacology, Dosage and Administration, Use in Specific Populations
Clomiphene	Reproductive and Urologic	Rh genotype	Precautions
Clomipramine	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions
Clopidogrel	Cardiovascular	CYP2C19	Boxed Warning, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Drug Interactions, Clinical Pharmacology
Clozapine	Psychiatry	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
Codeine	Analgesics	CYP2D6	Warnings and Precautions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Crizotinib	Oncology	ALK	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
Tositumomab	Oncology	CD20 antigen	Indications and Usage, Clinical Pharmacology
Tramadol and Acetaminophen	Analgesics	CYP2D6	Clinical Pharmacology

Kodein-CYP2D6

Likely phenotype*	Activity score	Genotypes	Examples of diplotypes	Implications for codeine metabolism	Recommendations for codeine therapy	Classification of recommendation for codeine therapy
Ultrarapid metabolizer (~1-2% of patients)	>2.0	An individual carrying more than two copies of functional alleles	*1/*1xN, *1/*2xN	Increased formation of morphine following codeine administration, leading to higher risk of toxicity	Avoid codeine use due to potential for toxicity. Consider alternative analgesics such as morphine or a nonopiod. Consider avoiding tramadol.	Strong
Extensive metabolizer (~77-92% of patients)	1.0-2.0**	An individual carrying two alleles encoding full or reduced function or one full function allele together with either one nonfunctional or one reduced-function allele	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41, *1/*4, *2/*5, *10/*10	Normal morphine formation	15-50 mg every 4h as needed for pain (label recommendation)	Strong
Intermediate metabolizer (~2-11% of patients)	0.5**	An individual carrying one reduced and one nonfunctional allele	*4/*10, *5/*41	Reduced morphine formation	Begin with 15-60 mg every 4h as needed for pain. If no response, consider alternative analgesics such as morphine or a nonopiod. Monitor tramadol use for response.	Moderate
Poor metabolizer (~5-10% of patients)	0	An individual carrying no functional alleles	*4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6	Greatly reduced morphine formation following codeine administration, leading to insufficient pain relief	Avoid codeine use due to lack of efficacy. Consider alternative analgesics such as morphine or a nonopiod. Consider avoiding tramadol.	Strong

MARKA DOĞU MARMARA KALKINMA AJANSI

Tramadol-CYP2D6

Phenotype (Genotype)	Therapeutic Dose Recommendation	Level of Evidence	Clinical Relevance
PM (two inactive (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42) alleles)	Select alternative drug- not oxycodone or codeine- or be alert to symptoms of insufficient pain relief.	Published controlled studies of good quality* relating to phenotyped and/or genotyped patients or healthy volunteers, and having relevant pharmacokinetic or clinical endpoints.	Clinical effect (S): short-lived discomfort (< 48 hr) without permanent injury: e.g. reduced decrease in resting heart rate; reduction in exercise tachycardia; decreased pain relief from oxycodone; ADE resulting from increased bioavailability of atomoxetine (decreased appetite, insomnia, sleep disturbance etc); neutropenia > 1.5x109/l; leucopenia > 3.0x109/l; thrombocytopenia > 75x109/l; moderate diarrhea not affecting daily activities; reduced glucose increase following oral glucose tolerance test.
IM (two decreased-activity (*9, *10, *17, *29, *36, *41) alleles or carrying one active (*1, *2, *33, *35) and one inactive (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42) allele, or carrying one decreased-activity (*9, *10, *17, *29, *36, *41) allele and one inactive (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42) allele)	Be alert to decreased efficacy. Consider dose increase. If response is still inadequate, select alternative drug- not oxycodone or codeine-or be alert to symptoms of insufficient pain relief.	Published controlled studies of good quality* relating to phenotyped and/or genotyped patients or healthy volunteers, and having relevant pharmacokinetic or clinical endpoints.	Clinical effect (S): short-lived discomfort (< 48 hr) without permanent injury: e.g. reduced decrease in resting heart rate; reduction in exercise tachycardia; decreased pain relief from oxycodone; ADE resulting from increased bioavailability of atomoxetine (decreased appetite, insomnia, sleep disturbance etc); neutropenia > 1.5x109/l; leucopenia > 3.0x109/l; thrombocytopenia > 75x109/l; moderate diarrhea not affecting daily activities; reduced glucose increase following oral glucose tolerance test.
UM (a gene duplication in absence of inactive (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42) or decreased-activity (*9, *10, *17, *29, *36, *41) alleles)	Reduce dose by 30% and be alert to ADEs (e.g., nausea, vomiting, constipation, respiratory depression, confusion, urinary retention) or select alternative drug (e.g., acetaminophen, NSAID, morphine-not	Published controlled studies of moderate quality* relating to phenotyped and/or genotyped patients or healthy volunteers, and having relevant	Clinical effect (S): long-standing discomfort (48-168 hr) without permanent injury e.g. failure of therapy with tricyclic antidepressants, atypical antipsychotic drugs; extrapyramidal side effects; parkinsonism; ADE resulting from increased bioavailability of tricyclic antidepressants, metoprolol, propafenone (central effects e.g. dizziness); INR 4.5-6.0; neutropenia 1.0-1.5x109/l; leucopenia 2.0-3.0x109/l; thrombocytopenia 50-75x109/l.

MARKA
DOĞU MARMARA KALKINMA AJANSI

TÜRKİYE CUMHURİYETİ KALKINMA BAKANLIĞI

Raporlar | Sorgulamalar ve Etkileşmeler | Gruplar | e-Kütüphane | Araçlar | İnternet | Ayarlar | Yardım | Sık Kullanılanlar

Etkin Maddeler | Yardımcı Maddeler | Kozmetikler | Kozmetik Bileşenler | Sözlük | Firmalar | Yabancı Müstahzarlar | Laboratuvar Verileri | Önce

arlar

RY - ARKOPHARMA
RY - NATURE'S WA
RY - SOLGAR
RY with VİTAMİN C
K
N EXTRACT
F
L
OGYNOVA
ST
E

COUMADİN TABLET 5 mg

28 tablet/kutu

Firma	Form	Reçete	ATC Kodu	NFC
ZENTIVA	tablet	Beyaz	B01AA03	AAA

SUT ICD Rx

FORMÜLÜ

Varfarin, ağız yolundan alındıktan sonra tama yakın emilir ve 1-9 saatte maksimal plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Dağılım

Dağılım hacmi 0.14 litre/kg'dır. Varfarinin yaklaşık %97'si plazma proteinlerine bağlanır. Varfarin, genellikle 36-72 saat içinde hipoprotro getirir. Etkisi 4-5 gün devam eder. Böylelikle düz ve uzun süreli bir cevap eğrisi gösterir.

Metabolizma

Varfarin tama yakın metabolize olur. Metabolizasyonu sitokrom öncelikle P450-2C9, daha az oranda 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 ve 3A4 sistem hidroksilasyon ve kısmen redüksiyon şeklinde olur. 2C9'un genotipik farklılıkları, daha etkin form olan S-enantiomerinin klerensin açabilmektedir. Özellikle beyaz ırkta 2C9'un 2 ve 3. tip alel varyasyonlarının daha sık görüldüğü bilinmektedir.

Atılım

Varfarinin metabolitleri büyük oranda idrarla, küçük bir kısmı ise safra yoluyla dışarı atılır. Varfarinin terminal yarılanma süresi yaklaş yarılanma süresi 20-60, ortalama 40 saattir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş varfarinin oral uygulaması sonrasında, dozun %92'si değiş saptanmıştır.

Irk

Yapılan klinik çalışmalarda, hedef INR değerlerine ulaşmada, Tip 2 CYP2C9 aleli taşıyanlarda %17, Tip 3 CYP2C9 alelinde, homozigot Tip oranla %37 daha az miktarda varfarin gereksinimi olduğu saptanmıştır. Diğer yandan, Vitamin-K epoksi redüktaz (VKOR) enziminin olanlarda hedef INR değerine ulaşmada, daha az varfarin dozunun gerektiği saptanmıştır. Buna göre, Asya kökenli hastalarda ve varyasyonu olan hastalarda varfarinin başlangıç ve idame dozunun azaltılması gerekebilir.

Yaşlılardaki Durumu

60 yaş üstündeki hastalarda PT/INR ile ölçülen antikoagülan etkiye daha belirgin bir yanıt veriyor görünmektedir.

Karaciğer Yetersizliği

Karaciğer yetersizliğinde pıhtılaşma faktörlerinin sentezi azalabileceğinden, varfarine yanıt artabilir. Damar içi uygulamada da aynı etki bek

WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

- > Warfarin Dosing
- > Clinical Trial
- > Outcomes
- > Hemorrhage Risk
- > Patient Education
- > Contact Us
- > References
- > Glossary
- > About Us

User:
Patient:
Version 2.34
Build : Oct 30, 2011

Required Patient Information

Age: Sex: -Select- Ethnicity: -Select-

Race: -Select-

Weight: lbs or kgs

Height: (feet and inches) or (cms)

Smokes: -Select- Liver Disease: -Select-

Indication: -Select-

Baseline INR: Target INR: Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose: mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: -Select-

Any azole (eg. Fluconazole): -Select-

Sulfamethoxazole/Septra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: -Select-

Genetic Information

VKORC1-1639/3673: Not available/pending

CYP4F2 V433M: Not available/pending

GGCX rs11676382: Not available/pending

CYP2C9*2: Not available/pending

CYP2C9*3: Not available/pending

CYP2C9*5: Not available/pending

CYP2C9*6: Not available/pending

Accept Terms of Use

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

MARKA
DOĞU MARMARA KALKINMA AJANSI

TÜRKİYE CUMHURİYETİ KALKINMA BAKANLIĞI

RxMediaPharma® 2011 , İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı

Veri Tabanları | Raporlar | Sorgulamalar ve Etkileşmeler | Gruplar | e-Kütüphane | Araçlar | İnternet | Ayarlar | Yardım | Sık Kullanılanlar

Müstahzarlar | Etkin Maddeler | Yardımcı Maddeler | Kozmetikler | Kozmetik Bileşenler | Sözlük | Firmalar | Yabancı Müstahzarlar | Laboratuvar Verileri | Önceki | Tarihçe | Sonraki | Çıkış

Müstahzarlar

plavix

ATC

Kamu No

Eş.Grup

PİRANTEL
PİRANTRİN
PİRASMİN
PİRAZİNİD
PİRDOLİN
PİROFEN
PİROK
PİROKSAN
PİROSAL
PİRUCİN
PİSAN
PİTOXİL
PİYELOSEPTYL
PİYRALEKS
PK-MERZ
PKU - NUMİL
PKU - VİTAFLO
PLACİS
PLANOR
PLAQUENİL
PLASBUMİN
PLASMASTERİL
PLATİNWAS
PLATOSİN-S
PLAVİX
PLEGİCİL
PLEGİSOL
PLENDİL
PLETAL
PLOXAL
PLUSFİNE
PLUSMED ACCURO
PNEUMO 23
PNEUMUNE

PLAVİX FİLM TABLET 75 mg

28 tablet/kutu

Firma	Form	Reçete	ATC Kodu	NFC
SANOFİ AVENTİS	film tablet	Beyaz	B01AC04	ABC

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Arşiv Göster

Klopidogrel 75 mg'lık tek doz halinde verilmelidir.

Akut Koroner Sendrom

ST elevasyonsuz akut koroner sendromu (unstabil angina ya da Q-dalgasız miyokard infarktüsü) olan hastalarda, klopidogrel tedavisine 300 mg'lık tek bir yükleme dozuyla başlanmalı ve daha sonra uzun vadede günde bir kez 75 mg'lık doz ile devam edilmelidir (günde 75 mg ila 325 mg dozunda asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte).

ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda klopidogrel tedavisine, trombolitiklerle birlikte veya yalnızca ASA ile kombine olarak bir yükleme dozuyla başlanmalı ve günde bir kez 75 mg'lık doz ile devam edilmelidir. 75 yaşın üzerindeki hastalarda, klopidogrel tedavisine yükleme dozu verilmeden başlanmalıdır. Kombine tedaviye, semptomlar başladıktan sonra olabildiğince erken başlanmalı ve en az dört hafta süreyle devam edilmelidir. Klopidogrelin ASA ile birlikte dört haftadan uzun süreyle kullanımının yararı araştırılmamıştır (bkz. 5.1 Farmakodinamik Özellikler).

Atriyal fibrilasyonlu hastalara, klopidogrel 75 mg'lık tek doz halinde verilmelidir. ASA (75-100 mg/gün) uygulamasına klopidogrel ile kombine olarak başlanmalı ve devam edilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Klopidogrel yemekle beraber veya yemek aralarında alınabilir.

Farmakogenetik

CYP2C19 için zayıf metabolize edici olma durumu, klopidogrele cevabın azalması ile ilişkilidir. Zayıf metabolize ediciler için optimum doz rejimi henüz tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.2)

Pediatrik popülasyonda

Çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği tespit edilmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda klopidogrel ile elde edinilen terapötik deneyim sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Kanama diyatezi olabilecek orta şiddette karaciğer hastalığı bulunan hastalardaki deneyim sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

- İlacın bileşimindeki etkin madde veya yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Ciddi karaciğer hastalığı
- Peptik ülser veya intrakranial hemoraji gibi aktif patolojik kanamalar

Başlat | RxMediaPharma® 20... | Microsoft PowerPoint ... | TR | 15:01

“Buyurun, genotipim…"

MARKA
DOĞU MARMARA
KALKINMA AJANSI

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KALKINMA BAKANLIĞI

Untersuchungen einzelner Enzymsysteme

Phase I - Metabolismus

CYP2D6 - Langsamer Metabolisierungstyp (PM)

- ☐ CYP2D6 (Stufe I, Exons 1, 3-6) #
- ☐ CYP2D6 Komplettsequenzierung (Stufe II)
- ☐ ROCHE AmpliChip CYP450-Test (Rücksprache)

CYP2D6 - Ultraschneller Metabolisierungstyp (UM)

- ☐ CYP2D6-*XN-Variante

CYP2C19 - Langsamer Metabolisierungstyp (PM)

- ☐ CYP2C19 *2, *3 (Stufe I)
- ☐ CYP2C19 (Stufe II, Exons 1-4, 9)

CYP2C19 - Ultraschneller Metabolisierungstyp (UM)

- ☐ CYP2C19 *17 (Stufe Ib)

- ☐ CYP2C9 (Exon 3 und 7)

- ☐ CYP1A1 *2A,*2B,*2C

- ☐ CYP3A4 (nach Rücksprache)

- ☐ CYP1A2 (nach Rücksprache)

Phase II - Metabolismus

- ☐ COMT-V108/158M
- ☐ SULT 1A1-R213H
- ☐ TPMT #
- ☐ UGT1A1-TA-Expansion

Phase II - Metabolismus

Xenobiotika-Metabolismus

- ☐ GSTM1 *0 (Nullallel)
- ☐ GSTT1 *0 (Nullallel)
- ☐ GSTP1-I105V

Acetylierstatus

- ☐ Mutationssuche NAT2-Gen

Untersuchungen bezogen auf die jeweilige Therapie

Aminoglykosid-Therapie

Taubheit, medikamenteninduziert

- ☐ mtDNA-A1555G
- ☐ MTCO1-G7444A/A7445G / MTTS1

β_2-Sympathomimetika-Therapie

Asthma-Therapie (Wirkungsamkeit)

- ☐ ADRB2-R16G/Q27E

Bioverfügbarkeit einzelner Arzneistoffe

Antibiotika, Protease-Inhibitoren, Anthracycline, Vincaalkaloide

- ☐ MDR1-C3435T

Chemotherapie

Paclitaxel-Verträglichkeit

- ☐ CYP2C8 *3

Tamoxifen-Wirksamkeit

- ☐ CYP2D6 (Stufe I, PM) #
- ☐ CYP2D6 Komplettsequenzierung (Stufe II, PM)

Chemotherapie

5-FU-Toxizität

- ☐ DP[Y]D*2A (Exon 14-Skipping)
- ☐ DP[Y]D (Stufe II) #

Azathioprin-, Mercaptopurin-Toxizität

- ☐ TPMT #

Irinotecan-Toxizität

- ☐ UGT1A1-TA-Expansion

Cumarin-Resistenz/-Sensitivität

- ☐ CYP2C9 *2,*3
- ☐ VKORC1-C1173T

HCV-Therapie

Peg-IFN/RBV-Wirksamkeit / Verträglichkeit

- ☐ IL28B (rs12979860)
- ☐ ITPA (rs1127654, rs7270101)

HIV-Therapie

Efavirenz-Verträglichkeit

- ☐ CYP2B6*6

Abacavir-Hypersensitivität

- ☐ HLA-B*5701

HAART-Schema (Wirksamkeit)

- ☐ HAART-Schema (auf Anfrage)

Narkose-Verträglichkeit (depol. Muskelrelaxantien)

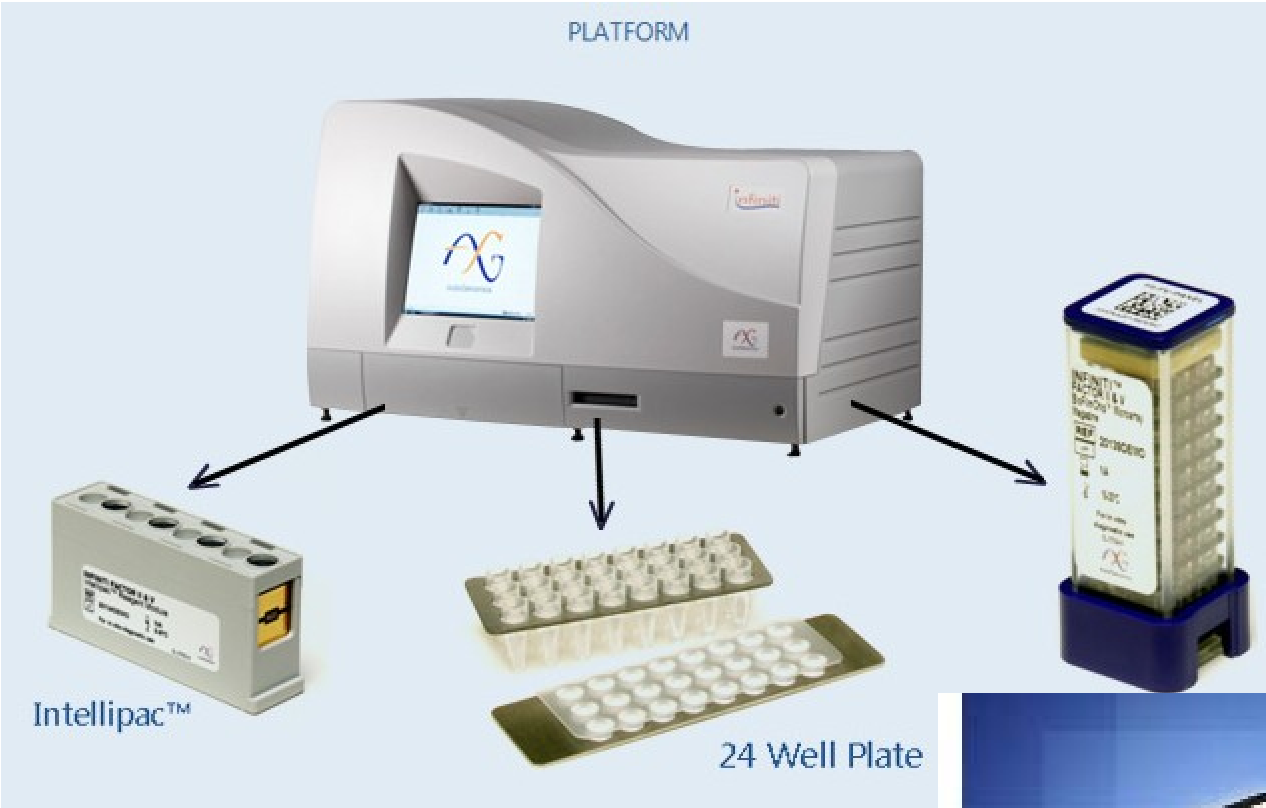
- ☐ BCHE #

Statin-Unverträglichkeit

- ☐ SLC01B1-c.521T>C

PHARMACOGENETİC PARAMETRELERİ	**BAKILAN MUTASYONLAR**
WARFARIN ASSAY	*2,*3
CYP450 2C9-VKORC1	2C9 : *2, *3, *4, *5, *6, *11 VKORC1 : 3673 (-1639G>A),7566 (2255C>T) 6009 (698C>T),8773 (358C>T) 6484 (1173C>T),9041 (3730G>A) 6853 (1542G>C)
CYP450 2D6I	*2 (2850C>T) *3 (2549delA) *4 (1846G>A) *5 (deletion) *6 (1707delT) *7 (2935A>C) *8 (1785G>T) *9 (2613_2615delAGA) *10 (100C>T) *12 (124G>A) *14 (1785G>A) *17 (1023C>T) *29 (1659G>A) *41 (2988G>A) *XN (multiple)
CYP450 2D6T	*2 (2850C>T) *3 (2549delA) *4 (1846G>A) *5 (deletion) *6 (1707delT) *7 (2935A>C) *8 (1758G>T) *9 (2615_2617delAGA) *14 (1758G>A) *29 (1659G>A) *41 (2988G>A)
CYP450 2C19+	*2 (19154G>A) *3 (17948G>A) *4 (1A>G) *5 (90033C>T) *6 (12748G>A) *7 (19294T>A) *8 (12711T>C) *9 (12884G>A) *10 (19153C>T) *17 (-806C>T)
CYP450 3A4	*1B (-392A>G) *2 (15713T>C) *3 (23171T>C) *12 (21896C>T) *17 (15615T>C)
CYP450 3A5	*1D (31611C>T) *2 (27289C>A) *3 (6986A>G) *3B (3709_3710insG) *6 (14690G>A) *7 (27131_27132insT) *8 (3699C>T) *9 (18386G>A)
MDR1	(-)1A>G, 61A>G, 1199G>A, 1236C>T, 2677G>A, 3435C>T
TAMX3*	CYP450 2D6: *3 (2549delA) ,*4 (1846G>A) , *5 (deletion) , *6 (1707delT) *41 (2988G>A) CYP450 3A5: *3 (6986A>G)

Genetik yöntemler



MARKA
DOĞU MARMARA
KALKINMA AJANSI

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KALKINMA BAKANLIĞI

Farmakolojik Fenotip Genotip

- Yavaş metabolizörler: wt/wt
- Orta metabolizörler: wt/mut.
- Hızlı metabolizörler: mut./mut.
- Ultra hızlı metabolizörler: duplike mut./mut.

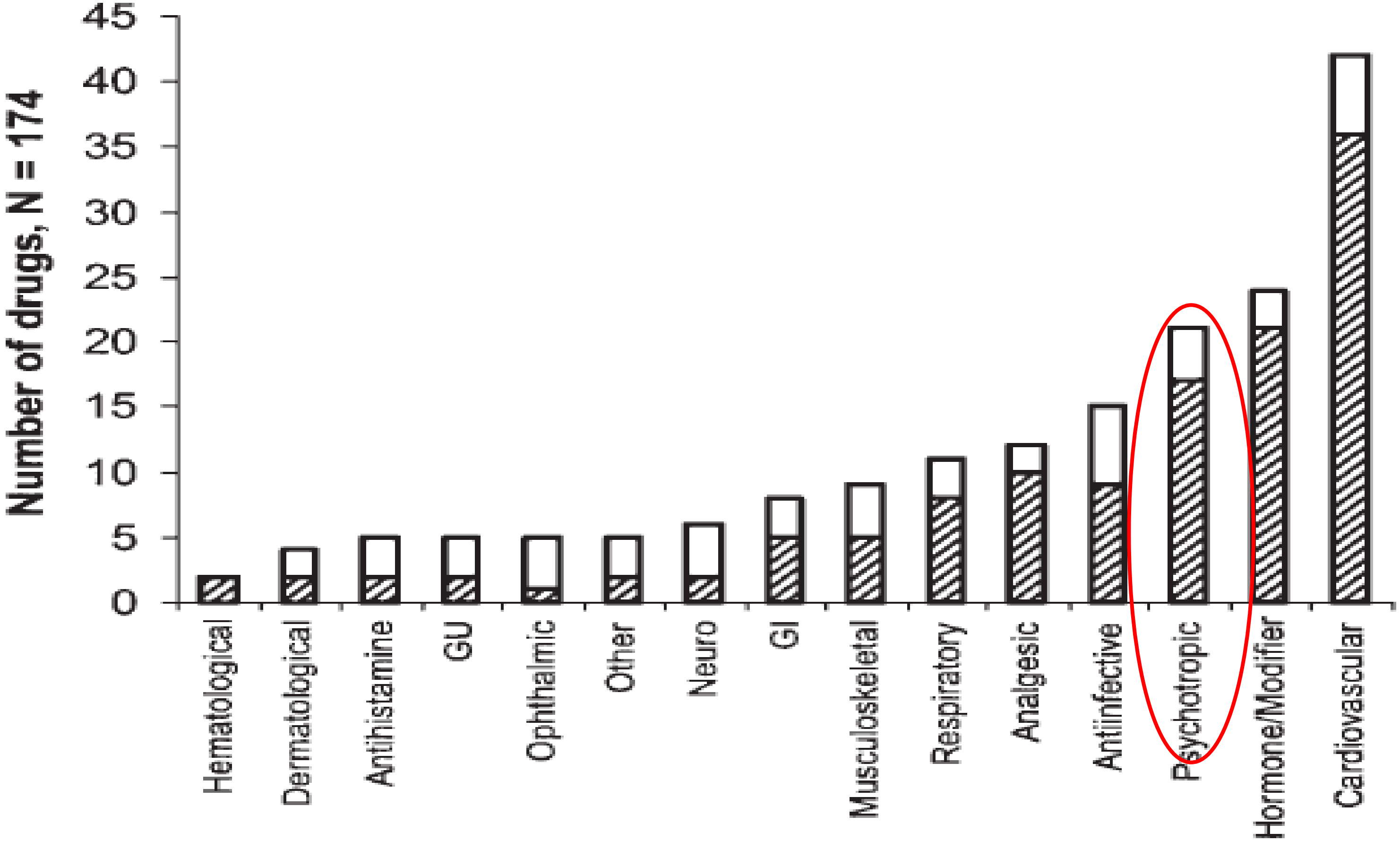
Wirkstoff	Metabolisierendes Enzymsystem
Antiarrhythmika	
Encainid	CYP2D6
Flecainid	CYP2D6
Propafenon	CYP2D6
Ajmalin	CYP2D6
Mexiletin	CYP2D6
Spartein	CYP2D6
Procainamid	NAT2
Antiepileptika	
Phenytoin	CYP2C9
β_2-Adrenozeptoragonisten	
Formoterol	ADRB2
Salbutamol	ADRB2
Beta-Blocker	
Alprenolol	CYP2D6
Bufuralol	CYP2D6
Metoprolol	CYP2D6
Propranolol	CYP2D6/ 2C19
Timolol	CYP2D6
Carvedilol	CYP2D6
Neuroleptika	
Clozapin	CYP2D6
Haloperidol	CYP2D6
Remoxiprid	CYP2D6
Perphenazin	CYP2D6
Trifluperidol	CYP2D6
Thioridazin	CYP2D6

Wirkstoff	Metabolisierendes Enzymsystem
NSAR	
Diclofenac	CYP2C9
Ibuprofen	CYP2C9
Piroxicam	CYP2C9
Mefenaminsäure	CYP2C9
Naproxen	CYP2C9
Piroxicam	CYP2C9
Protonenpumpenhemmer	
Lansoprazol	CYP2C19
Pantoprazol	CYP2C19
Omeprazol	CYP2C19
Psychopharmaka	
Trizykl. Antidepressiva	
Amitriptylin	CYP2D6/ 2C19
Clomipramin	CYP2D6/ 2C19
Desipramin	CYP2D6
Imipramin	CYP2D6/ 2C19
Nortriptylin	CYP2D6
Tetrazykl. Antidepressiva	
Maprotilin	CYP2D6
Andere Antidepressiva	
Fluoxetin	CYP2C9
Paroxetin	CYP2D6
Zuclopenthixol	CYP2D6
MAO- Hemmer	
Moclobemid	CYP2C19

Wirkstoff	Metabolisierendes Enzymsystem
Tranquillantien	
Diazepam	CYP2C19
Clonazepam (Metabolit)	NAT2
Nitrazepam (Metabolit)	NAT2
Virustatika (z.B. Protease-Inhibitoren)	
Ritonavir	MDR1
Saquinavir	MDR1
Zytostatika	
Anthracycline	MDR1
Taxane	MDR1
Vincaalkaloide	MDR1
Weitere Arzneistoffe	
Hexobarbital	CYP2C19
Codein	CYP2D6
Dextromethorphan	CYP2D6
Chlorpropamid	CYP2D6
Tolbutamid	CYP2C9
S- Warfarin	CYP2C9
Celecoxib	CYP2C9
Fluvastatin	CYP2C9
Tamoxifen	CYP2D6
Tramadol	CYP2D6
Isoniazid	NAT2
Hydralazin	NAT2
Sulfonamide (div.)	NAT2

- Varfarin: VKORC, CYP 2C9
- Klopidogrel: CYP 2C19
- Antidepresanlar: CYP2D6
- Merkaptapürin: TPMT
- Azotiopürin: TPMT
- Çeşitli: MDR, KRAS, BRAF, EGFR…

Literatürde Farmakogenetik Bilgi



Zineh I et al. Ann Pharmacother. 2006; 40: 639-44

Farmakogenetik çalışmaların potansiyel faydaları

- Daha etkili ilaçların geliştirilmesi
- İlk kullanımda daha güvenli ilaçlar
- Dozlamada daha doğru tahmin
- Hasta ve doktor memnuniyeti
- Ekonomik fayda

Hedefler

- Farmakogenetik farklılıkların kliniğe yansıtılması
- Bireye özgü ilaç tedavisi
- Riskli hastaların ve ilaçların tespiti
- Farmakogenetik fenotip, genotip dağılımının tespiti

Örnek hasta-1

Kolon kanseri teşhisi konuyor. Metastaz yok.

Formik asid ve 5-FU başlanıyor.

6 hafta sonraki muayenede; LAP saptanıyor ve tedaviye oksiplatin ekleniyor.

4 hafta sonra metastazlar saptanıyor ve tedavi; Formik asid+İrinotekan ile devam ediyor.

4 hafta sonra metastazların büyüme eğilimi devam edince "k-RAS mutasyonu" bakılıyor ve hasta mutant, yani tüm klasik ilaçlara dirençli çıkıyor.

14 hafta sonra doğru ilaç "Cetuximab" başlanabiliyor.

Örnek hasta-2

Hasta AİBÜ Öğretim üyesi Doç. Dr. A.K.

10 yıl önce başarıyla tedavi edilmiş bir Malign Melanom öyküsü var.

Solunum sıkıntısı şikayeti ile hekime gittiğinde pleura zarında 3 cm'lik multipl tümör odakları saptanıyor.

1 ay Temodel tedavisine yanıt yok, tümör büyümeye devam ediyor. Tedaviye cisplatin ekleniyor 1 ay daha kullandığında tümörlerin 9 cm'e ulaştığı saptanıyor.

“b-RAF mutasyon testi” ile klasik ilaçlara cevap vermeyeceği 2 ay sonra tespit edilip “Vemurafenib” kullanılmaya başlanıyor.

Şu anda hızlı bir iyileşme sürecinde....

K-RAS mutasyonu;

Kolorektal Ca, AC adeno Ca, Müsinöz adenoma, Duktal Ca, Pankreas Ca

B-RAF mutasyonu;

Tiroid Ca, Non Hodgkin lenfoma, Kolorektal Ca, Malign melanom, AC adeno Ca, Hairy cell leukemia

EGFR mutasyonu;

AC küçük hücreli Ca, anal Ca, Glioblastome multiforme

- Tedavileri için elzem testlerdir.
- Tedavilerde zaman ve para kaybını önler.
- Tedavi başarı şansını yükseltir.

A.İ.B.Ü.
SAĞLIK ARAŞTIRMA ve UYGULAMA HASTANESİ
FARMAKOGENETİK SONUÇ RAPORU

SONUÇ

MUTASYONLAR	*GENOTİPLER*		
CYP2C19			
1. 19153_4/CC 19153_4/CA 19153_4/TG 19153_4/TA	☒ Wild Type	☐ Mutant Type	☐ Heterozygote
2. 17948G>A/*1 17948G>A/*3	☒ Wild Type	☐ Mutant Type	☐ Heterozygote
3. 1A>G/*1 1A>G/*4	☒ Wild Type	☐ Mutant Type	☐ Heterozygote
4. 12748G>A/*1 12748G>A/*6	☒ Wild Type	☐ Mutant Type	☐ Heterozygote
5. 19294T>A/*1 19294T>A/*7	☒ Wild Type	☐ Mutant Type	☐ Heterozygote
6. 12711T>C/*1 12711T>C/*8	☒ Wild Type	☐ Mutant Type	☐ Heterozygote
7. 12784G>A/*1 12784G>A/*9	☒ Wild Type	☐ Mutant Type	☐ Heterozygote
8. -806C>T/*1 -806C>T/*17	☒ Wild Type	☐ Mutant Type	☐ Heterozygote

Sonuç: Hastanın genotipi yukarıdaki gibi tespit edilmiştir.

Bu sonuç bilinen diğer gen mutasyonlarını dışlamamaktadır.

AÇIKLAMA

Yapılan farmakogenetik tetkik sonucunda mutasyon tespit edilmemiştir.

Hasta farmakogenetik tetkik sonucundaki parametrelere göre kullandığı **klopidogrel ve lansoprazol** içerikli ilaçların metabolizması açısından değişkenlik göstermemektedir. Lansoprazol, CYP2C19 enzimini tetikleyerek, klopidogrel'in etkilerini azaltabilmektedir. Fakat bu ilaçların etkileşimi klinik olarak anlamlı değildir. İlaç prospektüsünde önerilen dozun etkili ve güvenli olması öngörülmektedir.

CYP2C19 farmakogenetik tetkik sonucunda doz önerisi yapılabilen sitalopram, klomipramin, essitalopram, esomeprazol, imipramin, moklobemid, omeprazol, pantoprazol, rebeprazol, sertralin, vorikonazol vb. etken maddeleri içeren ilaçlar için herhangi bir doz değişikliği önerisi bulunmamaktadır.

ONAY

Prof. Dr. Akçahan GEPDİREMEN
Tıbbi Farmakoloji AD
Anabilim Dalı Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Z. Güneş ÖZÜNAL
Tıbbi Farmakoloji AD

Lab.Tekn. Nilgün BEYTEKİN
Farmakogenetik Laboratuvarı

Yrd.Doç. Dr. Selma DÜZENLİ
Tıbbi Genetik AD
Anabilim Dalı Başkanı

Tüm farmakogenetik testler için önemli genel bilgi:
Farmakogenetik mutasyon sonuçları (hastanın genotipi) ömür boyu geçerlidir.
Bu mutasyonların ilaç etkisindeki rolü genetik dışı değişikliklerde tekrar yorumlanmalıdır. İlaç etkisini değiştiren genetik dışı koşullar; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, beslenme, eşlik eden ilaç kullanımı, hastalıklar ve benzeridir.

A.İ.B.Ü.
SAĞLIK ARAŞTIRMA ve UYGULAMA HASTANESİ
FARMAKOGENETİK TETKİK İSTEK FORMU

Hastanın Adı, Soyadı:
Yaş:
Cinsiyet:
Ağırlık: **kg**
Boy: **cm**
Sigara kullanıyor mu?

TC Kimlik NO:
Adres:
Telefon:

Başka hastalığı var mı? (Böbrek yeterizliği, Karaciğer yetersizliği...)

Hangi ilaca yönelik farmakogenetik test isteniyor?

Tetkik isteme nedeninizi seçiniz.

- İlaç dozu belirleme
- İlaç etkisizliği
- İstenmeyen etki, toksisite
- Araştırma projesi
- Diğer:

Hastanın kullandığı diğer ilaçları yazınız.
(yatan hastalar için hemşire order fotokopisini ekleyebilirsiniz)

İlaç adı	Dozu/ verilme sıklığı
Örn: lansor	30 mg 1X1

Dr. Adı, Soyadı, Kaşesi:
Tarih:

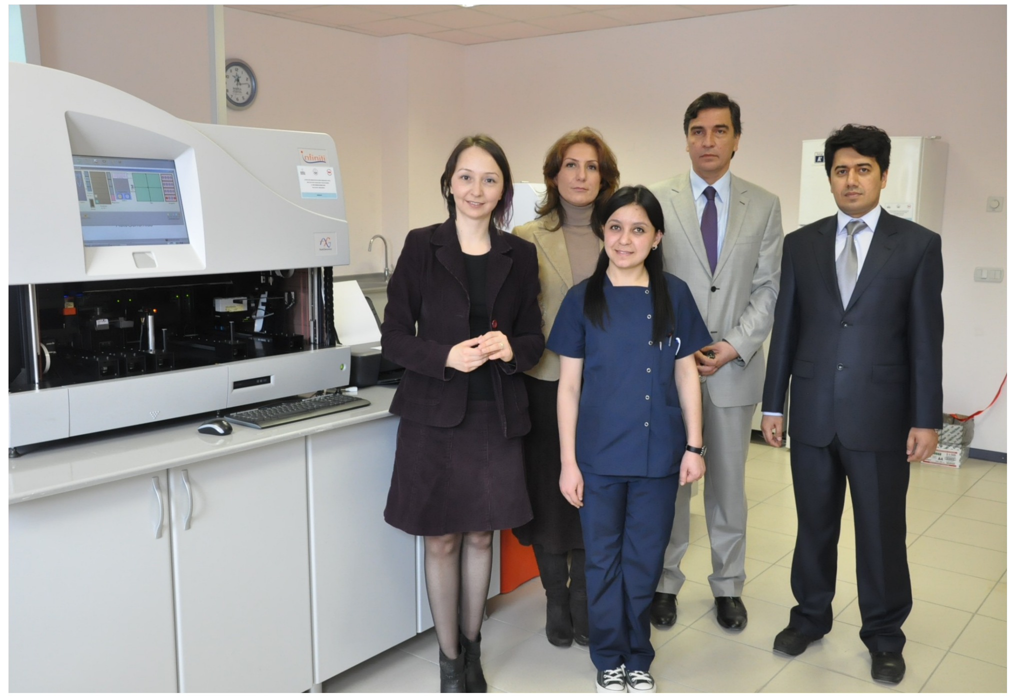
Table 2. 2D6 Allele Frequencies

Allele	Activity	Allele Frequency Caucasian Population (%)
*1	normal	37
*2A	increased	22
*2BD	normal	<1
*3	none	1
*4	none	18
*5	none (deletion)	4
*6	none	1
*7	none	<1
*9	decreased	3
*10	decreased	2
*12	decreased	<1
*14B	decreased	<1
*17	decreased	<1
*41	decreased	11

There is considerable variation in the estimates of the allelic frequencies across different racial and ethnic populations. This data is based on Gaedigk et al Clinical Pharmacology and Therapeutics 2002 and allele frequencies derived from samples at the Mayo Clinic.

farmakogenetik.ibu.edu.tr

İletişim telefonları internet sitemizin “doktorlar için”   “bilgi dokümanları” linklerindedir.



Dinlediğiniz için teşekkürler…

MARKA/11-05/AR-GE/KAGM-0003