

Pharmacology and Pharmacogenomics of anti-epileptic drugs



Epilepsy Short Course

สมาคมโรคลมชักฯ




Associate Professor Chonlaphat Sukasem, B.Pharm., Ph.D.

Division of Pharmacogenomics and Personalized Medicine,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Carbamazepine-induced Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)



 เกสซ์พันธุศาสตร์และการรักษาเฉพาะบุคคล
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

Name: Patient 2

Pharmacogenetics test: *HLA-B* genotyping

Pharmacogenetics result: 15:02/2701

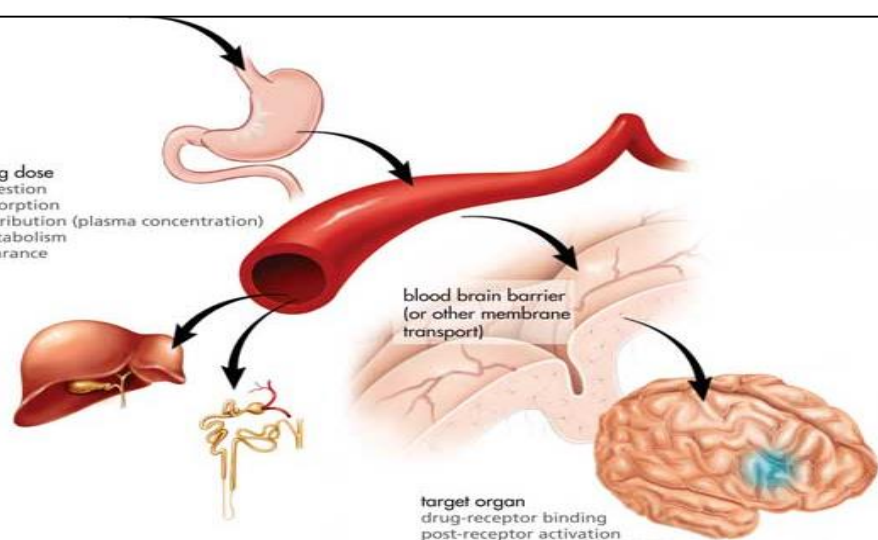
Pharmacogenetics interpretation: High risk for Carbamazepine/Ox-carbazepine-induced SJS/TEN

The Pharmacogenomics Medicine: A Disruptive Technology

Pharmacogenetics

refers to the role of genetic variation affecting drug response or adverse reactions to drugs

drug dose
ingestion
absorption
distribution (plasma concentration)
metabolism
clearance



Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Absorption
Distribution
Metabolism
Elimination

Genetic polymorphism

Pharmacokinetics

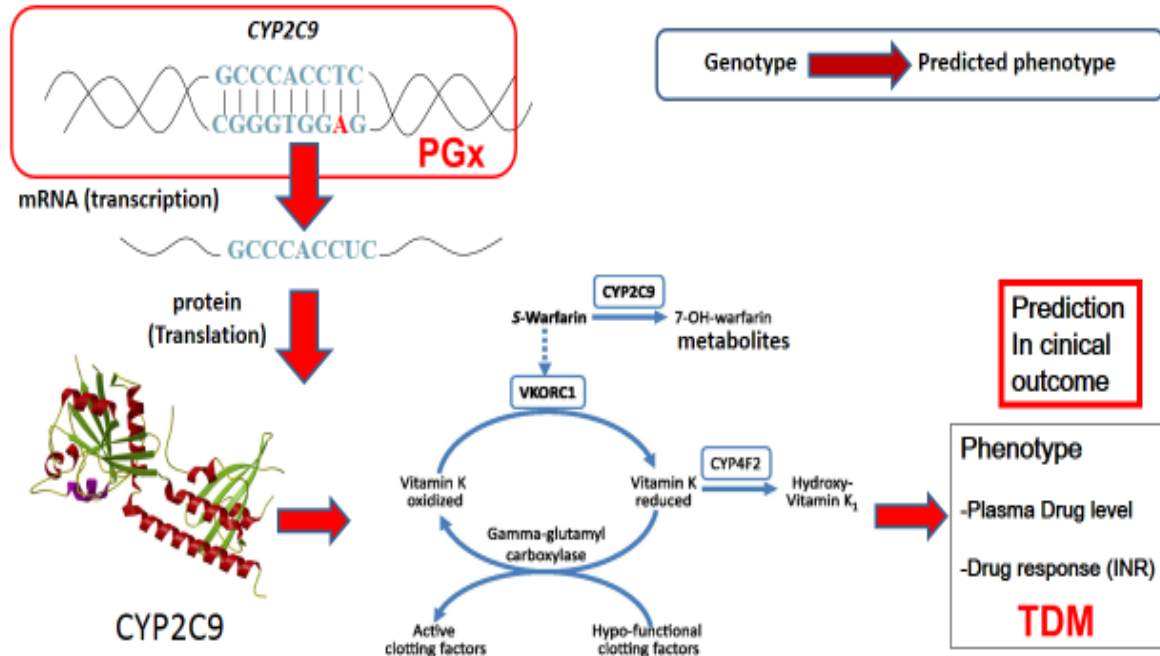
Pharmacodynamics

Drug response

Drug metabolizing enzymes
Drug transporters

Receptors
Enzymes
Ion channels

From genotype to predicted phenotype



Approved Drugs with PGx in Label

Drug	Marker	Phenotype
<i>Pharmacokinetic</i>		
AZA/6-MP	TPMT	Neutropenia
Tetrabenazine	CYP2D6	Neurologic
Codeine	CYP2D6	Opioid toxicity
Irinotecan	UGT1A1	Neutropenia
Clopidogrel	CYP2C19	Failure
Warfarin	CYP2C9	Dose/INR/Bleeding
<i>Mechanistic/Pharmacodynamic</i>		
Cetux/ panitumumab	KRAS	Failure
Abacavir	HLA B*5701	Hypersensitivity
Carbamazepine	HLA B*1502	SJS/TEN
Warfarin	VKORC1	Dose/INR/Bleeding

แนวทางการเวชปฏิบัติโรคลมชัก สำหรับแพทย์

Clinical Practice Guidelines for Epilepsy



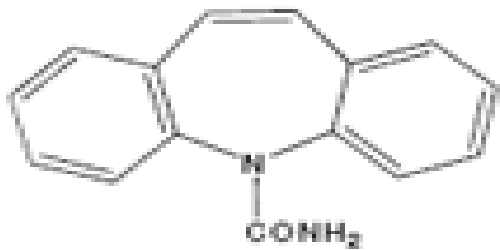
Anti-epileptic drugs

ยากันชักกลุ่มมาตรฐาน (standard antiepileptic drug)

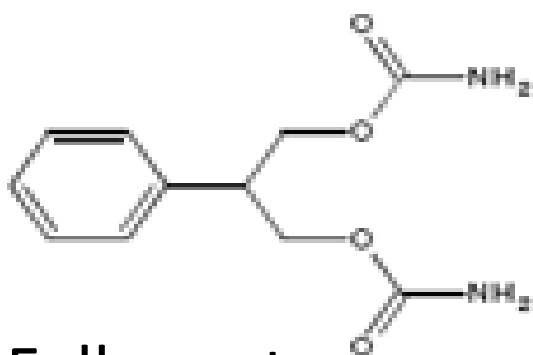
- Carbamazepine
- Clobazam
- Clonazepam
- Phenobarbital
- Phenytoin
- Sodium valproate

ยากันชักกลุ่มใหม่ (new antiepileptic drugs)

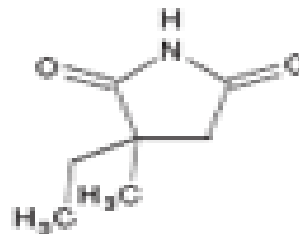
- Felbamate
- Gabapentin
- Lacosamide
- Lamotrigine
- Levetiracetam
- Oxcarbazepine
- Pregabalin
- Tiagabine
- Topiramate
- Vigabatrin
- Zonisamide



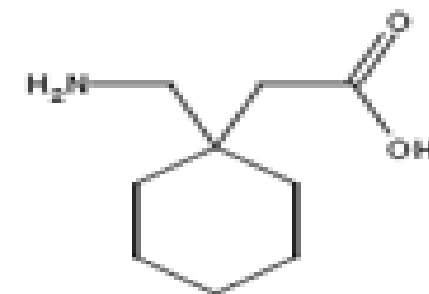
carbamazepine



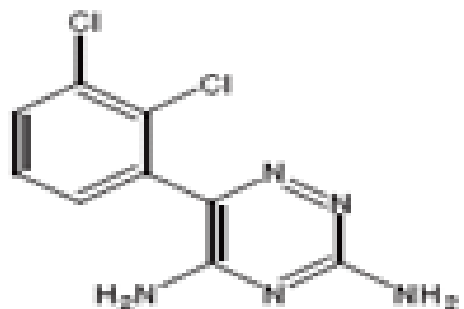
Felbamate



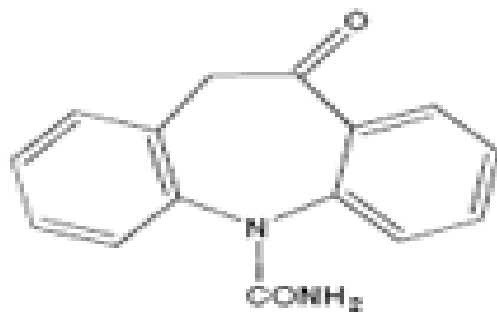
Ethosuximide



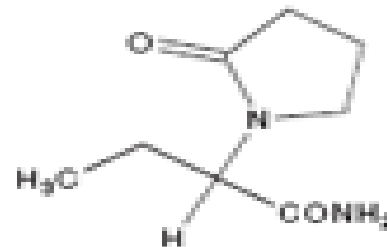
Gabapentin



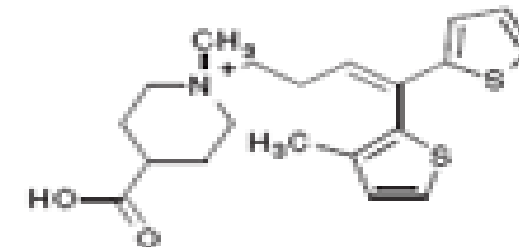
Lamotrigine



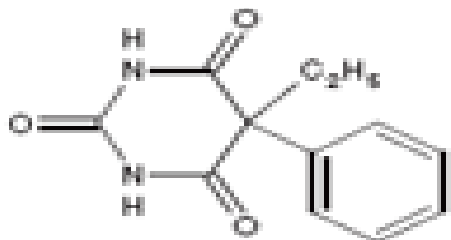
Oxcarbazepine



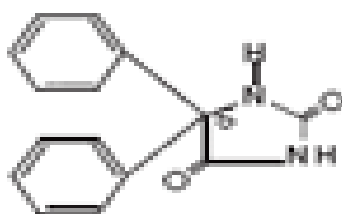
Levetiracetam



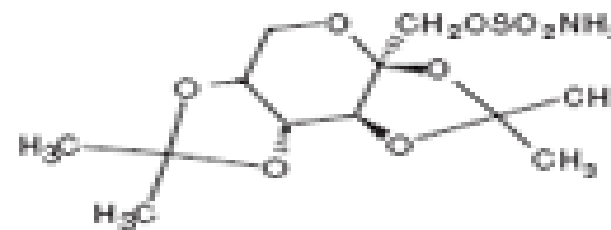
Tiagabine



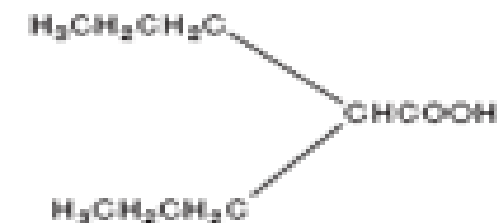
Phenobarbital



phenytoin

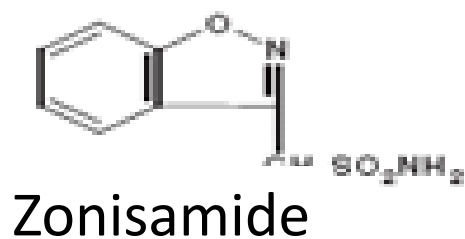


Topiramate



Sodium valproate

Aromatic

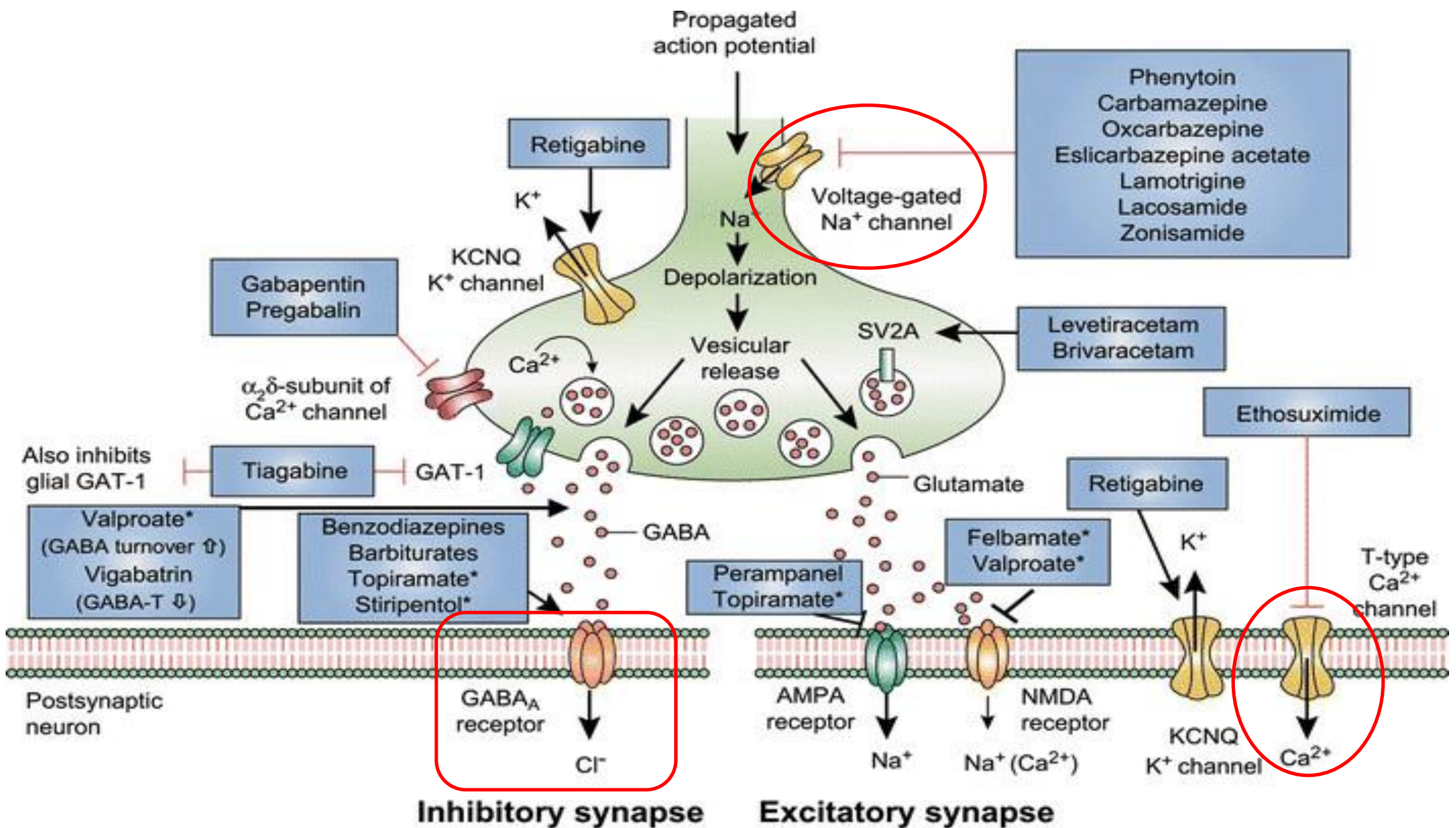


Zonisamide

Non-Aromatic

AED: 3 main categories of therapeutics:

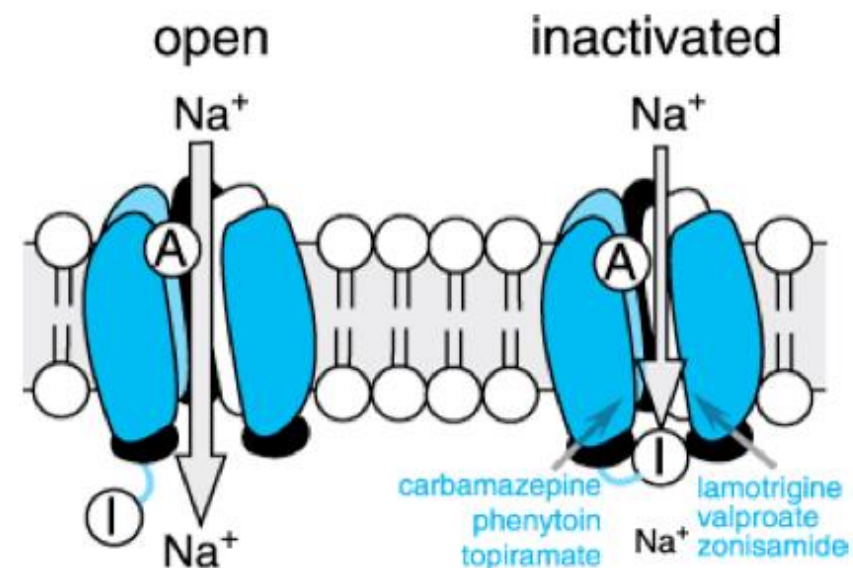
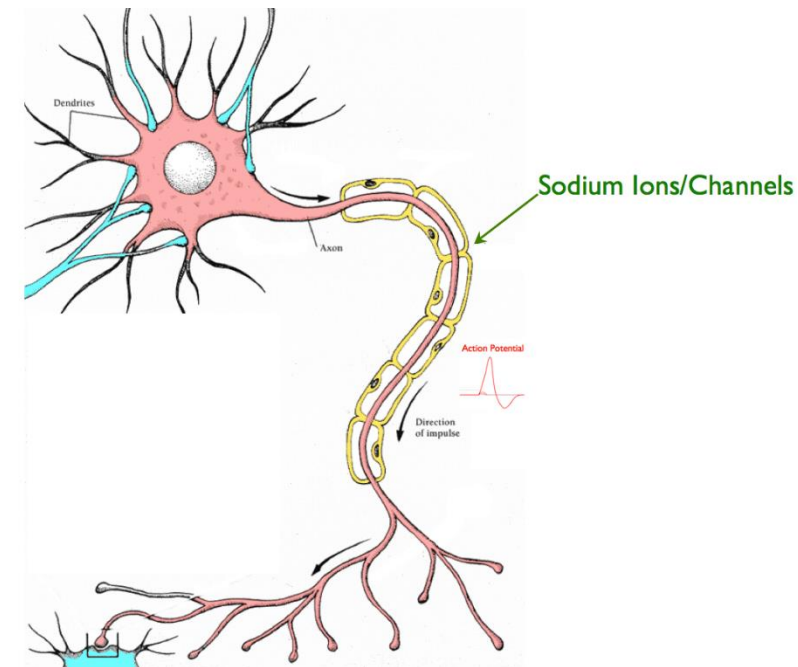
- Inhibition of voltage-gated Na⁺ channels
- Inhibition of Ca⁺⁺ channels
- Enhancement of the inhibitory effects of the neurotransmitter GABA.



ออกฤทธิ์ยับยั้งช่องทางขนส่งโซเดียม (Na^+)

- Phenytoin (Dilantin, Phenytek)
- Fosphenytoin (Cerebyx)
- Carbamazepine (Tegretol, Carbatrol)
- Oxcarbazepine (Trileptal)
- Valproic Acid (Valproate; Depakene, Depakote)
- Lamotrigine (Lamictal)
- Topiramate (Topamax)
- Zonisamide (Zonegran)

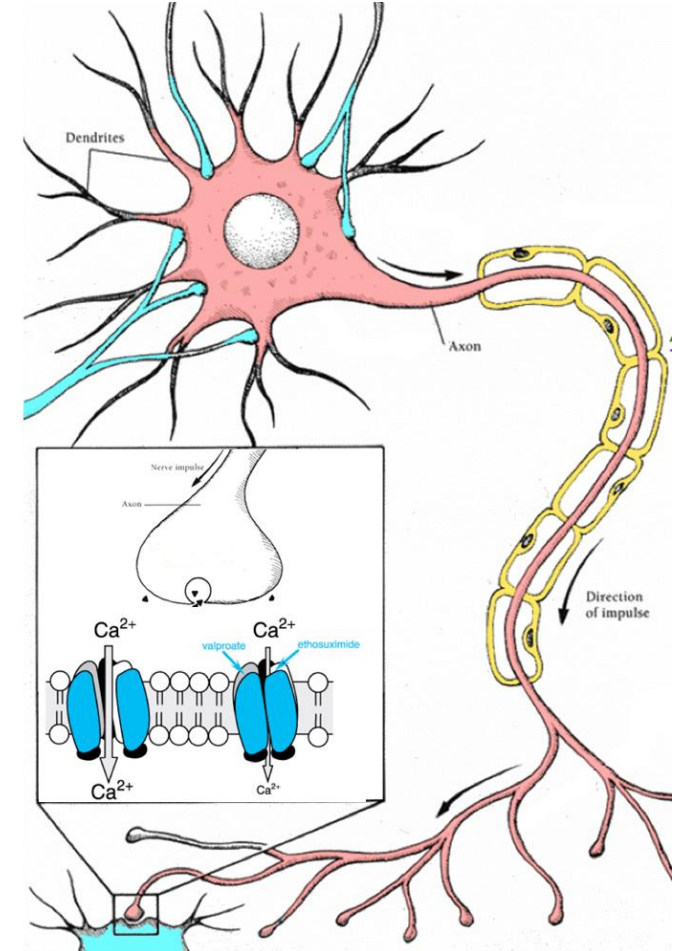
blocks voltage-gated sodium channels by selectively binding to the channel in the inactive state and slowing its rate of recovery



ออกฤทธิ์ยับยั้งช่องทางขนส่งแคลเซียม

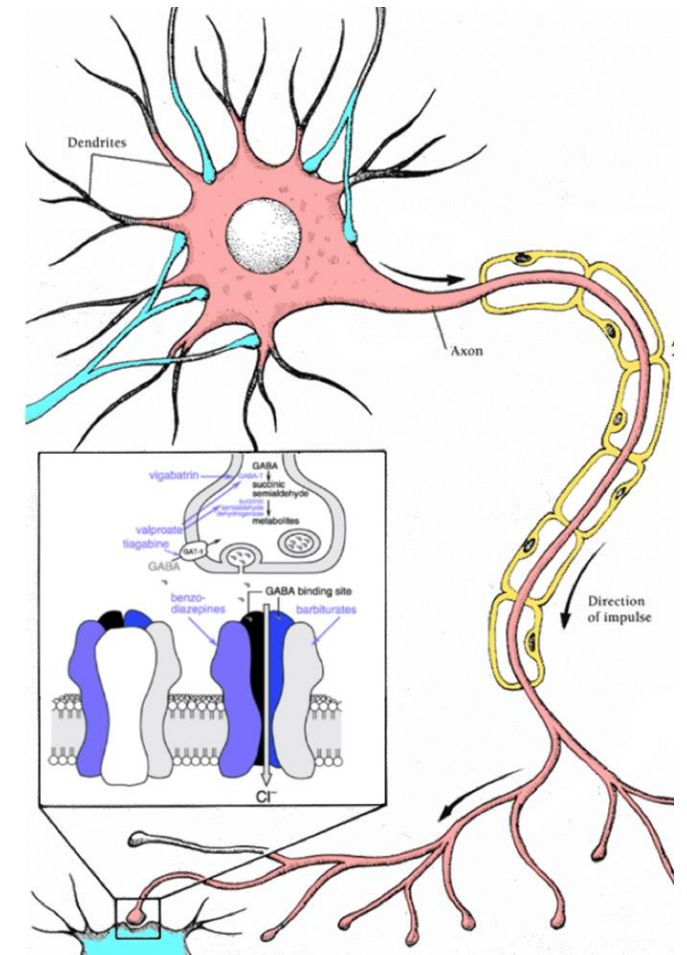
1. Ethosuximide (Zarontin)
2. Gabapentin (Neurontin)
3. Pregabalin (Lyrica)
4. Levetiracetam (Keppra)

inhibit low-threshold (T-type) Ca^{2+} currents, especially in thalamic neurons that act as pacemakers to generate rhythmic cortical discharge.



ทำให้ปริมาณ GABA ในสมองเพิ่มขึ้น

1. Barbiturate drugs:
Phenobarbital (Luminal)
Primidone (Mysoline)
2. Benzodiazepine drugs:
Diazepam (Valium)
Lorazepam (Ativan)
Clonazepam (Klonopin)
Clorazepate (Transxene-SD)



ตารางที่ 12 กลไกการออกฤทธิ์ของยากันชักแต่ละชนิด

Established AEDs	↓ Na ⁺ channels	↓ Ca ²⁺ channels	↑ K ⁺ channels	↑ GABA transmission	↓ Excitatory (eg. Glutamate) transmission
benzodiazepine				+++	
carbamazepine	+++				
ethosuximide		+++			
phenytoin	+++				
phenobarbital		+		+++	+
sodium valproate	+	+		++	+
felbamate	++	+		++	++
gabapentin	+	+		++	
lamotrigine	+++	+			
levetiracetam	+	++		(Binding to SV2A)	+
oxcarbazepine	+++	+		+	
tigabine				+++	
topiramate	++	++	+	++	++
vigabatrin				+++	
zonisamide	++	++			
lacosamide	+++ (Slow inactivation of voltage gated Na channels)				
perampanel					+++ (Noncompetitive AMPA antagonist)

↓: Decreased, Na⁺: sodium, ↑: increased, Ca²⁺: calcium, K⁺: potassium, GABA: γ -aminobutyric acid, SV2A: synaptic vesicle glycoprotein 2A, AMPA: ionotropic α amino-3hydroxy-5 methyl-4 isoxazolepropionic acid receptor, AEDs: antiepileptic drugs, +++: primary action, ++: probable action, +: possible action

PK of AED

Drug	Absorption	Binding %	Elimination	t ½ (hrs)	Cause Interactions
CBZ	80	75-85	100% H*	6-15	Yes
PB	100	50	75% H	72-124	Yes
PHT	95	90	100% H**	12-60	Yes
VPA	100	75-95	100% H	6-18	Yes

PK of AED

Drug	Absorption	Binding	Elimination	T ¹/₂ (hrs)	Cause Interactions?
GBP	≤ 60%	0%	100% R	5-9	No
LTG	100%	55%	100% H	18-30	No
LEV	~100%	<10%	66% R	4-8	No
TGB	~100%	96%	100% H	5-13	No
TPM	≥80%	15%	30-55% R	20-30	Yes/No

PK of AED

Drug	Absorption	Binding	Elimination	T $\frac{1}{2}$ (hrs)	Cause Interactions?
ZNS	80-100%	40-60%	50-70% H	50-80	No
OXC	100%	40%	100% H	5-11	Yes/No
LCM	100%	<15%	60% H	13	No
RUF	85%	35%	100% H	6-10	Minor
VGB	100%	0%	R	7-8	Yes/No

AED metabolism

AED	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C19	UGT
CBZ	+			
PHT		+	+	
VPA		+		+
PB		+		
ZNS	+			
TGB	+			
OXC	+		+	
LTG				+
TPM	+		+	
LCM			+	

ตารางที่ 10 การเลือกใช้ยากันชักตามชนิดของอาการชักแบ่งตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

ชนิดของการชัก	บัญชียา ก	บัญชียา ข	บัญชียา ง	ไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ
Adults with partial onset seizure	carbamazepine phenytoin sodium valproate phenobarbital	clonazepam	lamotrigine (elderly) topiramate levetiracetam gabapentin (elderly)	oxcarbazepine zonisamide clobazam pregabalin
Children with partial onset seizure	carbamazepine phenytoin phenobarbital sodium valproate	clonazepam	topiramate lamotrigine	oxcarbazepine zonisamide clobazam
Generalized tonic clonic seizure	phenobarbital sodium valproate phenytoin carbamazepine	clonazepam	lamotrigine topiramate levetiracetam gabapentin	oxcarbazepine clobazam
Absence epilepsy	sodium valproate	clonazepam	lamotrigine	
Juvenile myoclonic epilepsy	sodium valproate		topiramate	
Atonic/tonic seizure	sodium valproate	clonazepam	topiramate lamotrigine nitrazepam levetiracetam	

AED Inducers

Broad Spectrum Inducers:

- phenobarbital - CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 3A4
- primidone - CYP1A2, 2B6, 2C8/9, 3A4
- phenytoin - CYP2B6, 2C8/9, 2C19, 3A4
- carbamazepine - CYP1A2, 2B6, 2C8/9, 2C19, 3A4

♦ Selective CYP3A Inducers:

- oxcarbazepine - CYP3A4 at higher doses
- topiramate - CYP3A4 at higher doses
- felbamate - CYP3A4

AED Inhibitors

- ◆ valproate:

- -UDP glucuronosyltransferase (UGT)

- ↑↑ plasma concentrations of lamotrigine, lorazepam

- -CYP2C19

- ↑↑ plasma concentrations of phenytoin, phenobarbital

- ◆ topiramate & oxcarbazepine: CYP2C19

- ↑↑ plasma concentrations of phenytoin

- ◆ felbamate: CYP2C19

- ↑↑ plasma concentrations of phenytoin, phenobarbital

TI of AED (serum concentrations)

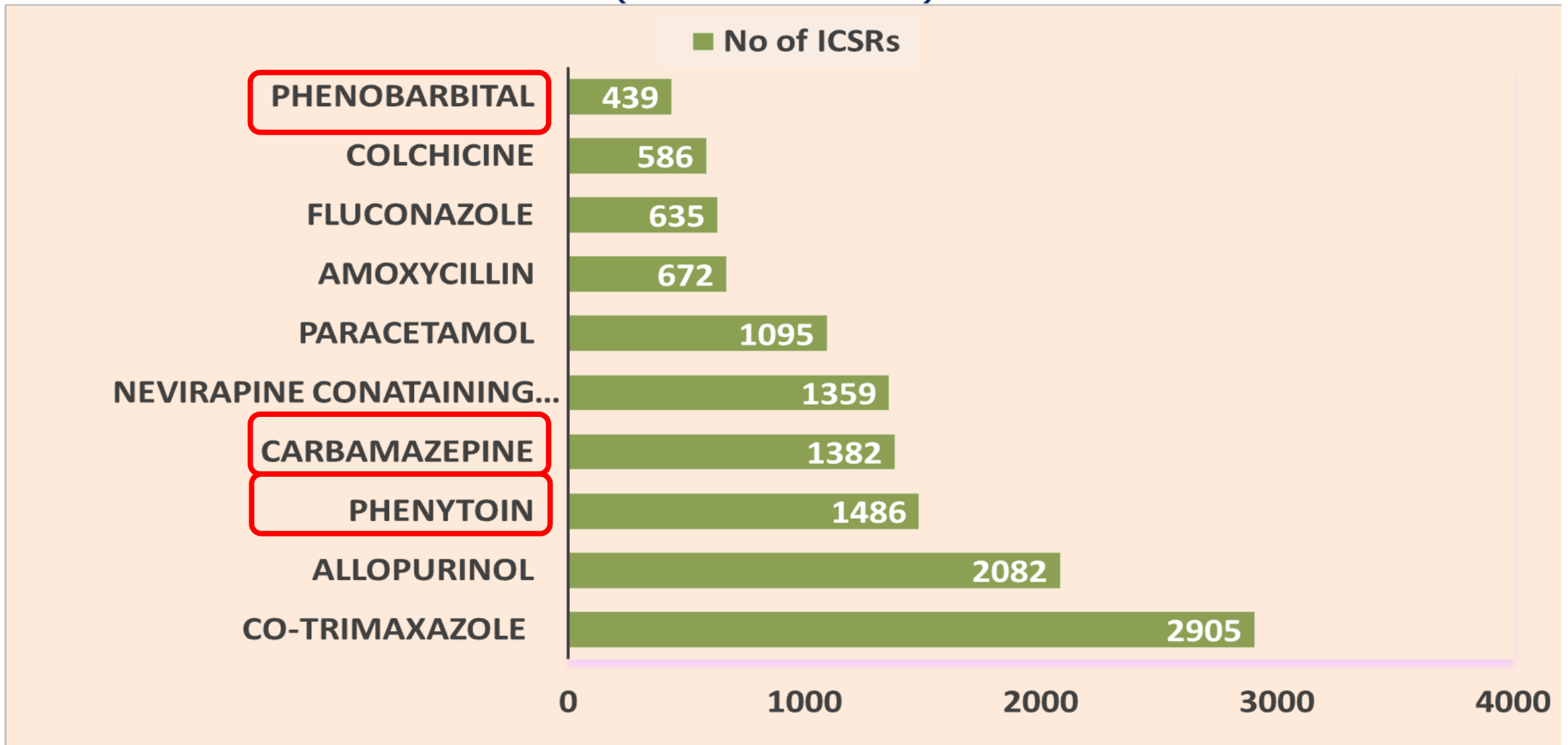
AED	Serum Concentration ($\mu\text{g/ml}$)
carbamazepine	4 - 12
ethosuximide	40 - 100
phenobarbital	20 - 40
phenytoin	5 - 25 (10-20)
valproic acid	50 - 100
primidone	5 - 12
lamotrigine	2 - 20

AED	Serum Concentration ($\mu\text{g/ml}$)
gabapentin	4 - 16
levetiracetam	20 - 60
oxcarbazepine	5 - 50 (MHD)
pregabalin	5 - 10
tiagabine	5 - 70
topiramate	2 - 25
zonisamide	10 - 40
felbamate	40 - 100

ตารางที่ 16 อาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction)

ชื่อยา	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย	ผลข้างเคียงสำคัญที่ต้องพึงระวัง	การแพ้ยา
carbamazepine	คลื่นไส้ ซึม เดินเซ เห็นภาพซ้อน	Hyponatremia (SIADH), aplastic anemia, ตับอักเสบ เม็ดเลือดขาวต่ำ	skin rash, Steven Johnson syndrome*
clonazepam	อ่อนเพลีย ง่วง hypotonia พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง น้ำลายและเสมหะมาก	กดการหายใจ (ถ้าใช้ยาฉีด)	
gabapentin	ง่วงนอน ซึม เวียนศีรษะ บวม		
lamotrigine	มึนงง เห็นภาพซ้อน เดินเซ		skin rash, Steven Johnson syndrome
levetiracetam	ซึม มึนงง	อารมณ์หงุดหงิด ก้าวร้าว อาการทางจิต	
nitrazepam	ง่วงซึม เสมหะ น้ำลายมาก อ่อนเพลีย hypotonia		
oxcarbazepine	มึนงง ง่วงซึม เดินเซ	hyponatremia	
phenobarbital	เด็ก: ซุกซนไม่อยู่สุข พฤติกรรม เปลี่ยนแปลงก้าวร้าว ผู้ใหญ่: ง่วงซึม อ่อนเพลีย บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง เครียด	serum sickness	skin rash, Steven Johnson syndrome
phenytoin	เวียนศีรษะ เห็นภาพซ้อน ซึม เดินเซ คลื่นไส้ อาเจียน เหงื่อท่วม หน้าหยาบ hirsutism สีผิวเพิ่มขึ้น	ตับอักเสบ แคลเซียมต่ำ choreo-athetosis ไข้ และต่อมน้ำเหลืองโตทั่วไป เส้นประสาท อักเสบ megaloblastic anemia (folate deficiency) cerebellar degeneration	skin rash, Steven Johnson syndrome
pregabalin	ง่วงนอน ซึม เวียนศีรษะ		
sodium valproate	มือสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ผม่วง น้ำหนักเพิ่ม	ตับอักเสบ ตับอ่อนอักเสบ ภาวะเกล็ดเลือด ต่ำ ภาวะ hyperammonemia	
topiramate	มึนงง เดินเซ การพูดผิดปกติ น้ำหนักลด	นิ่วในไต ต้อหิน เหงื่อออกน้อย (oligohidrosis) ความคิดเชื่องช้า ภาวะ hyperammonemia	
vigabatrin	มึนงง ง่วงซึม	ความผิดปกติของลานสายตา	
zonisamide	มึนงง ง่วงซึม เดินเซ เบื่อ อาหาร คลื่นไส้	นิ่วในไต ภาวะ agranulocytosis, aplastic anemia	skin rash โดยเฉพาะ มีประวัติแพ้ยากลุ่ม Sulfonamide
lacosamide	มึนงง ง่วงซึม ภาพซ้อน เดินเซ	atrioventricular block, palpitation	
perampanel	มึนศีรษะ ง่วงซึม เดินเซ	หงุดหงิด ก้าวร้าว อาการทางจิต มี suicidal ideation	

Most Reported Suspected Drugs with SCARs (1984-2016 June)



Dr. Wimon Suwankesawong, HPVC, FDA

The SCAR Determinant and Contributing Factors

1. Human Leukocyte Antigen (HLA gene)

- *HLA-B*15:02* and Carbamazepine

2. Cytochrome P450 (CYP450 polymorphisms)

- *CYP2C9, CYP2C19* and Phenytoin

3. Drug-Drug interaction (DDI)

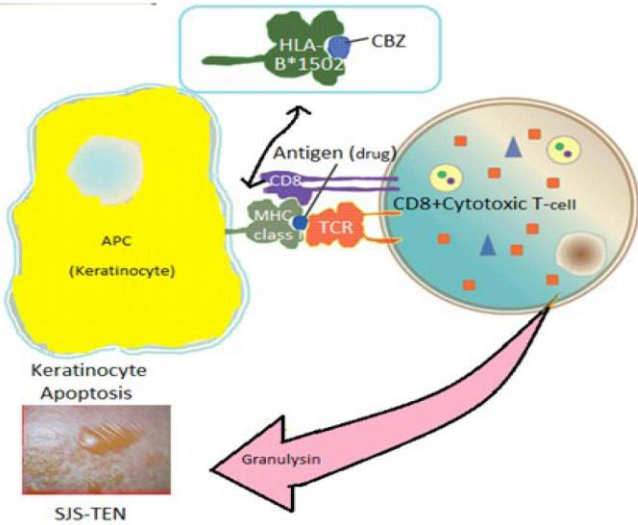
- Lamotrigine and Valproic Acid (UGT2B7 inhibitor)
- Lamotrigine and Ginseng (UGT inhibitor)
- Phenytoin and Omeprazole (CYP2C19 inhibitor)

PGx-guided appropriate drug

Identify who is at risk for Severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs) of treatment

CADR: ADR-B

- Idiosyncratic
- Unpredictable
- Dose independent



maculopapular eruption (MPE)



Stevens Johnson Syndrome (SJS)



Toxic epidermal necrolysis (TEN)



Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)



Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

Type IV: Delayed Hypersensitivity Reactions (DRESS)

Choose the right dose to the right patient

PGx markers

- CBZ → HLA-B* 15:02
- All → HLA-B* 58:01
- Dap → HLA-B* 13:01



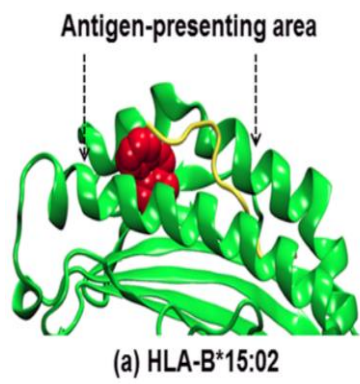
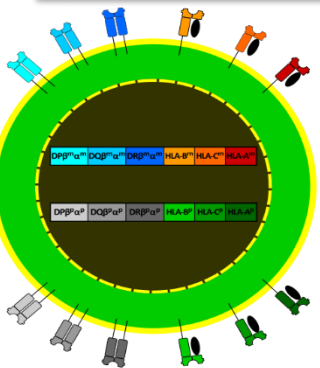
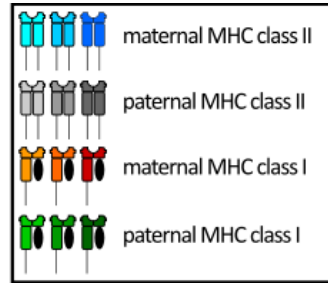
Positive PGx markers



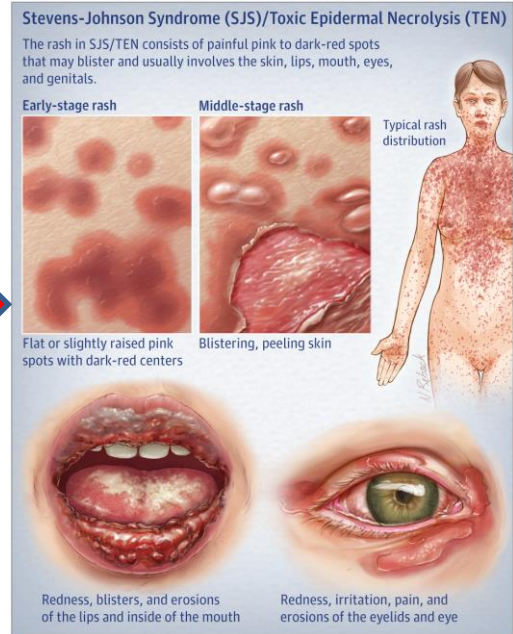
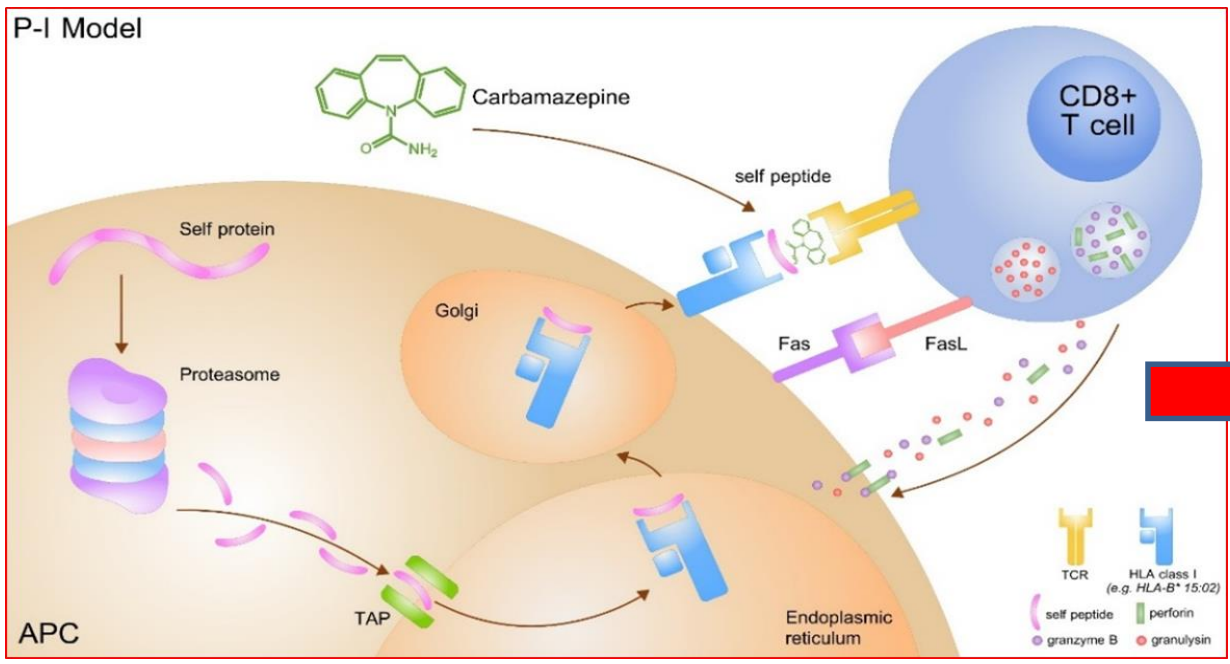
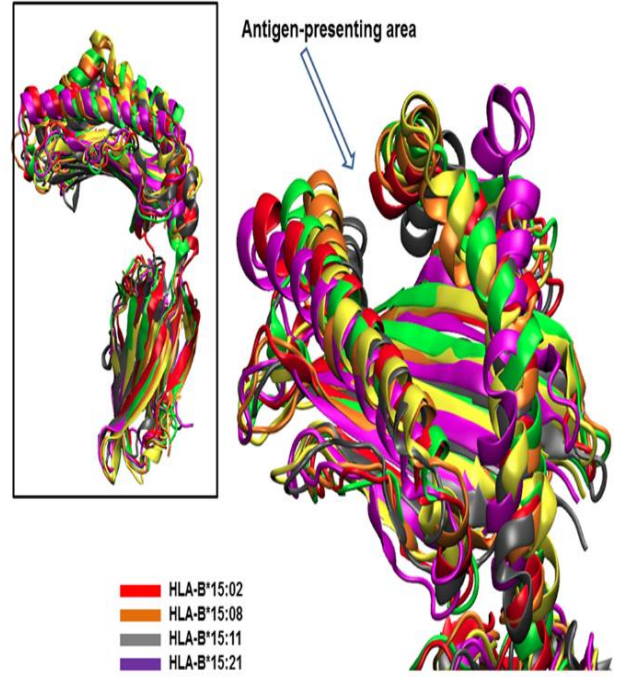
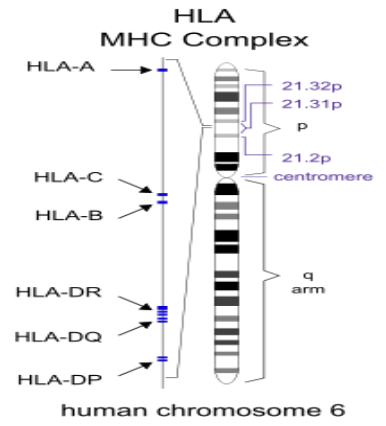
Negative PGx markers



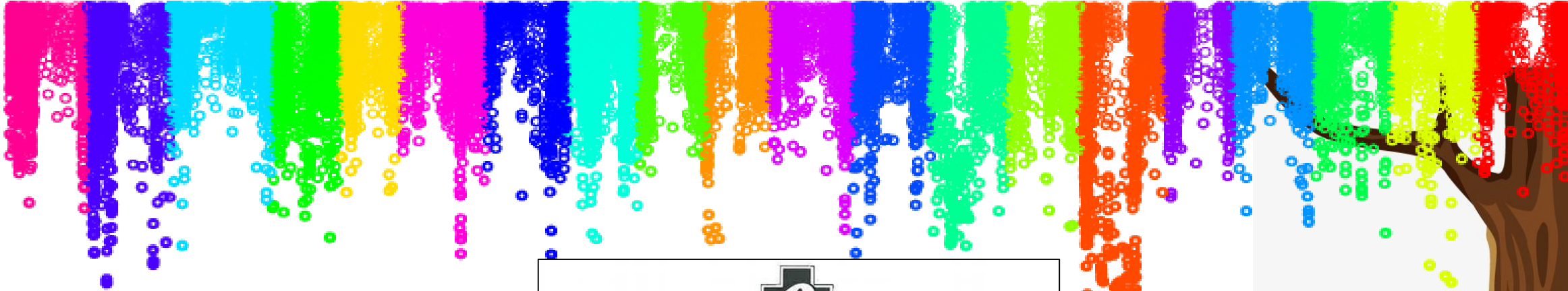
Human leukocyte antigen (HLA)



- Located on the short arm of chromosome 6
- HLA is the name of the major histocompatibility complex (MHC) in humans.
- HLA is a class of surface membrane protein
- **“Presenting”** possible antigen to T and B cells



HLA-B*15:02: The low hanging fruit




-National Health Security Office (NHSO), 2018

-Screening HLA-B*15:02 in **Naïve-CBZ patients**

-**Treated-CBZ patients** > 3 Months without SJS,
no need to screen

-**CBZ-SJS**, HLA-B*15:02 screening for culprit drug



ประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ
เรื่อง ประเภทและขอบเขตของบริการสาธารณสุข (ฉบับที่ ๑๓)
พ.ศ. ๒๕๖๑

โดยที่เป็นการสมควรแก้ไขเพิ่มเติมประเภทและขอบเขตของบริการสาธารณสุข ที่ผู้มีสิทธิจะได้รับตามพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕

อาศัยอำนาจตามความในมาตรา ๕ วรรคสาม และมาตรา ๑๘ (๓) แห่งพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕ ประกอบกับมติของคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ในการประชุมครั้งที่ ๖/๒๕๖๑ เมื่อวันที่ ๔ มิถุนายน ๒๕๖๑ คณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ ดังต่อไปนี้


ข้อ ๑ ประกาศนี้เรียกว่า “ประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เรื่อง ประเภทและขอบเขตของบริการสาธารณสุข (ฉบับที่ ๑๓) พ.ศ. ๒๕๖๑”

ข้อ ๒ ประกาศนี้ให้ใช้บังคับตั้งแต่วันที่ ๔ มิถุนายน ๒๕๖๑ เป็นต้นไป

ข้อ ๓ ให้การตรวจคัดกรองยีน Human Leukocyte Antigen (HLA) allele-B*๑๕๐๒ (HLA-B*๑๕๐๒) ในผู้ป่วยโรคลมชักก่อนเริ่มยา Carbamazepine เพื่อป้องกันผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง [Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)] อยู่ในประเภทและขอบเขตของบริการสาธารณสุข ที่ผู้มีสิทธิจะได้รับตามพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. ๒๕๔๕

ข้อ ๔ ให้ประธานกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ รักษาการตามประกาศนี้

ประกาศ ณ วันที่ ๒๓ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๖๑


(นายปิยะสกล สกลสัตยาทร)
รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข
ประธานกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

HLA-B* 15:02/CBZ



Landscape of HLA-B*15:02 in Thailand (10 Years)



PGx-Lab: sufficient and convenient access throughout the country



- 19 PGx Labs**
- Center Labs in Medical Schools
 - Ramathibodi Hospital (MU), BKK
 - Siriraj Hospital (MU), BKK
 - King Chulalongkorn Memorial Hospital (CU), BKK
 - Songklanagarind Hospital (PSU), Songkla
 - Srinagarind Hospital (KKU), Khon Khean
 - 14 Local Laboratories of Department of Medical Sciences (DMS), Ministry of Public Health



- 3 Labs**
- National University Hospital
 - Singapore General Hospital
 - Changi General Hospital

Laboratory for Pharmacogenomics: Genotyping Core Lab



Laboratory for Therapeutic drug monitoring and Enzyme activity: Phenotyping core lab



Pharmacogenomics Clinic



Division of **P**harmacogenomics and **P**ersonalized **M**edicine
Department of Pathology, Ramathibodi Hospital



Evidence-based PGx tests, 2019



แบบฟอร์มการสั่งตรวจเภสัชพันธุศาสตร์ PHARMACOGENOMICS TEST REQUEST FORM



ข้อมูลผู้ป่วย (Patient details) *กรุณากลับข้อมูลให้ครบถ้วนเพื่อประโยชน์ในการวิเคราะห์ผล

ชื่อ-สกุล (Name-Surname): อายุ (Ages): ปี (Yrs.) ว/ด/ป.เกิด (Date of Birth):
 เลขประจำตัว (Hospital no.): เพศ (Gender): ชาย (Male) หญิง (Female)
 เชื้อชาติ (Ethnicity): น้ำหนัก (Weight/kg): ส่วนสูง (Height/cm.):
 หน่วยงานที่ส่งตรวจ (Hospital): วันที่ส่งตรวจ (Ordered date):
 ประเภทสิ่งส่งตรวจ (Specimens) EDTA Blood 3-6 ml. จำนวน 1-2 หลอด แพทย์ผู้ส่งตรวจ (Physician):
 เบอร์ติดต่อ (Tel/Fax/Email):
 ปรารถนารับยาอะไรบ้างในการรักษา (List medication):
 เหตุผลที่ส่งตรวจ (Reason for test): สงสัยว่าจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Suspected Adverse Drug Reaction)
 เพื่อวางแผนการรักษา (Planned or New Treatment)
 เพื่อปรับขนาดยา (Dose adjustment)
 อื่นๆ (โปรดระบุ.....)
 ยาที่ผู้ป่วยได้รับในปัจจุบัน (Current medications):

การตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenomics testing)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 410001 AmpliChip | <input type="checkbox"/> 410052 HLA-B*15:02 สบสข. |
| <input type="checkbox"/> 410002 UGT1A1 | <input type="checkbox"/> 410053 HLA-B*57:01 สบสข. |
| <input type="checkbox"/> 400290 TPMT genotyping | <input type="checkbox"/> 410054 HLA-B*58:01 สบสข. |
| <input type="checkbox"/> 410062 TPMT activity | <input type="checkbox"/> 410055 HLA-B*35:05 สบสข. |
| <input type="checkbox"/> 400276 CYP1A2 polymorphism | <input type="checkbox"/> 410059 HLA-B for Dapsone (HLA-B*13:01) |
| <input type="checkbox"/> 400277 CYP2A6 polymorphism | <input type="checkbox"/> 400286 HLA-B for Carbamazepine (HLA-B*15:02) |
| <input type="checkbox"/> 400278 CYP2B6 polymorphism | <input type="checkbox"/> 400285 HLA-B for Abacavir (HLA-B*57:01) |
| <input type="checkbox"/> 400279 CYP2C19 polymorphism | <input type="checkbox"/> 400284 HLA-B for Allopurinol (HLA-B*58:01) |
| <input type="checkbox"/> 410058 CYP2C19 polymorphism (10 SNPs) | <input type="checkbox"/> 400288 HLA-B for Nevirapine (HLA-B*35:05) |
| <input type="checkbox"/> 400280 CYP2C9 polymorphism | <input type="checkbox"/> 410056 Pharmacogenetics in HLA-B (PCR-SSO) |
| <input type="checkbox"/> 400281 CYP2D6 polymorphism (4 SNPs) | <input type="checkbox"/> 410060 Pharmacogenetics for DPYD |
| <input type="checkbox"/> 410057 CYP2D6 polymorphism (19 SNPs) | <input type="checkbox"/> 410061 Pharmacogenetics for ApoE |
| <input type="checkbox"/> 400282 CYP3A4 polymorphism | <input type="checkbox"/> 410061 Pharmacogenetics for Erythropoietin |
| <input type="checkbox"/> 400283 CYP3A5 polymorphism | <input type="checkbox"/> 410063 Busulfan Personalized Medicine |
| <input type="checkbox"/> 400293 Pyrosequencing for SNP | |

การตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับยาอื่นๆ (Pharmacogenomics testing in other drugs)

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> 410028 Acetaminophen (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410030 Fluoxetine (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410019 Propranolol (CYP2D6) |
| <input type="checkbox"/> 410003 Amitriptyline (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410011 Galantamine (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410020 Protriptyline (CYP2D6) |
| <input type="checkbox"/> 410004 Aripiprazole (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410032 Gefitinib (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410021 Risperidone (CYP2D6) |
| <input type="checkbox"/> 410005 Atomoxetine (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410012 Imipramine (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410022 Terbinafine (CYP2D6) |
| <input type="checkbox"/> 410036 Azathiopine (TPMT) | <input type="checkbox"/> 410033 Irinotecan (UGT1A1) | <input type="checkbox"/> 410023 Tetrabenazine (CYP2D6) |
| <input type="checkbox"/> 410006 Carvedilol (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410037 Mercaptopurine (TPMT) | <input type="checkbox"/> 410024 Thioridazine (CYP2D6) |
| <input type="checkbox"/> 410029 Citalopram (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410013 Metoprolol (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410025 Timolol (CYP2D6) |
| <input type="checkbox"/> 410007 Clomipramine (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410014 Nortriptyline (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410026 Tolterodine (CYP2D6) |
| <input type="checkbox"/> 400287 Clopidogrel (CYP2C19) | <input type="checkbox"/> 410031 Olanzapine (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410027 Trimipramine (CYP2D6) |
| <input type="checkbox"/> 410008 Clozapine (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410015 Paroxetine (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410038 Thioguanine (TPMT) |
| <input type="checkbox"/> 410009 Desloratadine (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410016 Perphenazine (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410050 Voriconazole (CYP2C19) |
| <input type="checkbox"/> 410010 Dextromethorphan (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 410017 Pimozide (CYP2D6) | <input type="checkbox"/> 400289 Warfarin (CYP2C9/VKORC1) |
| <input type="checkbox"/> 410034 Efavirenz (All in one assay) | <input type="checkbox"/> 410018 Propafenone (CYP2D6) | **กรุณานำข้อมูลทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อการคำนวณขนาดยา |

การตรวจเภสัชจลนศาสตร์ของยา (Pharmacokinetics and Therapeutic drug monitoring)

- 410051 Therapeutic drug monitoring *ระบุยี่ห้อที่ต้องการตรวจ กรุณาคัดต่อห้องปฏิบัติการก่อน

** ข้อมูลทางคลินิกที่จำเป็นสำหรับการคำนวณขนาดยาหรือแนะนำวิธีการบริหารยาในผู้ป่วย (สำหรับยา Warfarin)

*กรุณากลับข้อมูลให้ครบถ้วนเพื่อประโยชน์ในการคำนวณขนาดยา

Prothrombin time (PT) Baseline INR Target INR

Smoke YES NO Indications: Atrial fibrillation Hip replacement

Liver disease YES NO Cardioembolic stroke Knee replacement

Any azole (eg. Fluconazole) YES NO Deep venous thrombosis Myocardial infarction

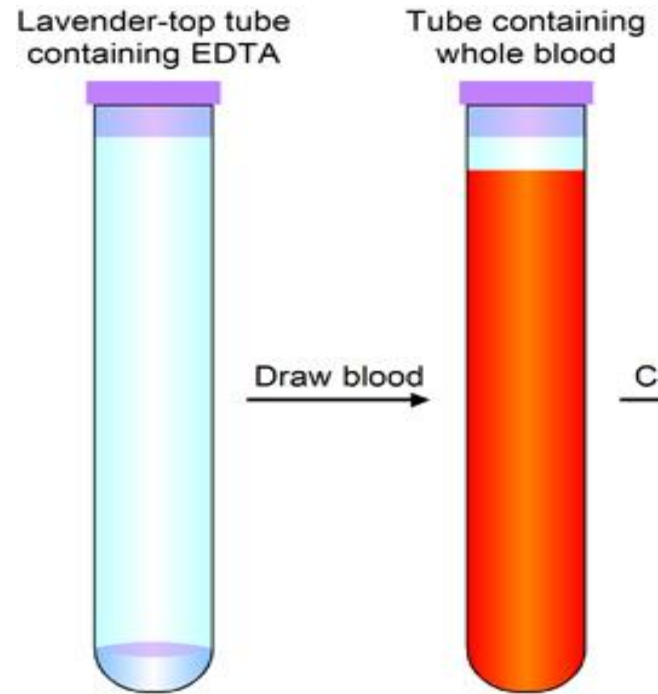
Bactrim (TMP/SMX) YES NO Heart failure/Cardiomyopathy Pulmonary embolism

Amiodarone mg/day Heart valve replacement Pulmonary hypertension

Statin Hip fracture Others

**TAT = 3 Days
Urgent = 24 hrs.**

ตัวอย่างส่งตรวจ: EDTA blood 3-6 mL



ห้ามใช้ heparinized blood

What **Pharmacist** should know for PGx-CBZ and Ox-CBZ in Clinical Practice

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *HLA* Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update

Elizabeth J. Phillips¹, **Chonlaphat Sukasem^{2,3}**, Michelle Whirl-Carrillo⁴, Daniel J. Müller^{5,6},
Henry M. Dunnenberger⁷, Wasun Chantratita^{8,9}, Barry Goldspiel¹⁰, Yuan-Tsong Chen^{11,12},
Bruce C. Carleton¹³, Alfred L. George Jr.¹⁴, Taisei Mushiroda¹⁵, Teri Klein⁴,
Roseann S. Gammal^{16,17} and Munir Pirmohamed¹⁸

1. HLA-B*15:02 specific detection

HLA-B for Carbamazepine	
Genotype :	Negative HLA-B*15:02
Predicted Phenotype :	ไม่ตรงกับตัวบ่งชี้ต่อการแพ้ยา Carbamazepine ตามฐานข้อมูลในปัจจุบัน
Therapeutic recommendation ^{††} :	สามารถใช้ยา Carbamazepine ได้ โดยมีความเสี่ยงในการเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SJS, TEN) น้อยกว่าผู้ที่มียีนตรงกับตัวบ่งชี้

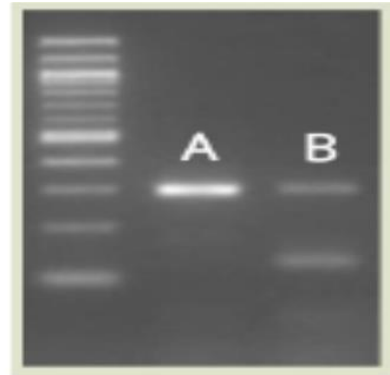
2. HLA-B alleles detection

HLA-B for Carbamazepine	
Genotype :	Negative HLA-B*15:02
Possibility genotype [†] :	<i>HLA-B*15:01/58:01</i>
Predicted Phenotype :	ไม่ตรงกับตัวบ่งชี้ต่อการแพ้ยา Carbamazepine, Oxcarbazepine ตามฐานข้อมูลในปัจจุบัน
Therapeutic recommendation ^{††} :	สามารถใช้ยา Carbamazepine, Oxcarbazepine ได้ โดยมีความเสี่ยงในการเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SJS, TEN) น้อยกว่าผู้ที่มียีนตรงกับตัวบ่งชี้
More information :	ผลการตรวจยีน <i>HLA-B</i> พบตัวบ่งชี้ต่อการแพ้ยาตามฐานข้อมูลในปัจจุบันคือ <i>HLA-B*58:01</i> ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (MPE, SJS, TEN, DRESS) จากยา Allopurinol ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา Allopurinol ในผู้ป่วยรายนี้



Negative HLA-B* 15:02 (Low risk) but Why he got SJS?

CBZ-induced SJS/TEN



A. Negative
B. Positive

Comparison of a New In-House and Three Published *HLA-B*15:02* Screening Methods for Prevention of Carbamazepine-Induced Severe Drug Reactions

Kanoot Jaruthamsophon¹, Thanya Sripo¹, Chonlaphat Sukasem^{2,3}, Pornprot Limprasert¹

Specific *HLA-B*15:02* Screening
Negative *HLA-B*15:02* (Low risk)
CBZ-induced SJS (14 days)

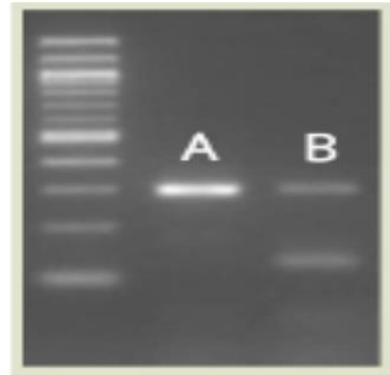
Specific *HLA-B*15:02* Screening :
False negative to identify the high risk patients ?

<i>HLA-B</i> for Carbamazepine	
Genotype :	Negative <i>HLA-B*15:02</i>
Predicted Phenotype :	ไม่ตรงกับตัวบ่งชี้ต่อการแพ้ยา Carbamazepine ตามฐานข้อมูลในปัจจุบัน
Therapeutic recommendation ^{††} :	สามารถใช้ยา Carbamazepine ได้ โดยมีความเสี่ยงในการเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SJS, TEN) น้อยกว่าผู้ที่มียีนตรงกับตัวบ่งชี้

CASE 1: CBZ-induced SJS



Male, 15 years (dyskinesia)
Specific HLA-B* 15:02 Screening
Negative HLA-B* 15:02 (Low risk)
CBZ-induced SJS (14 days)



A. Negative
B. Positive

Comparison of a New In-House and Three Published *HLA-B* 15:02* Screening Methods for Prevention of Carbamazepine-Induced Severe Drug Reactions

Kanoot Jaruthamsophon¹, Thanya Sripo¹, Chonlaphat Sukasem^{2,3}, Pornprot Limprasert¹

Specific HLA-B* 15:02 Screening :
False negative to identify the high risk patients ?

Allelic HLA-B genotyping



HLA-B* 15:13/ 15:21

Change from a **Low risk** to be a **High risk** of CBZ-SJS/TEN

HLA-B*15:21; OR=9.54 in Thai

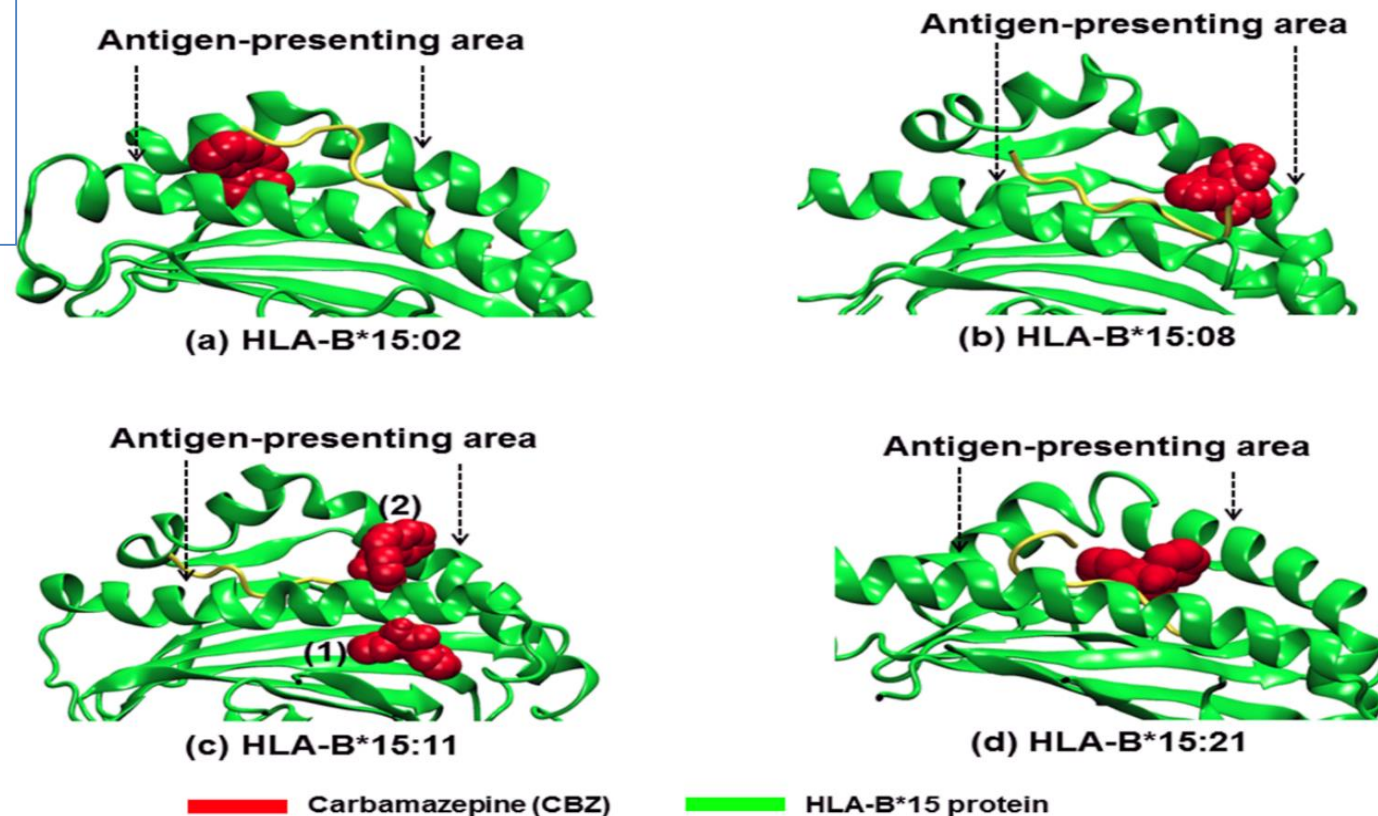
95% CI 1.61–56.57, p = 0.013
(N=case 2/16, HLA-B*15:02=12)

(Sukasem C, et al. J Immunol Res. 2018)

- **Member of Serotype 75 as risk alleles (*15:02, 15:08, 15:11* and *15:21*)**

HLA-B*15:21 and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: pooled-data and *in silico* analysis

Kanoot Jaruthamsophon¹, Varomyalin Tipmanee², Antida Sangiemchoey³, Chonlaphat Sukasem^{4,5} & Pornprot Limprasert¹




 เกษิษพันธุศาสตร์และการรักษาเฉพาะบุคคล
 คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

Unknown J

ผลการตรวจ: HLA-B Gene : HLA-B*15:13/15:21

วันที่ตรวจ:

การแปลผลทางเภสัชพันธุศาสตร์:

ตรงกับตัวป่งชี้ต่อการแพ้ยา Carbamazepine, Oxcarbazepine
ตามฐานข้อมูลในปัจจุบัน

****โปรดอ่านข้อเสนอนี้หลังบัตร**

BRIEF COMMUNICATION

HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients

*Nahoko Kaniwa, *Yoshiro Saito, †Michiko Aihara, ‡Kayoko Matsunaga, *Masahiro Tohkin, *Kouichi Kurose, §Hirokazu Furuwa, ¶Yukitoshi Takahashi, #Masaaki Muramatsu, **Shigeru Kinoshita, ††Chie S

Japanese

Carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap in a Filipino with positive **HLA-B75 serotype**

Francis Capule,^{1,2} Pramote Tragulpiankit,¹ Surakameth Mahasirimongkol,³ Nuanjun Wichukchinda,³ Jiraporn Littikoon,⁴ Lara Theresa Alentania-Alota,⁵ Jay-V James Barit,⁶ Jose Jose Paciano Baltazar, Catherine Lynn Silao^{8,9}

Phillipino

Indonesia

Association of the HLA-B alleles with carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in the Javanese and Sundanese population of Indonesia: the important role of the **HLA-B75 serotype**

Rika Yuliwulandari^{*,1,2,3}, Erna Kristin^{3,4}, Kinasih Prayuni², Qomariyah Sachrowardi⁵, Franciscus D Suyatna^{3,6}, Sri Linuwih Menaldi⁷, Nuanjun Wichukchinda⁸, Surakameth Mahasirimongkol⁸ & Larisa H Cavallari⁹



Negative HLA-B* 15:02 (Low risk) but Why she got DRESS?



CASE 2: CBZ-induced DRESS (test prior)
A female got CBZ after negative *HLA-B* 15:02* screening >>> DRESS

HLA-B 15:02* and CBZ Phenotype specific marker

Association between HLA-B Alleles and Carbamazepine-Induced Maculopapular Exanthema and Severe Cutaneous Reactions in Thai Patients

Sukasem C, et al. J Immunol Res. 2018

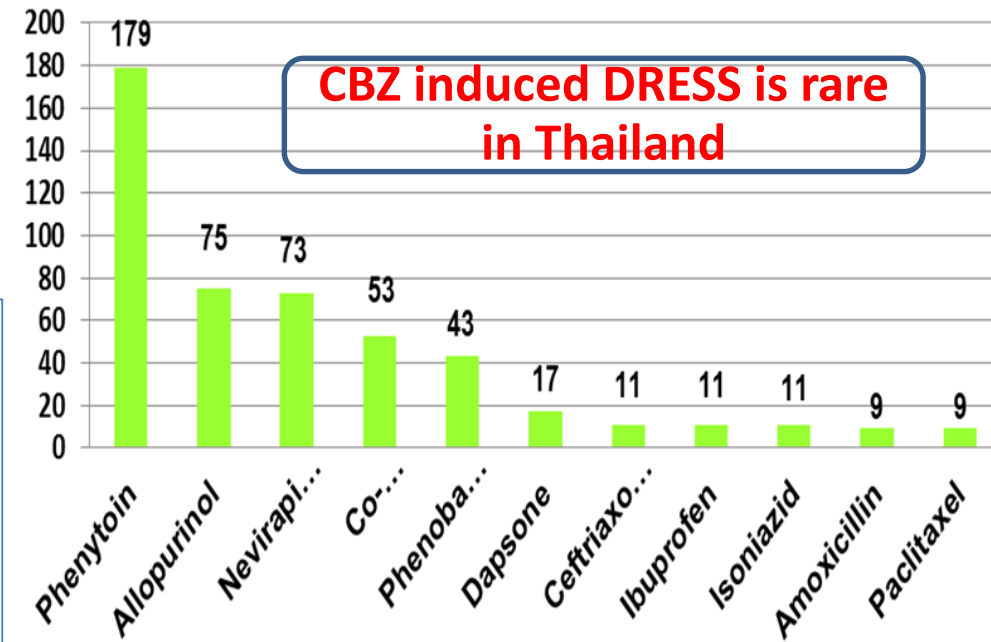
Journal of Immunology Research

IMPACT FACTOR 3.28

***HLA-B*15:02* and SJS/TEN; OR=70.91**
95% CI 19.67–255.65, $p = 4.46 \times 10^{-13}$

No association of *HLA-B*15:02* and CBZ-induced DRESS (n=5)

***HLA-A*33:03* for DRESS (unpublished data)**



The limitation of *HLA-B* 15:02* for CBZ screening

***HLA-B* 15:02* could not predict non- SJS/TEN from CBZ**

Imp: Stevens-Johnson Syndrome

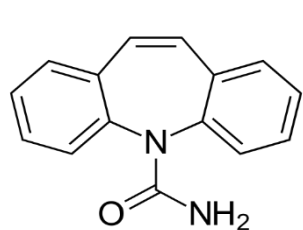


**Positive HLA-B* 15:02, OX-CBZ was prescribed.
Why he got SJS?**

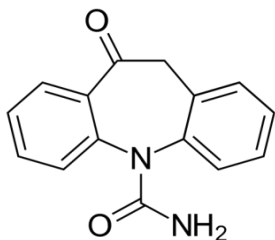
Share risk marker (HLA-B* 15:02) between CBZ and OXC



a boy with positive HLA-B*15:02 with OXC>>>>SJS



Carbamazepine (CBZ)



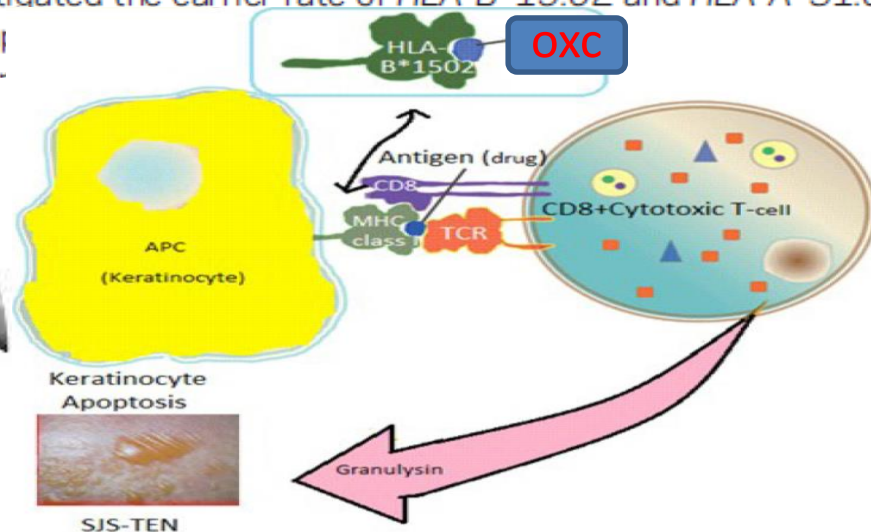
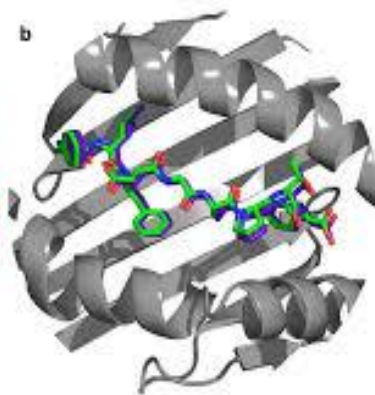
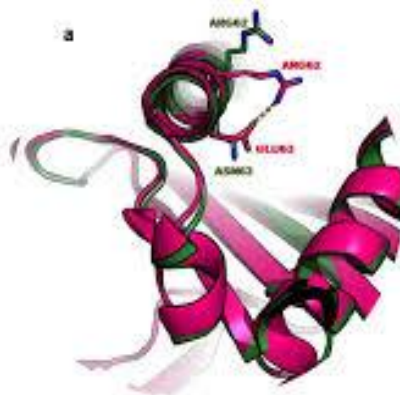
Oxcarbazepine (OXC)

Chun-Bing Chen, MD
 Yi-Hsin Hsiao, MD
 Tony Wu, MD, PhD
 Mo-Song Hsieh, MD
 Wichitra Tassaneeyakul, PhD
 Teekayu P. Joms, PhD
 Chonlaphat Sukasem, PhD

ABSTRACT

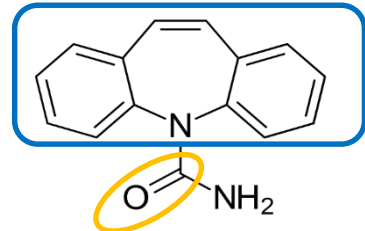
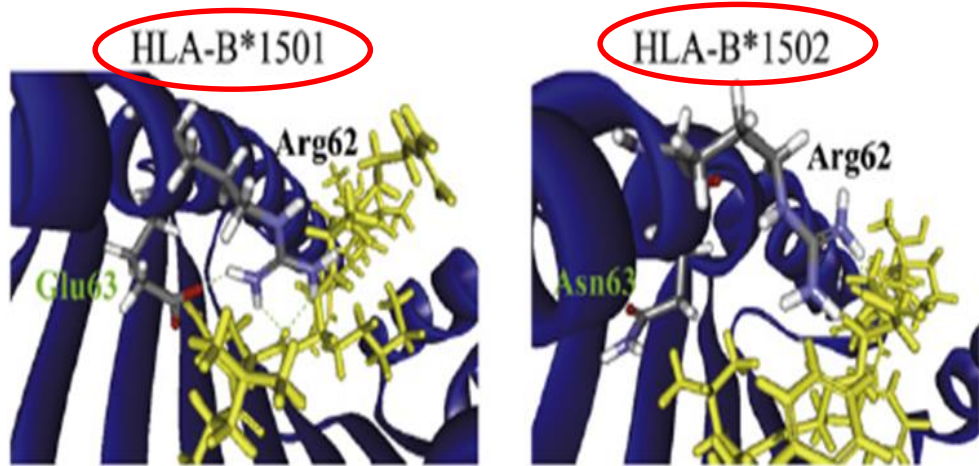
Objective: To investigate the risk and genetic adverse reactions (OXC-cADRs), including Stevens-Johnson syndrome (SJS/TEN), in Asian populations (Chinese and Thai).

Methods: We prospectively enrolled patients with OXC-cADRs from 2008 to 2014, and analyzed the clinical course, latent period, drug dosage, organ involvement, complications, and mortality. We also investigated the carrier rate of HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 of patients with OXC-cADRs and compared with carbamazepine-induced SJS/TEN.

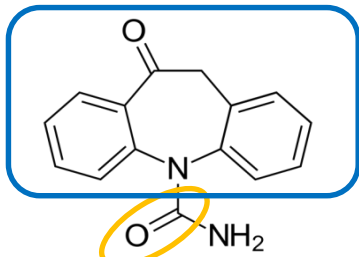


HLA-B*15:02 and OXC-SJS/TEN (OR=27.9) Less severity than CBZ (NEUROLOGY, 2016)

Drug-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Call for Optimum Patient Stratification and Theranostics via Pharmacogenomics.

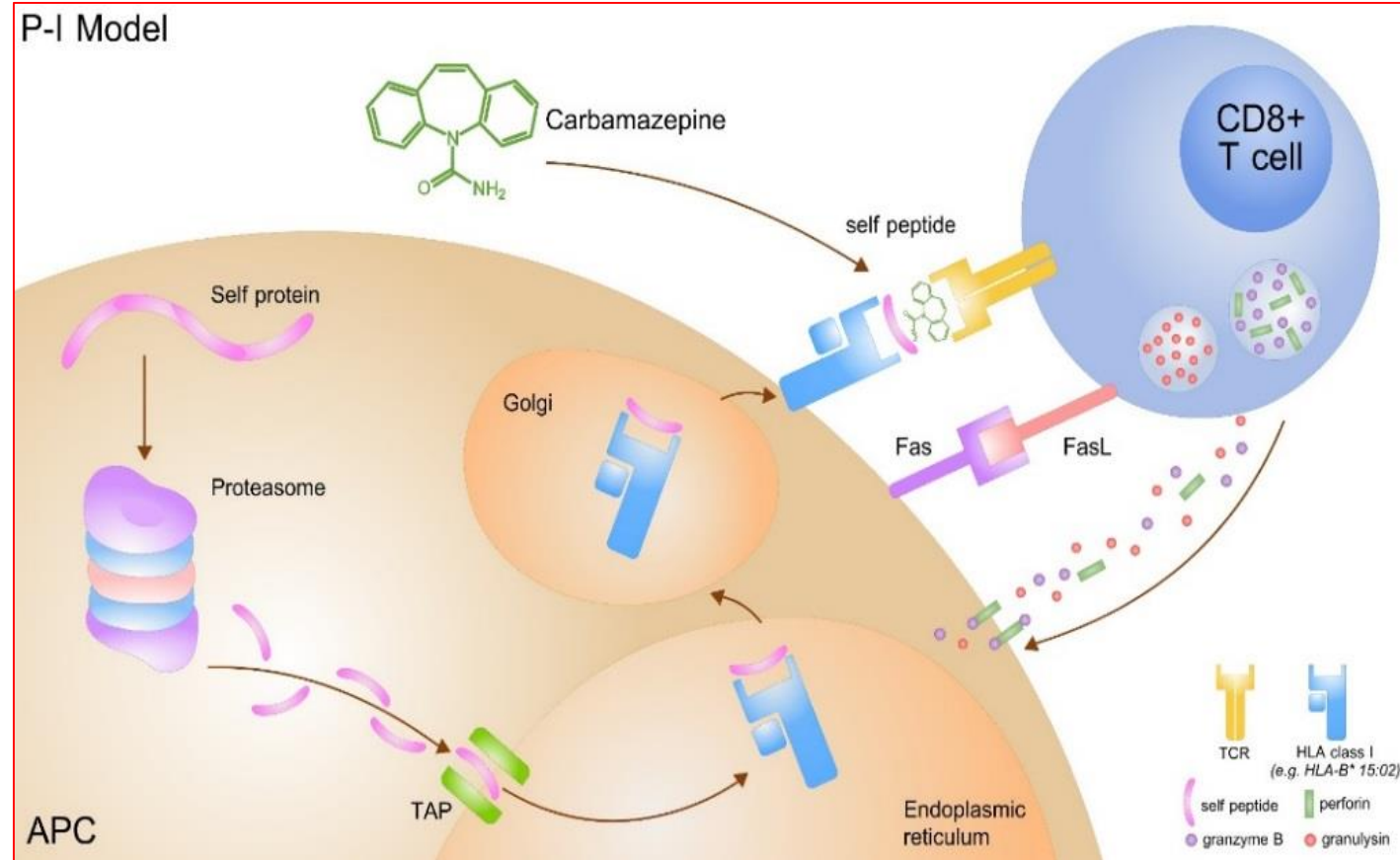


Carbamazepine (CBZ)



Oxcarbazepine (OXC)

Sukasem C et al. Annu Rev Genomics Hum Genet 2018.



In silico modeling revealed a preferred molecular conformation of the Arg62 hydrogen bond with the ketone group of 5-carboxamide of CBZ and B pocket of *HLA-B*1502* was well fit by the tricyclic group of CBZ.



Ox-car-SJS-TEN and *HLA-B*15:02*



Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *HLA* Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update

Elizabeth J. Phillips¹, Chonlaphat Sukasem^{2,3}, Michelle Whirl-Carrillo⁴, Daniel J. Müller^{5,6}, Henry M. Dunnenberger⁷, Wasun Chantratita^{8,9}, Barry Goldspiel¹⁰, Yuan-Tsong Chen^{11,12}, Bruce C. Carleton¹³, Alfred L. George Jr.¹⁴, Taisei Mushiroda¹⁵, Teri Klein⁴, Roseann S. Gammal^{16,17} and Munir Pirmohamed¹⁸

- **Positive PG marker: *HLA-B*15:02*-positive** (**15:02/*X* or **15:02/*15:02*)

High risk of SJS-TEN



Ox-CBZ is not recommended
(Alternative choices: AED)



Stevens Johnson Syndrome (SJS)



Toxic epidermal necrolysis (TEN)

- **Negative PGx Marker: Non-carrier of *HLA-B*15:02*** (**X/*X*)

Normal risk of SJS-TEN



Use Ox-CBZ per standard dose

CBZ-PGX: Ethnic specific marker

- **HLA-B* 15:02**>>> Han Chinese, Thai, Indian, Malaysian, Singaporean, Vietnamese, SEA
- **HLA-A* 31:01**>>> Japanese, Korean, Caucasian and European

CASE 4 : Requested HLA-B* 15:02 for a Japanese patient: False negative

PGx-HLA-B* 15:02



PGx-HLA-A* 31:01



แบบฟอร์มการส่งตรวจเภสัชพันธุศาสตร์
PHARMACOGENOMICS TEST REQUEST FORM



Ethnic identification

ข้อมูลผู้ป่วย (Patient details) *กรุณาระบุข้อมูลให้ครบถ้วนเพื่อประโยชน์ในการวิเคราะห์ผล

ชื่อ-สกุล (Name-Surname): อายุ (Ages): ปี (Yrs.) ว/ด/ป.เกิด (Date of Birth):

เลขประจำตัว (Hospital no.): เพศ (Gender): ชาย (Male) หญิง (Female)

เชื้อชาติ (Ethnicity): น้ำหนัก (Weight/kg): ส่วนสูง (Height/cm.):

หน่วยงานที่ส่งตรวจ (Hospital): วันที่ส่งตรวจ (Ordered date):

ประเภทสิ่งส่งตรวจ: EDTA Blood 3-6 ml. แพทย์ผู้ส่งตรวจ (Physician):
(Specimens) Plasma เบอร์ติดต่อ (Tel/Fax/Email):

โปรดยระบุชนิดของยาที่จะใช้ในการรักษา (List medication):

เหตุผลที่ส่งตรวจ (Reason for test): สงสัยว่าจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Suspected Adverse Drug Reaction)
 เพื่อวางแผนการรักษา (Planned or New Treatment)
 เพื่อปรับขนาดยา (Dose adjustment)
 อื่นๆ (โปรดระบุ.....)

ยาที่ผู้ป่วยได้รับในปัจจุบัน (Current medications):

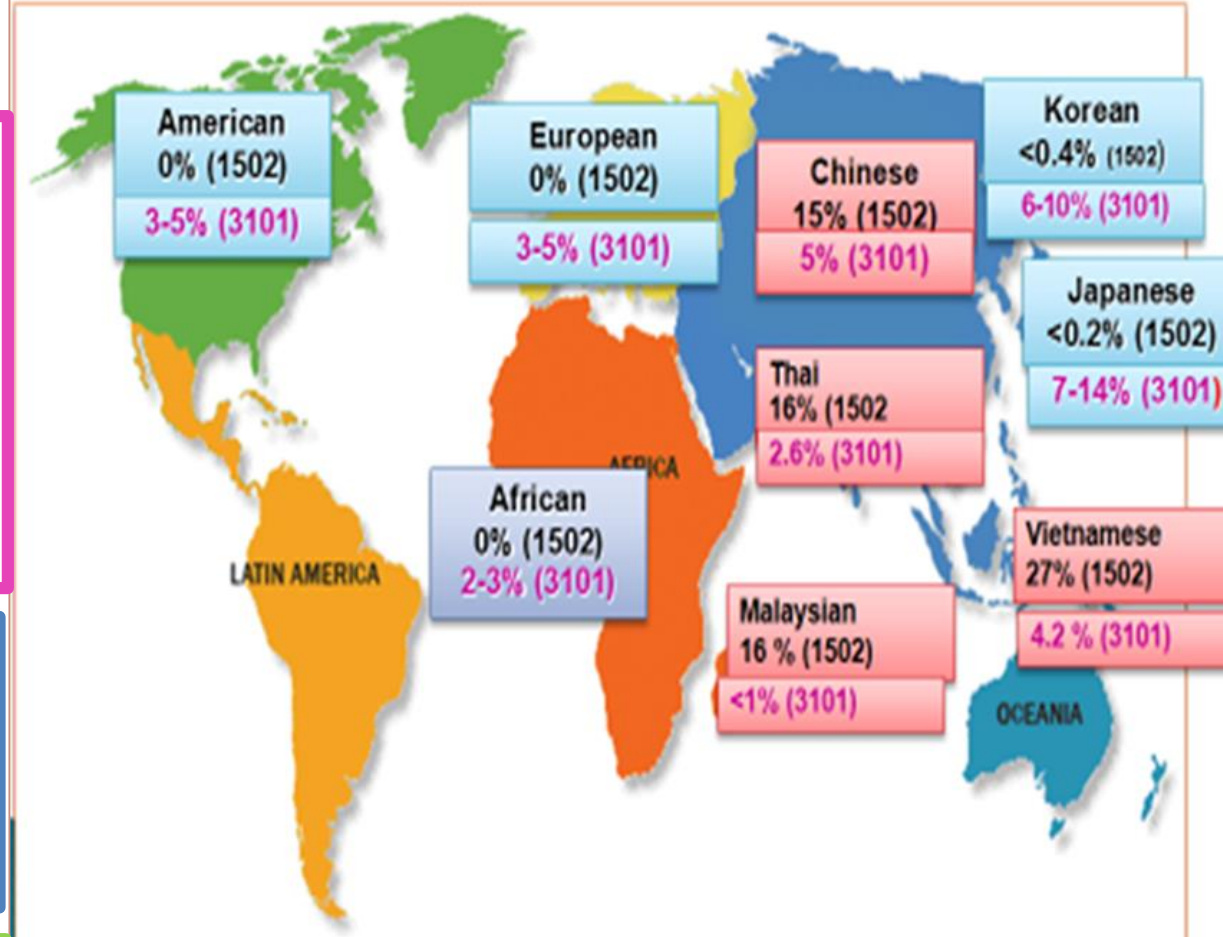
CBZ-PGX: Ethnic specificity

Genome-wide association study identifies **HLA-A*31:01** allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in **Japanese** population. (Ozeki T, Hum Mol Genet. 2011)

HLA-A*31:01 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in **Europeans**. (McCormack M, N Engl J Med. 2011)

Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in **Koreans**. (Kim SH, Epilepsy Res. 2011)

Prevalence of **HLA-B*15:02** and **HLA-A*31:01** carriers in various populations



HLA-A* 31:01 >>> Caucasian, European, Japanese and Korean

What **Pharmacist** should know for PGx-CBZ and Ox-CBZ in Clinical Practice



1. **HLA-B*15:02** is strongly associated with CBZ and OX-CBZ-induced SJS-TEN
2. **Phenotype specificity:** HLA-B* 15:02>>CBZ-SJS-TEN, HLA-A* 31:01>>CBZ-MPE, DRESS
3. **Share risk marker** for aromatic group: CBZ and OXC
4. **Ethnic specificity**
HLA-B*15:02>>>Han Chinese, Thai, Indian, Malaysian, Singaporean, SEA
HLA-A* 31:01>>> Caucasian, European, Japanese and Korean
5. **Family of risk genes for CBZ** (HLA-B75 serotype=15:02, 15:08, 15:11 and 15:21)

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *HLA* Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update

Elizabeth J. Phillips¹, Chonlaphat Sukasem^{2,3}, Michelle Whirl-Carrillo⁴, Daniel J. Müller^{5,6}, Henry M. Dunnenberger⁷, Wasun Chantratita^{8,9}, Barry Goldspiel¹⁰, Yuan-Tsong Chen^{11,12}, Bruce C. Carleton¹³, Alfred L. George Jr.¹⁴, Taisei Mushirola¹⁵, Teri Klein⁴, Roseann S. Gammal^{16,17} and Munir Pirmohamed¹⁸



Clinical Pharmacology
& Therapeutics

The SCAR Determinant and Contributing Factors

1. Human Leukocyte Antigen (HLA gene)

- *HLA-B*15:02* and Carbamazepine

2. Cytochrome P450 (CYP450 polymorphisms)

- *CYP2C9*, *CYP2C19* and Phenytoin

3. Drug-Drug interaction (DDI)

- Lamotrigine and Valproic Acid (UGT2B7 inhibitor)
- Lamotrigine and Ginseng (UGT inhibitor)
- Phenytoin and Omeprazole (*CYP2C19* inhibitor)



**Drug metabolism
Function** ↓ ↑

A. Poor metabolism : PM

*CYP2C19**2/*2, *2/*3 or *3/*3

B. Intermediate metabolism : IM

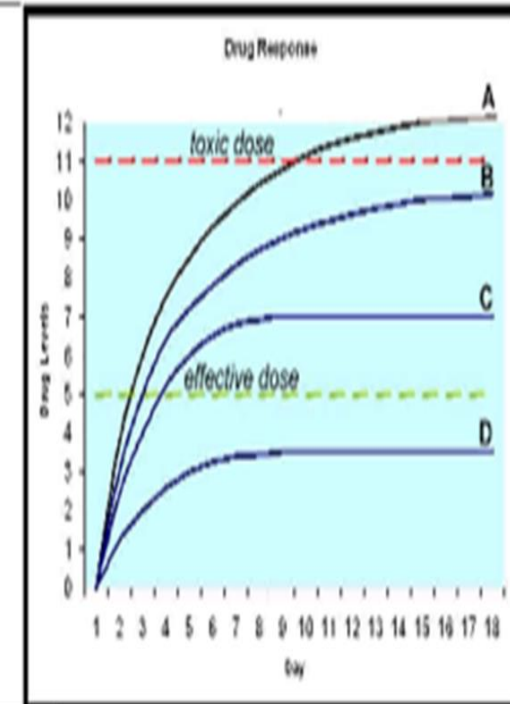
*CYP2C19**1/*2 or *1/*3

C. Normal metabolism: NM

*CYP2C19**1/*1

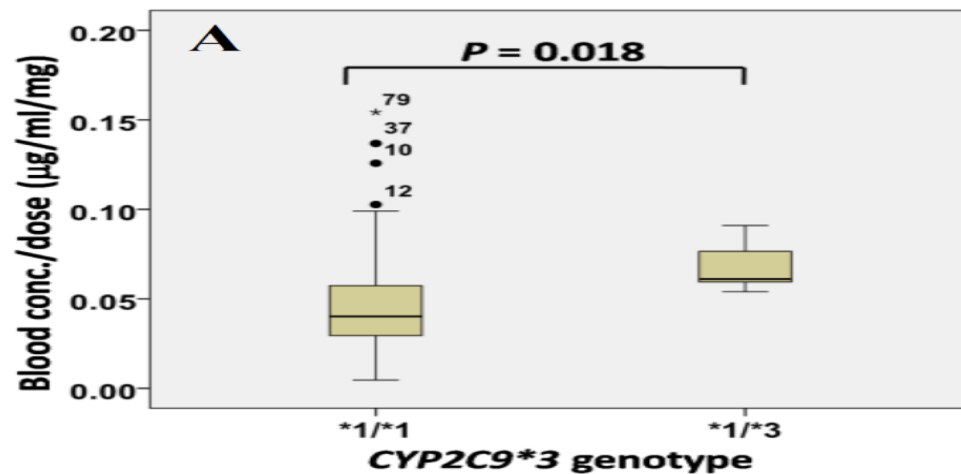
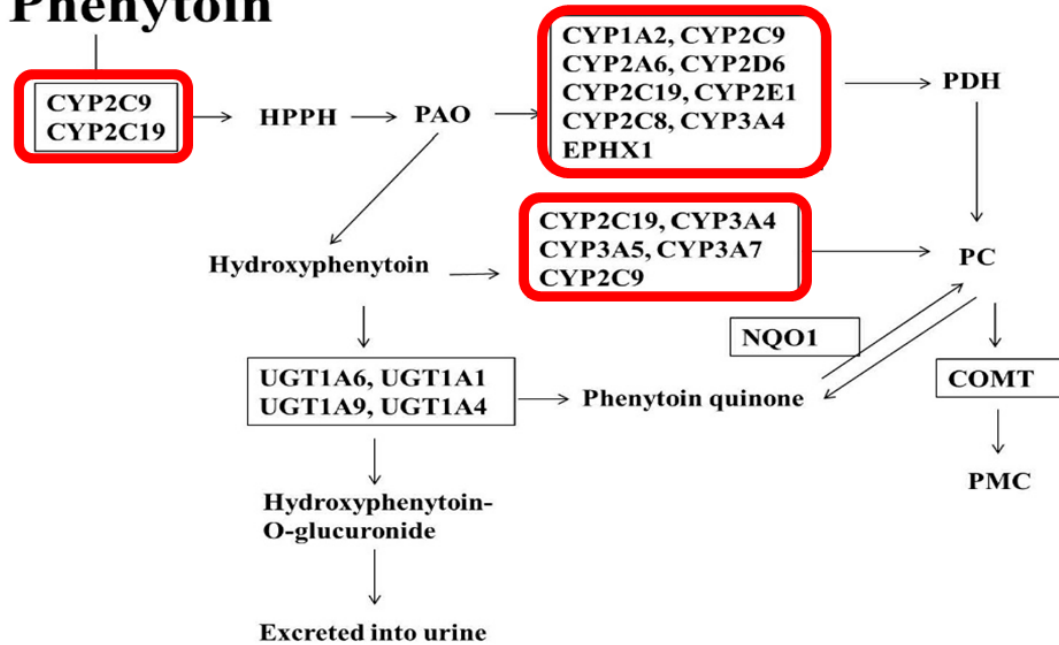
D. Ultrarapid metabolism: UM

*CYP2C19**17/*17 (*1/*17)



Influence of drug metabolism pathway on Phenytoin (PHT)-induced SCAR

Phenytoin



- **CYP2C9*3** : PHT-SCARs, PHT-SJS/TEN
 - Amino acid 359 Isoleucine \rightarrow Leucine
 - V_{\max} \downarrow 42.0-70.0%
 - 90% reduction of PHT metabolism and increase PHT level
- **CYP2C19*3** : PHT-DRESS/DHS
 - Premature stop codon
 - V_{\max} \downarrow 31%
 - K_m \uparrow 27%
 - Serum PHT concentration \uparrow

Genetic Variants Associated With Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions

Chung WH, et al. JAMA. 2014

Cases-Controls GWAS

Cases of Phenytoin-Related Cutaneous Adverse Reactions (n = 168)

Severe Cutaneous Adverse Reactions (n = 90)

SJS (n = 39)	SJS-TEN Overlapping (n = 3)	TEN (n = 6)	DRESS (n = 42)	Total (n = 90)	MPE (n = 78)	Phenytoin- Tolerant Controls (n = 130)
-----------------	-----------------------------------	----------------	-------------------	-------------------	-----------------	--

***CYP2C9*3*-SCARs ; OR=12**
95% CI, 6.6-20; P=1.1 × 10⁻¹⁷



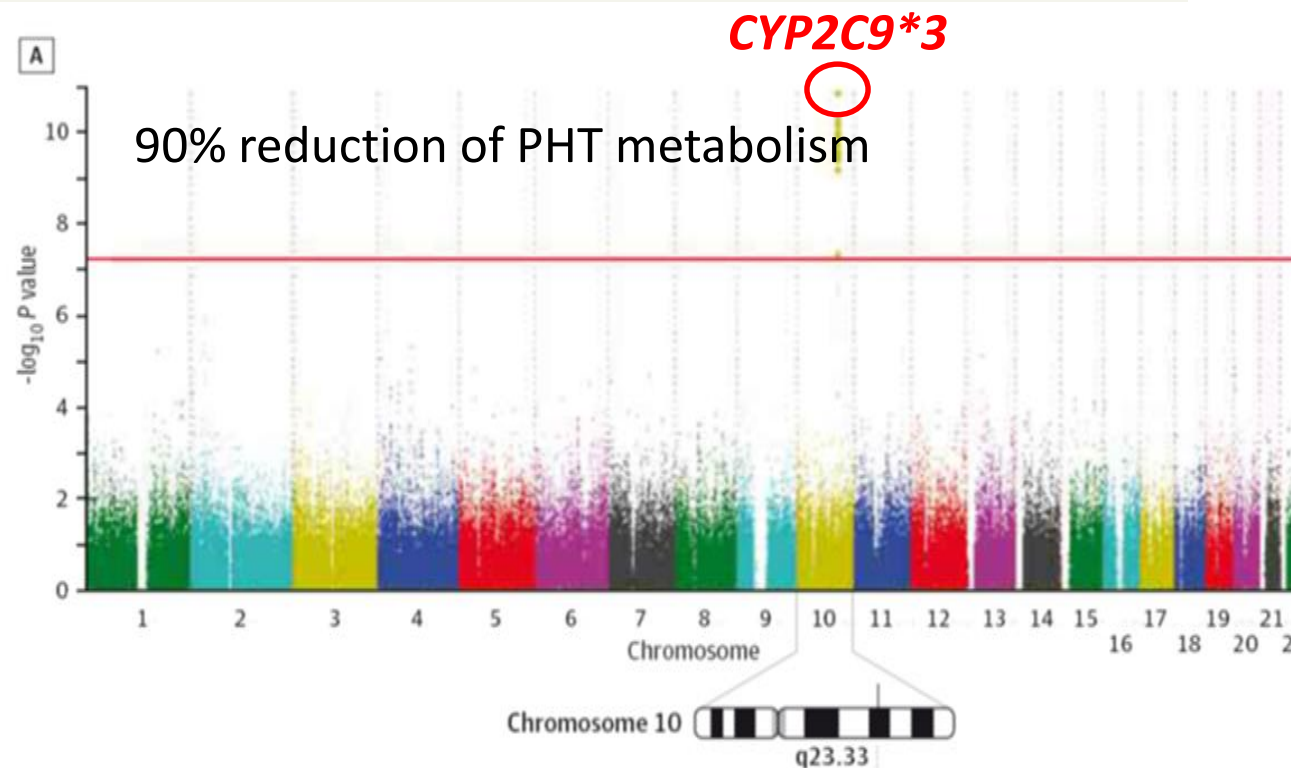
Stevens Johnson Syndrome (SJS)



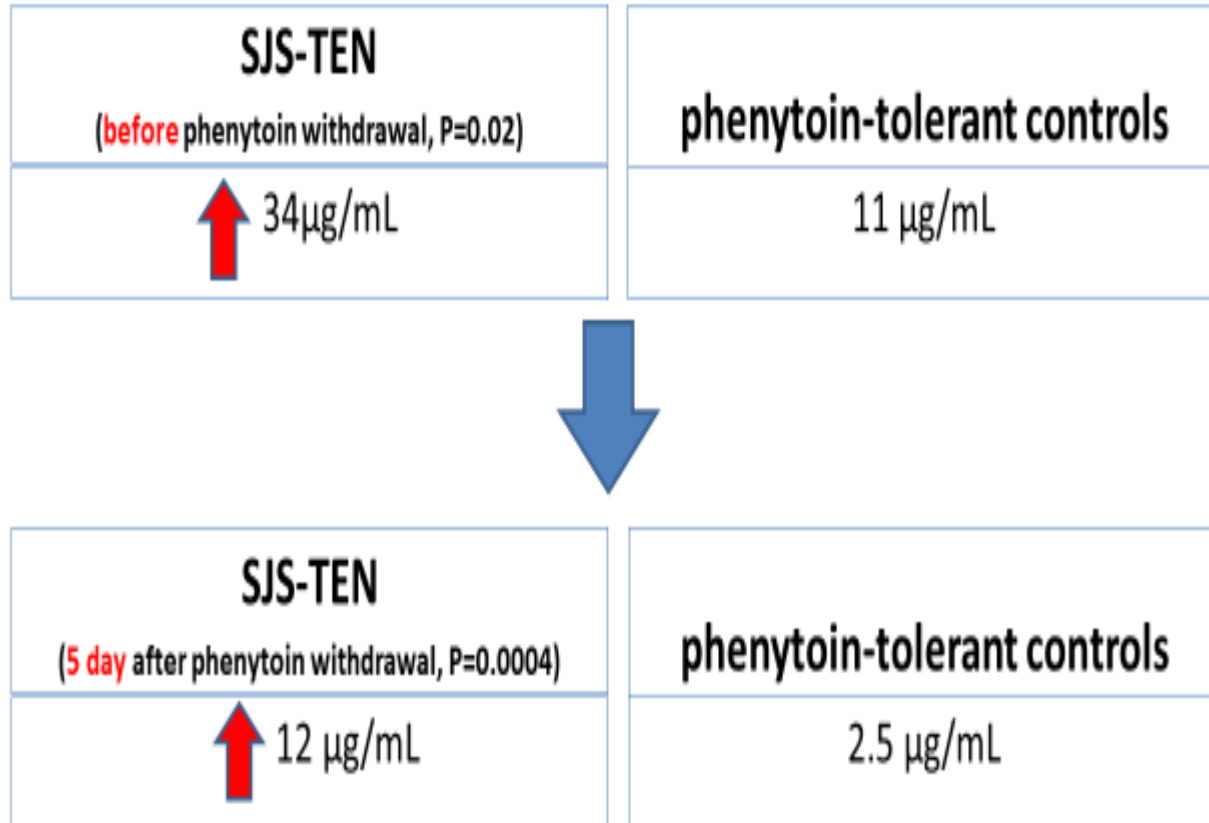
Toxic epidermal necrolysis (TEN)



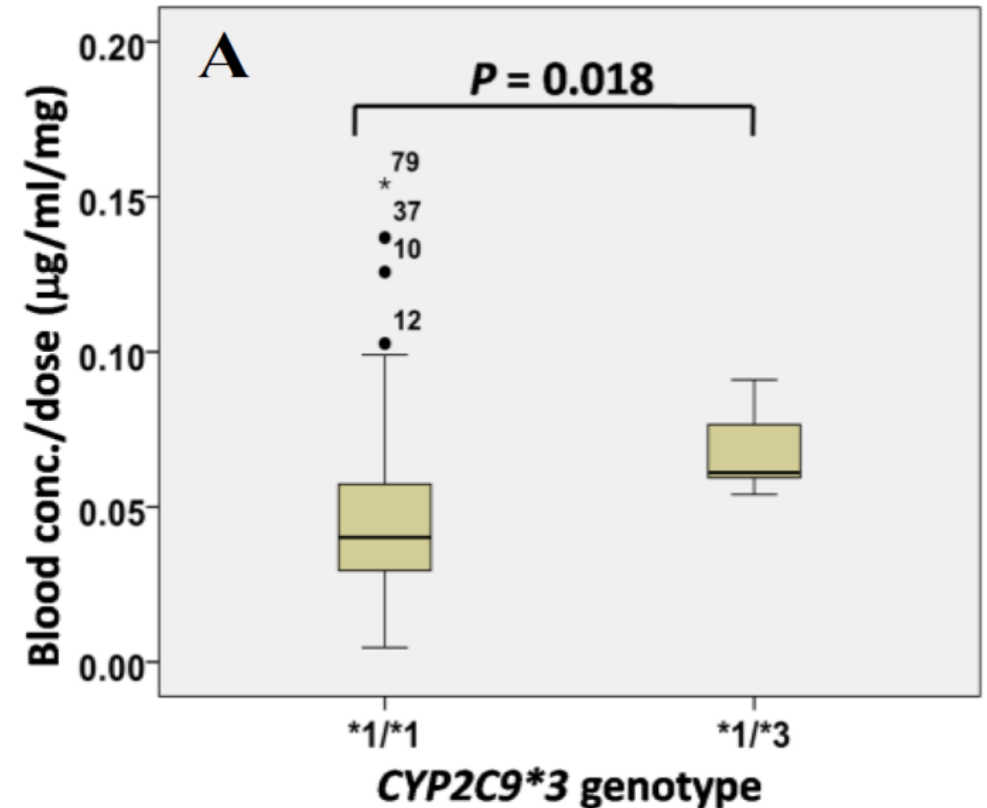
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)



High plasma phenytoin concentrations in SJS-TEN



Chung WH, et al. JAMA. 2014



Yampayon, et al. Thai J Pharmacol. 2011;33(1):58-64.

Associations between *HLA* class I and *cytochrome P450 2C9* genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in a Thai population

Wichitra Tassaneeyakul^a, Napat Prabmeechai^a, Chonlaphat Sukasem^{f,g}, Thachanan Kongpan^a, Parinya Konyoung^j, Pansu Chumworathayi^b,

(Pharmacogenet Genomics, 2016)

Variant allele	General population control	SJS/TEN			All SCAR		
		OR [95% CI]	<i>P</i> -value	<i>P</i> _c -value	OR [95% CI]	<i>P</i> -value	<i>P</i> _c -value
<i>B*15:02</i>	67 (16.75) ^a	0.73 [0.28–1.94]	NS	NS	0.66 [0.29–1.51]	NS	NS
<i>B*38:02</i>	20 (5.00) ^a	4.90 [2.00–12.04]	0.0016	0.0416	4.27 [1.93–9.43]	0.0008	0.0208
<i>B*51:01</i>	27 (6.75) ^a	3.02 [1.22–7.48]	0.0224	NS	3.10 [1.45–6.64]	0.0053	NS
<i>B*56:02</i>	1 (0.10) ^b	112.57 [12.26–1033.47]	9.0 × 10 ⁻⁶	2.3 × 10 ⁻⁴	89.55 [10.28–779.68]	3.0 × 10 ⁻⁶	7.8 × 10 ⁻⁵
<i>B*56:02/04</i>	7 (0.71) ^b	15.98 [4.4–57.14]	5.0 × 10 ⁻⁴	0.0130	12.71 [3.91–41.35]	3.0 × 10 ⁻⁴	0.0078
<i>B*58:01</i>	63 (15.75) ^a	1.61 [0.73–3.54]	NS	NS	1.20 [0.59–2.44]	NS	NS
<i>C*14:02</i>	18 (4.50) ^a	4.64 [1.81–11.94]	0.0037	NS	4.24 [1.86–9.71]	0.0014	0.0210
<i>CYP2C9*3</i>	5 (5.60) ^c	5.04 [1.56–16.24]	0.0105	0.0210	3.36 [1.09–10.39]	0.0488	NS


The higher risk of phenytoin-SJS/TEN (SCAR) was observed in the patients with *CYP2C9*3*

Case study:

- Female, 69 years (Seizure)
- PHY SR 100 mg 3 cap., HS.
- **51.8 ug/ml**, PHY- overdose
- PHY-induced hepatotoxicity and encephalopathy
- PHY-induced DRESS (28 days)



CYP2C9*3 : PHT-SCARs, PHT-SJS/TEN

 เกสซ์พันธุศาสตร์และการรักษาเฉพาะบุคคล
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

Unknown A

ผลการตรวจ: HLA-B Gene : HLA-B*15:01/35:03
CYP450 Gene : CYP2C9 *3/*3

วันที่ตรวจ: 18 ตุลาคม 2560

การแปลผลทางเภสัชพันธุศาสตร์:

ไม่ตรงกับตัวบ่งชี้ต่อการแพ้ยา Phenytoin ตามฐานข้อมูลในปัจจุบัน
CYP2C9 มีอัตราการย่อยสลายยาต่ำ (Poor Metabolizer, PM)

**โปรดอ่านข้อเสนอนี้หลังบัตร

CYP2C9*3-SCAR ; OR=10.41 (p = 0.0042)

Yampayon K and Sukasem C, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2017

Phenobarbital-induced severe cutaneous adverse drug reactions are associated with **CYP2C19*2** in **Thai** children.

Manuyakorn W, et al. Pediatr Allergy Immunol. 2013

CYP2C19*2-SCARs ; OR = 4.5
95% CI (1.17-17.37) p < 0.03

Association of HLA genotypes with phenobarbital hypersensitivity in children.

Manuyakorn W, et al. Epilepsia. 2016

HLA-A*01:01-SCARs; OR=11.66
95% CI (1.21-578.19) p = 0.01

HLA-B*13:01-SCARs; OR=4.60
95% CI (1.29-17.98) p = 0.009

What we already known of PGx-PHB?

- 1. Drug metabolism genes associated with PHB-SCARs**
CYP2C19*2>>PHB-SCARs
- 2. HLA-A*01:01, HLA-B*13:01>>> PHB-SCARs**

The SCAR Determinant and Contributing Factors

1. Human Leukocyte Antigen (HLA gene)

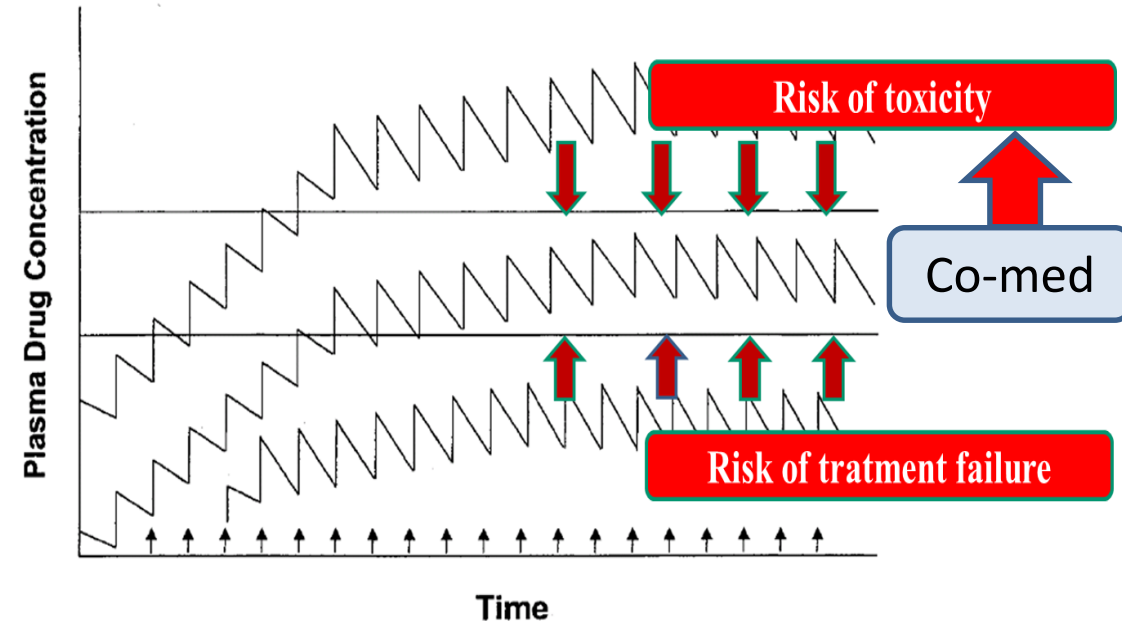
- *HLA-B*15:02* and Carbamazepine

2. Cytochrome P450 (CYP450 polymorphisms)

- *CYP2C19* and Phenobarbital
- *CYP2C9, CYP2C19* and Phenytoin

3. Drug-Drug interaction (DDI)

- Lamotrigine and Valproic Acid (UGT2B7 inhibitor)
- Lamotrigine and Ginseng (UGT inhibitor)
- Phenytoin and Omeprazole (CYP2C19 inhibitor)



Drug-Drug interaction: SCAR

Influence of genetic and non-genetic factors on phenytoin-induced severe cutaneous adverse drug reactions

Kittika Yampayon¹ · Chonlaphat Sukasem^{2,3} · Chanin Limwongse⁴ · Yotin Chinvarun⁵ · Therdpong Tempark⁶ · Ticha Rerkpattanapipat⁷ · Pornpimol Kijsanayotin¹

Non-genetic factors	Number of patients (%)			SJS cases vs PHT-tolerant controls			DRESS/DHS cases vs PHT-tolerant controls		
	SJS cases	DRESS/ DHS cases	PHT-tolerant controls	<i>p</i> ^a	OR	(95% CI)	<i>p</i> ^a	OR	(95% CI)
	(<i>n</i> = 15)	(<i>n</i> = 21)	(<i>n</i> = 100)						
Co-medication ^b									
Omeprazole	4 (26.7)	9 (42.9)	12 (12.0)	0.2206	2.67	(0.73–9.72)	0.0022**	5.50	(1.92–15.78)
Chinese ancestry	8 (53.3)	4 (19.0)	25 (25.0)	0.0330*	3.43	(1.13–10.41)	0.7794	0.71	(0.22–2.30)

Effect of omeprazole (**CYP2C19 inhibitor**) on oral phenytoin pharmacokinetics:

- ↓ PHT clearance
- ↑ Serum PHT level
- ↑ AUC of PHT

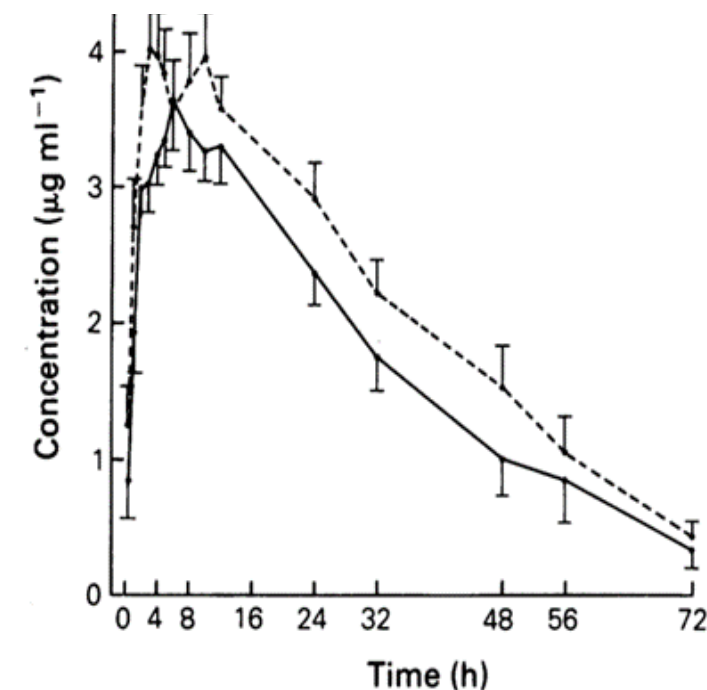


Figure 1 Serum phenytoin concentration-time profiles during placebo (—) or omeprazole (---) therapy. Mean ± s.e. mean.

Drug-Drug interaction: SCAR



Valproate (VPA) inhibition of Lamotrigine and the Risk of Rash and Steven-Johnson Syndrome

<https://www.ebmconsult.com/articles/valproate-valproic-acid-lamotrigine-interaction-rash>

Influence of drug-drug interaction on Lamotrigine (LTG)-induced rash

Predictors of Lamotrigine-associated Rash

*Lawrence J. Hirsch, *David B. Weintraub, †Richard Buchsbaum, *Hilary T. Spencer,
*Tara Straka, *Melissa Hager, and *Stanley R. Resor Jr.



TABLE 1. Factors influencing lamotrigine-associated rash

Predictor	N (with predictor)	Rate of LTG rash in patients with predictor	Rate of LTG rash in patients w/out predictor	p
Drop/Astatic seizures	14	21.4%	5.4%	0.02
Other AED rash ^a	115	13.9%	4.6%	<0.001
Younger than 13 yr ^a	215	10.7%	4.3%	<0.001
Static encephalopathy	92	9.8%	5.2%	0.078
Non-AED allergy	116	9.5%	5.2%	0.063
VPA co-med	422	8.5%	3.5%	<0.001
Female	560	6.8%	4.2%	0.085
Weight	876	Continuous Variable		0.058

^aSignificant predictors in multivariate analysis.

(Epilepsia, 2006. 47(2): p. 318-22.)

Co-medication with VPA was a predictor of LTG-induced rash (OR = 2.55; p = 0.001)



Valproate (VPA) inhibition of Lamotrigine (LMG) metabolism and the risk of rash

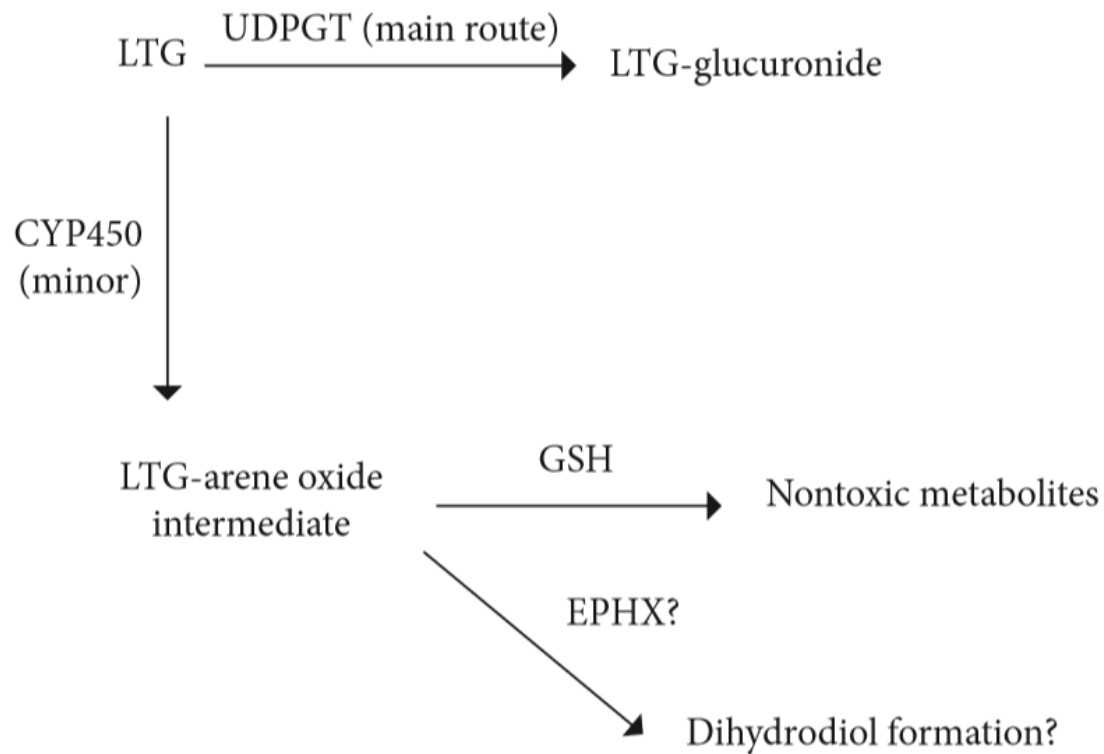
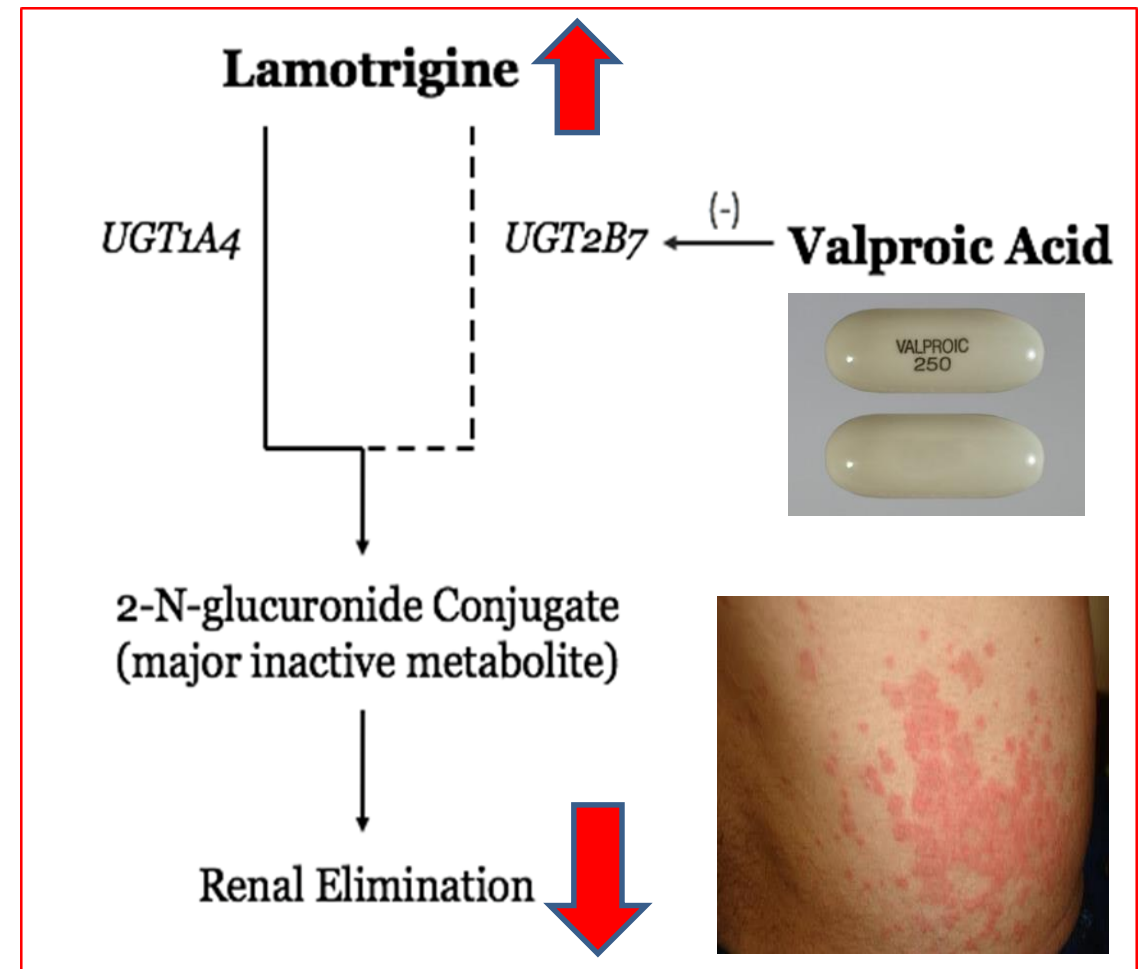


FIGURE 1: Metabolism pathways of lamotrigine. UDPGT: uridine diphosphate glucuronosyltransferase; EPHX: epoxide hydrolase; GSH: glutathione.



The 2-3 fold increase in lamotrigine levels results from valproate's inhibition of UGT2B7
 (a glucuronidation pathway for lamotrigine inactivation and elimination)

Influence of herb-drug interaction on LTG-induced rash

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Probably Induced by a Lamotrigine–Ginseng Drug Interaction

Amy P. Myers,^{1,*} Troy A. Watson,² and Steven B. Strock³

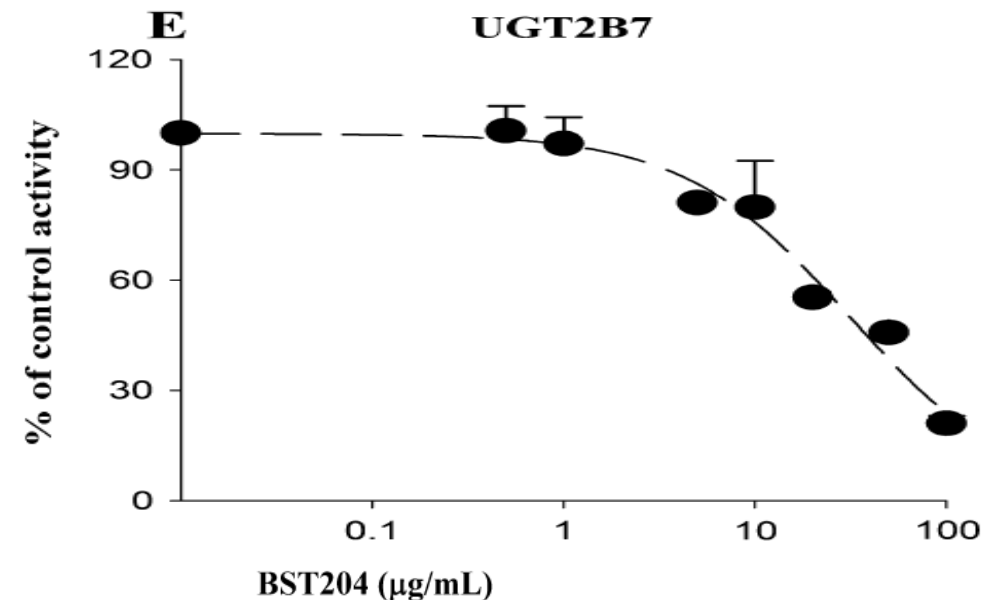
¹Department of Pharmaceutical Services, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; ²University of Tennessee College of Pharmacy, Memphis, Tennessee; ³Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

This case report, to our knowledge, is the first description of a possible interaction between ginseng and lamotrigine. An in vitro study found that the specific UGT enzymes responsible for the glucuronidation of lamotrigine were UGT2B7 and UGT1A4.¹⁸ The authors described inhibition of UGT2B7 by valproic acid as the cause of increased concentrations of lamotrigine when the two drugs are coadministered. Another study compared purified dry extract of ginseng to well-documented UGT inhibitors and demonstrated a significant inhibition of UGT1A1 and a weak inhibition of both UGT1A9 and UGT2B7 by ginseng.¹⁹ Thus it is likely that ginseng can exhibit this same mechanism of interaction. We postulate that the inhibition of UGT2B7 by ginseng predisposed our patient to a drug hypersensitivity reaction.

Myers et al. Pharmacotherapy. 2015;35(3):e9-e12.

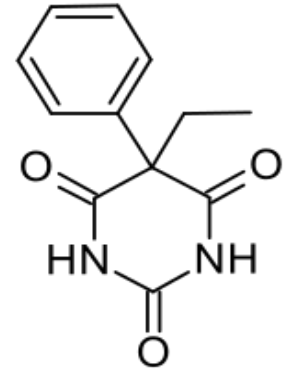
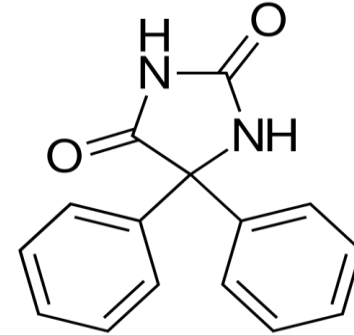
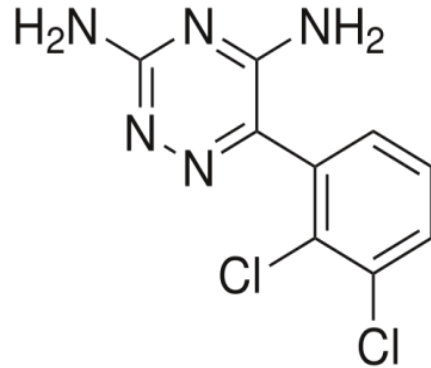
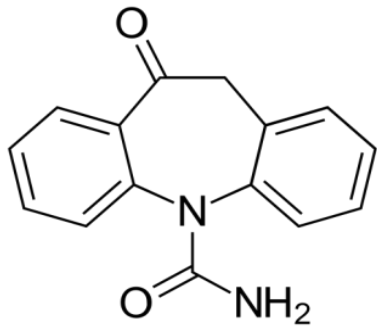
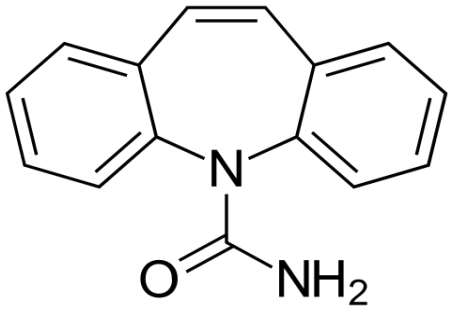


UGT inhibitor

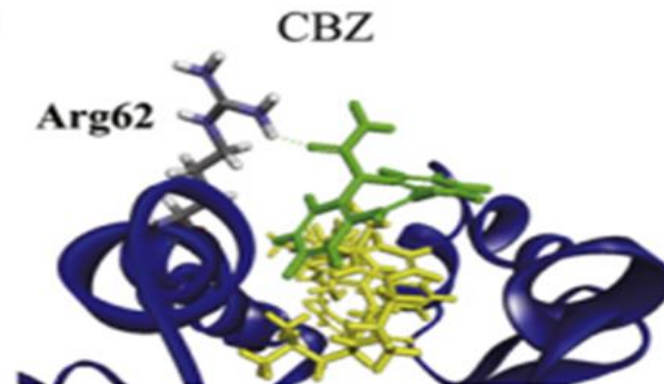
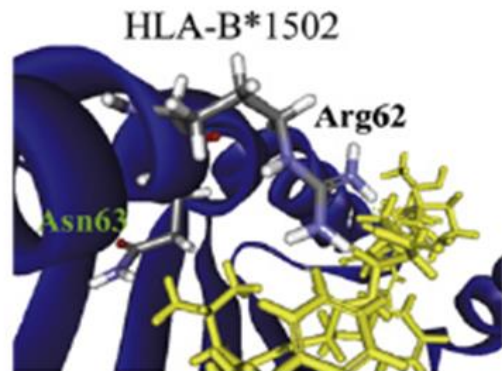
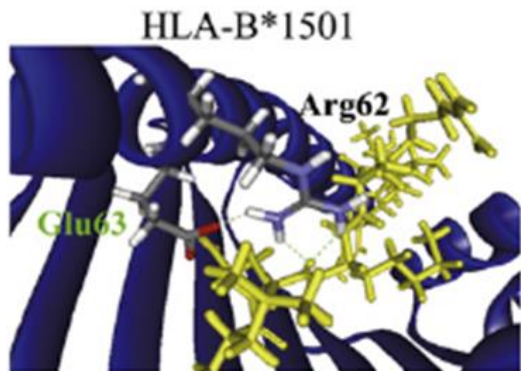


Zheng et al. Food and chemical toxicology. 2014;68:117-27.

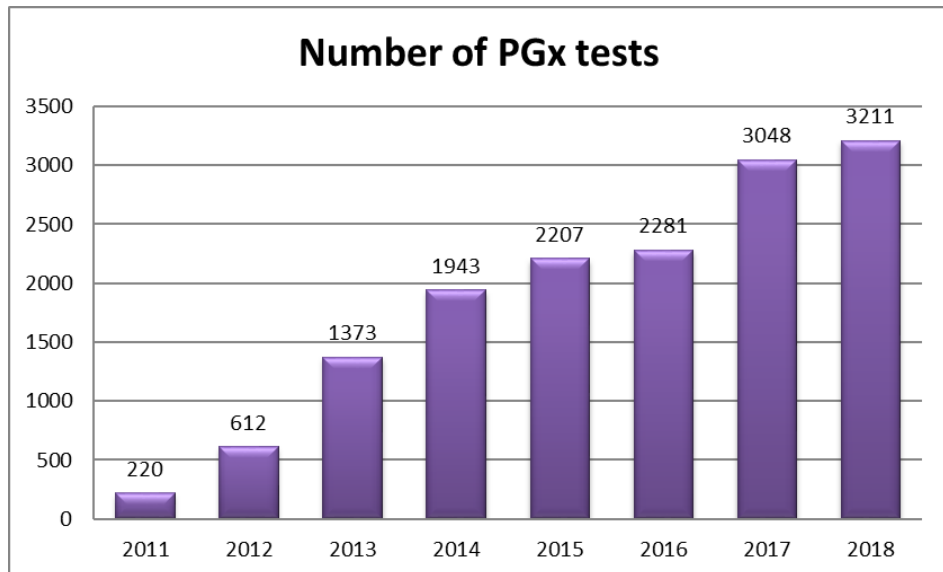
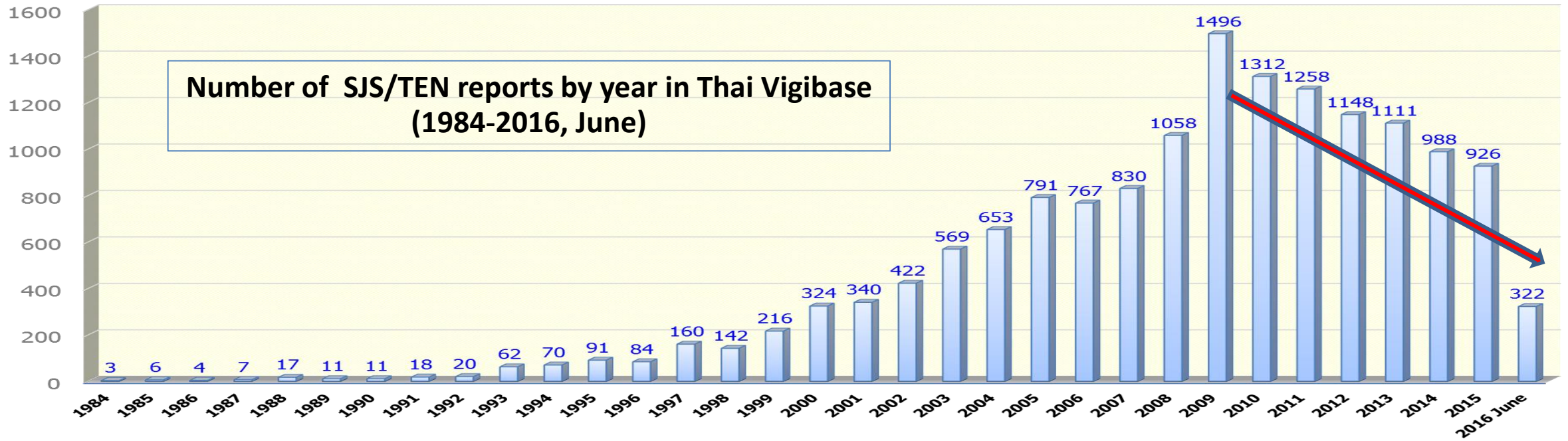
Which drugs can be the alternative choices for HLA-B*15:02 positive?



Carbamazepine = Oxcarbazepine > Lamotrigine = Phenytoin > Phenobarbital



HLA-B screening and prevention of (SCARs)



เภสัชพันธุศาสตร์และการรักษาเฉพาะบุคคล
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

Name: Patient 2

Pharmacogenetics test: *HLA-B* genotyping
 Pharmacogenetics result: *HLA-B*15:11/15:21*
 Pharmacogenetics interpretation: High risk for Carbamazepine/Ox-carbazepine-induced SJS/TEN




Electronic Health Record (EHR) and counseling system

Patient dead from CBZ-TEN

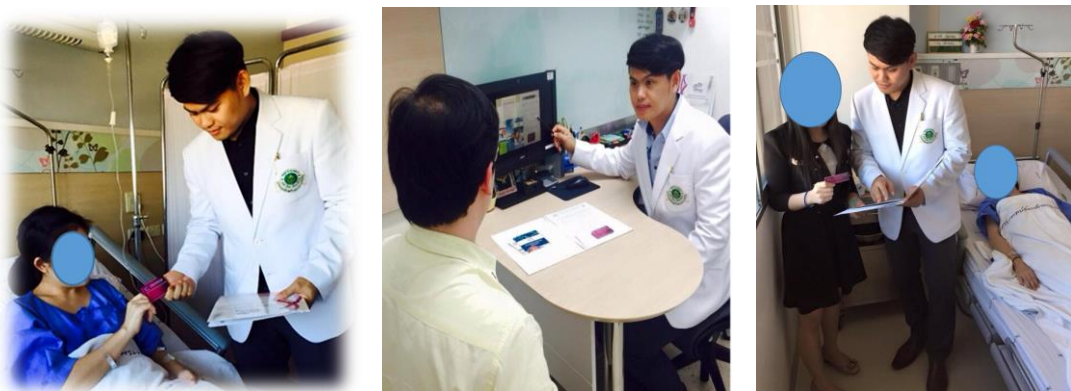


Toxic epidermal necrolysis (TEN)


 สถาบันพันธุศาสตร์และเภสัชวิทยาบุคคล
 คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

Name: Patient 2
 Pharmacogenetics test: HLA-B genotyping
 Pharmacogenetics result: 15:02/2701
 Pharmacogenetics interpretation: High risk for Carbamazepine/Ox-carbamazepine-induced SJS/TEN

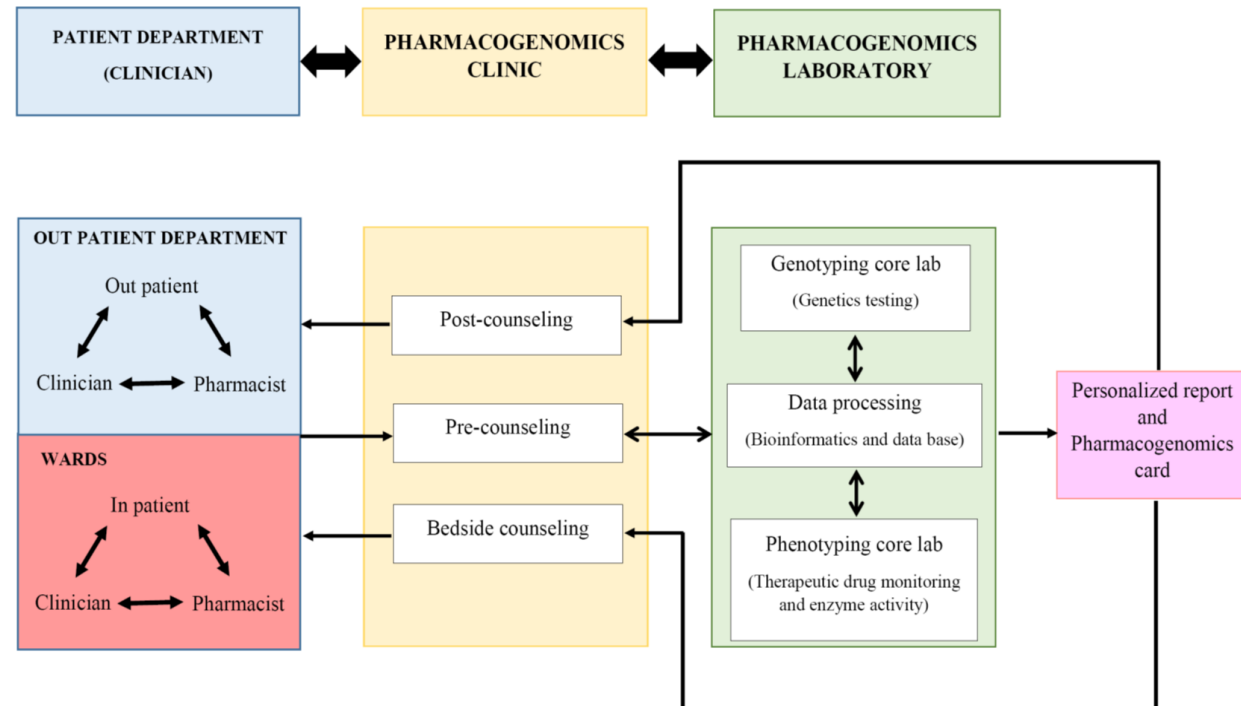
HLA-B*15:02 screening with positive (IPD)
>> Discharged with PHY and follow up 1 month >> +CBZ was prescribed (OPD) >>TEN



Clinical implementation:

- EHR: Lock to order the risk drug
- PGx card and personalized report
- PGx counseling

Sukasem et al. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2018



Features of Type B ADRs may be reconsidered?

B: Non-dose-related

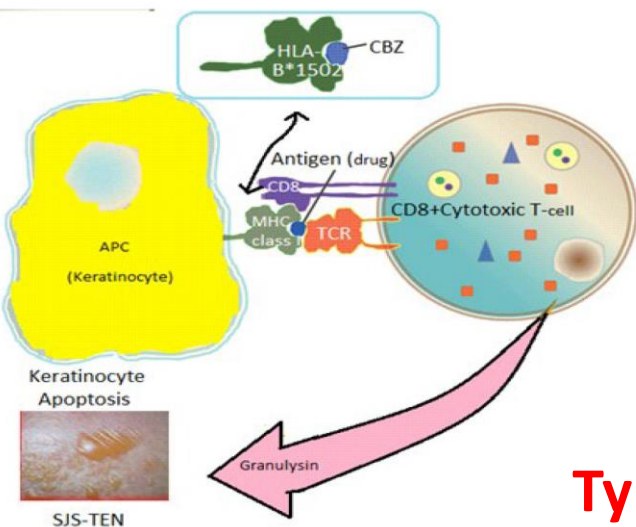
Type B ADRs

Bizarre

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

- Immunological reactions: Penicillin hypersensitivity
- Idiosyncratic reactions: Acute porphyria, Malignant hyperthermia, Pseudoallergy (eg, ampicillin rash)

- Unpredictable → Predictable (*HLA, CYP, DDI*)
- Dose independent → Dose related (High dose of allopurinol)
- Idiosyncratic → Explainable (Genetics, DDI and CYP metabolism)



maculopapular eruption (MPE)



Stevens Johnson Syndrome (SJS)



Toxic epidermal necrolysis (TEN)



Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)



Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

Type IV: Delayed Hypersensitivity Reactions

Drugs	PGx-biomarkers	Other factors
Carbamazepine Sukasem C, et al. J Immunol Res. 2018; Phillips EJ, Clin Pharmacol Ther. 2018	<i>HLA-B*15:02 (B*75 serotype: B*15:21)</i>	
Lamotrigine Koomdee N, et al. Front Pharmacol. 2017	<i>HLA-A*02:07, HLA-A*33:03, HLA-B*15:02, HLA-B*44:03</i>	Co-med (Depakine), Herb (Ginseng)
Phenytoin Yampayon K, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2017; Tassaneeyakul W, Pharmacogenet Genomics. 2016; Su SC, et al. Clin Pharmacol Ther. 2019	<i>HLA-B*15:02, HLA-B*15:13 HLA-B*56:02/04</i>	CYP2C9, CYP2C19, Co-med (Omeprazole)
Ox-carbazepine Chen CB, et al. Neurology. 2017; Phillips EJ, Clin Pharmacol Ther. 2018	<i>HLA-B*15:02</i>	
Allopurinol Sukasem C, et al. Front Pharmacol. 2017	<i>HLA-B*58:01</i>	High dose (>200 mg), Renal impairment, Elderly
Dapsone Tempark T, et al. Pharmacogenet Genomics. 2017	<i>HLA-B*13:01</i>	
Phenobarbital Sukasem, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2019 (submitted)	<i>HLA-B*13:01</i>	
Co-trimoxazole Sukasem, et al. Clin Pharmacol Ther. 2019 (submitted)	<i>HLA-B*15:02, HLA-C*06:02, HLA-C*08:01 HLA-B*13:01</i>	
DPP-4 Sukasem, et al. Clin Pharmacol Ther. 2019 (submitted)	<i>HLA-DQB1*03:01</i>	

The SCAR Determinant and Contributing Factors for AED

1. *Human Leukocyte Antigen (HLA gene)*

- *HLA-B*15:02 and Carbamazepine*

2. *Cytochrome P450 (CYP gene)*

- *CYP2C9, CYP2C19 and Phenytoin*

3. **Drug-Drug interaction (DDI)**

- Lamotrigine and Valproate (UGT2B7 inhibitor)
- Lamotrigine and Ginseng (UGT inhibitor)
- Phenytoin and Omeprazole (CYP2C19 inhibitor)



Stevens Johnson Syndrome (SJS) Toxic epidermal necrolysis (TEN)



Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

Integrated Precision Medicine to prevent the AED-induced SCAR



Patients' Genomics

Human Leukocyte Antigen (HLA gene)

*HLA-B*15:02 and Carbamazepine*

Cytochrome P450 (CYP gene)

CYP2C9, CYP2C19 and Phenytoin

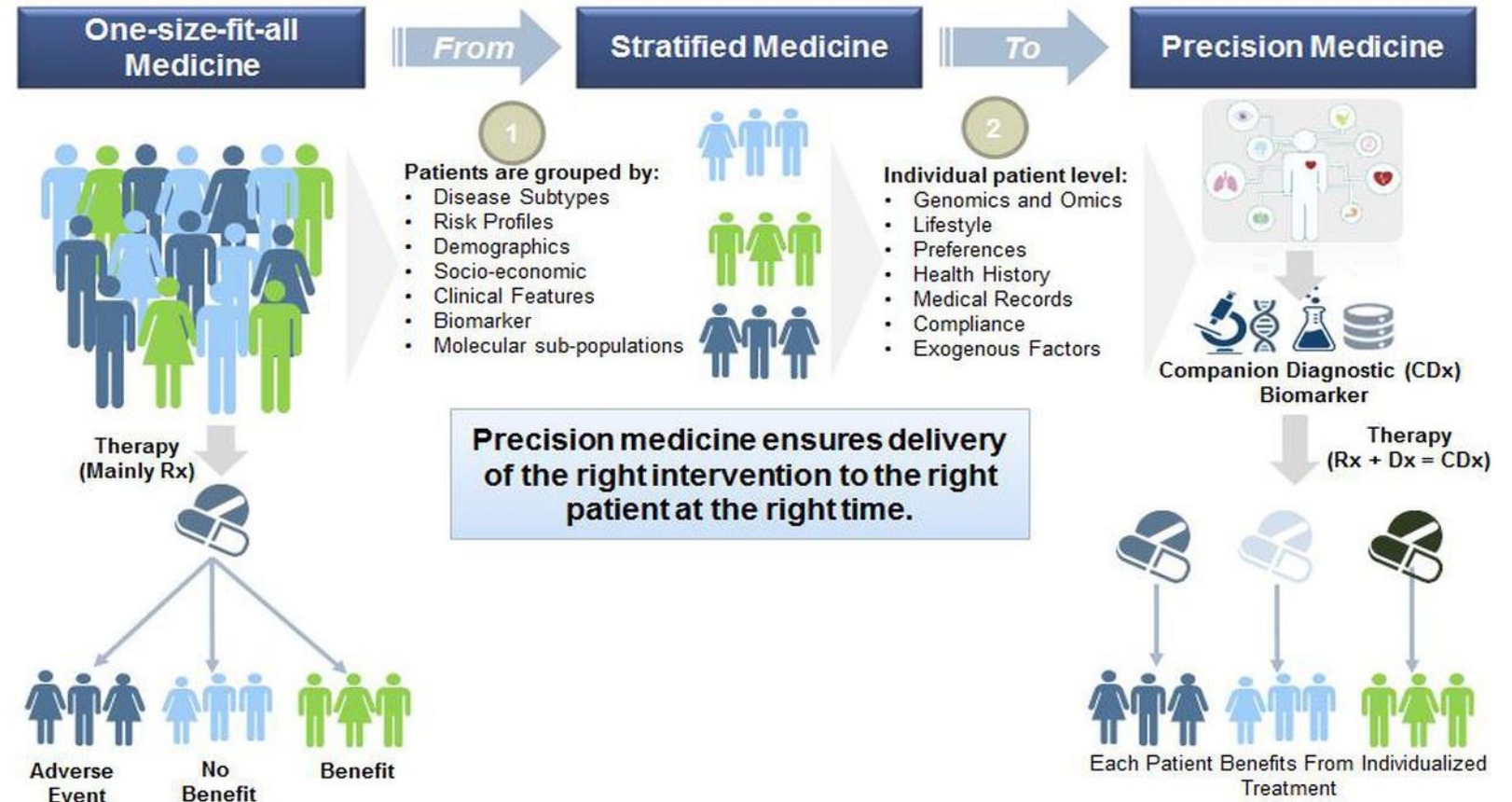
Prevention of SCAR

DDI and Dose

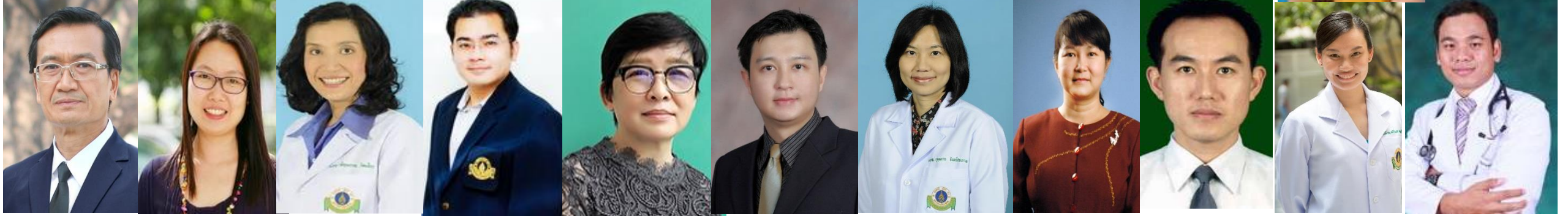
Drug-Drug interaction (DDI)

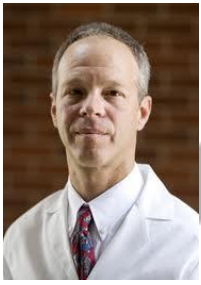
Lamotrigine and Valproic Acid
Lamotrigine and Ginseng
Phenytoin and Omeprazole

Genomic-Driven Healthcare in Thailand



THE FUTURE STARTS NOW





**Prof. David A. Ostrov,
USA**



**Prof. Sir Munir Pirmohamed,
UK**



**Prof. A.H. Maitland
-van der Zee,
Netherlands**



**Prof. Bob Wilffret ,
Netherlands**



**Prof. Hye-Ryun Kang,
Korea**



Prof. Andrea Gaedigk, USA



Prof. Elizabeth Phillips, USA



Prof. Adrien Six, France



**Prof Dr George P Patrinos
Greece**



**Prof. Wen-Hung Chung
Taiwan**



Prof. Yashwant Pathak, USA



**Prof. Ganesh Pai C,
India**

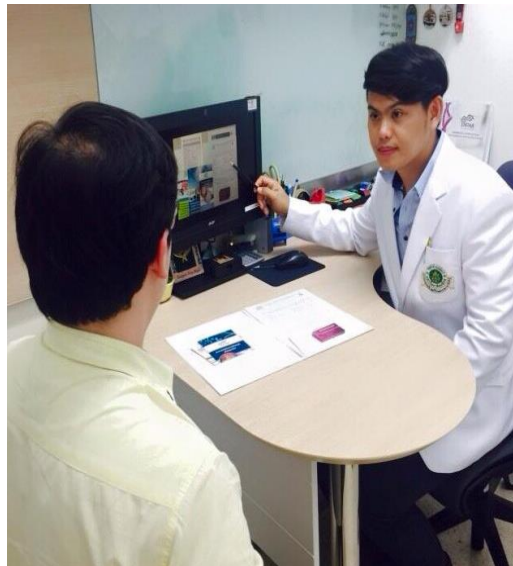


**Prof Balram Chowbay
Singapore**

Division of Pharmacogenomics and Personalized Medicine



Accreditation No. 4068/52
ISO 15189 : 2007



PPM staffs

Chonlaphat Sukasem, B.Pharm., Ph.D.

Apichaya Puangpetch, B.Sc. (Microbiology), Ph.D.

Thawinee Jantararoungtong, B.Sc. (Biology), MS. (Pharmacology)

Napatrupron Koomdee, B.Sc. (Medical Technology), MS. (Clinical Pathology)

Montri Chamnanphol, B.Sc. (Medical Technology), MS. (Clinical Pathology), Ph.D. candidate

Pimonpun Jinda, B.Sc. (Biotechnology)

Santirat Prommas, B.Sc. (Medical Science)

Jiratha Rachanakul, B.Sc. (Medical Technology),

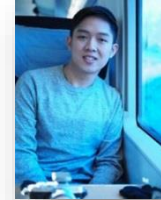
Nutthan Nuntharadthanaphong, B.Pharm. (Pharmacy)

Sadeep Medhasi, B.Pharm., Ph.D.
Postdoctoral research fellowship
University of Wisconsin, USA.



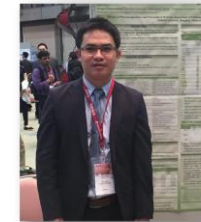
Chalirmporn Atasilp, B.Sc. (Med Tech), Ph.D.
Lecturer, Faculty of Medical Technology,
Rangsit University

Nopphadol Nuntamool, B. Pharm., Pharm.D., Ph.D.
Head, Department of Pharmaceutical care,
Faculty of Pharmacy,
Payap University



Chonlawat Chaichan, B.Sc. (Med Tech), MS.
Lecturer, Faculty of Medicine,
University of Phayao.

Natchaya Vanwong, B.Sc (Med Tech), Ph.D,
Lecturer, Faculty of Allied Health Sciences,
Chulalongkorn University



Monpat Chamnanphon, B.Sc (Med Tech), Ph.D
Medical technologist
Laboratory for pharmacogenomics
Ramathibodi Hospital

Kittika Yampayon , B.Pharm., Ph.D.
Pharmacist, Siriraj Hospital



Chuphong Thongnak, B.Sc. (Med Tech), Ph.D.
Lecturer at Department of Clinical Pathology
Faculty of Medicine Vajira Hospital
Navamindradhiraj University.

Supaporn Wiwattanakul, B.Sc. (Med Tech), Ph.D.
Laboratory Supervisor
HRH Princess Mahajakri Sirindhorn
Medical Center



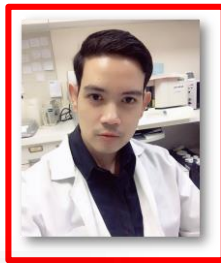
Thatchapon Boontoog, B.Sc. (Med Tech), MS.
Medical Scientist. The Office of Disease
Prevention and Control 10,
Ubon Ratchathani.

Capt. Suraphong Klybud, B.Sc. (Med Tech), MS.
Head, Laboratory of Medical Technology
Khet Udomsak Military Camp Hospital



Patthamavan Birden, B.Sc. (Med Tech), MS.
Medical technologist, Harran Üniversitesi Uygulama
Ve Arastirma Hastanesi, Turkey

Chalitpon Na nakorn
Ph.D. student in Translational Medicine,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital



Patompong Satapornpong
Ph.D. student in Department of Pathology,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital



Gaidganok Sornsamdang
Ph.D. student in Department of Pathology,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital



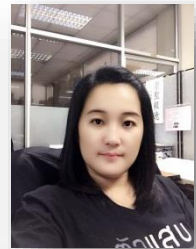
Kanuengnit Choochuay
Ph.D. student in Translational Medicine,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital

Jirawat Pratoomwun,
Ph.D. student in Department of Pathology,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital



Yaowaluck Hongkaew
Ph.D. student in Department of Pathology,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital

Sumonrat Chuwongwattana
Ph.D. student in Department of Pathology,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital



Rawiporn Tiyasirichokchai
Ph.D. student in Department of Pathology,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital

Thiyapa Werayachankul
Ph.D. student in Translational
Medicine, Faculty of Medicine
Ramathibodi Hospital



Srivara Siridamrongvattana
Ph.D. student in Molecular Medicine,
Faculty of Science



Suthida Sririttha
MS. student in Clinical Pharmacy
Faculty of Pharmacy



Aumpika kesornsit
Ph.D. student in Molecular Medicine,
Faculty of Science





More information

➤ **Associate Professor Chonlaphat Sukasem, B.Pharm., Ph.D.**

Mobile: +6681-902-3457

PPM Clinic: +662-200-4330

E-mail: chonlaphat_suk@hotmail.com, chonlaphat.suk@mahidol.ac.th

Line id: Chonlaphat.suk



<http://med.mahidol.ac.th/patho/th/Laboratory/Pharmacogenomics>

www.ramappm.com