



Pharmacogenetics in drug allergy: Updated (Role of Pharmacist in Clinical implementation)



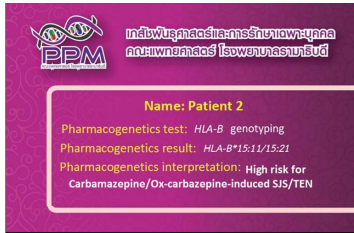
Associate Professor Chonlaphat Sukasem, B.Pharm., Ph.D.
Head, Division of Pharmacogenomics and Personalized Medicine,
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
Chief, Laboratory for Pharmacogenomics, SDMC



Is it possible to incorporate pharmacogenetic testing in routine clinical practice?

Patient: "Here is my pharmacogenomics card, please give me a medication properly."

Doctor: "Yes, of course"



Sukasem C. and Chantratita W. Pharmacogenomics. 2016



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 ประกาศนี้ให้ใช้บังคับตั้งแต่วันถัดจากวันประกาศในราชกิจจานุเบกษา เป็นต้นไป

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

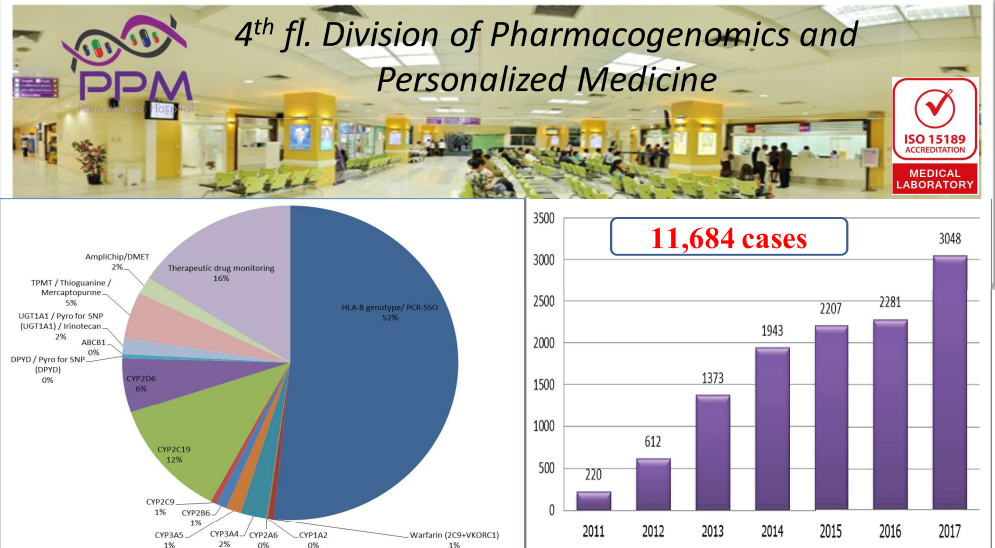
ข้อ ๔ ให้ประธานกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ วิชาการตามประกาศนี้

ประกาศ ณ วันที่ ๒๕ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๖๑

(Signature)

(นายปิยะสกล สกลสัตยาทร)

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข
ประธานกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ



Updated PGx markers (DME) in SEA populations, 2018

(Sukasem C. and Medhasi S. Springer Nature, 2018)

Choose the **right dose** to the right patient

PGx genes	Drugs	Surrogate Labs	Ethnicity
CYP2B6	Efavirenz (EFV)	EFV level	Thai
CYP2C19	Clopidogrel Voriconazole (VCZ)	Platelet aggregation (ADP) VCZ level	Thai, Malaysian, Singaporean,
CYP2C9 and VKORC1	Warfarin	INR	Thai
CYP2D6	Risperidone (Ris), Tamoxifen	Ris level, Tamoxifen	Thai
UGT1A1	Irinotecan	CBC	Thai, Singaporean,
CYP3A5	Tacrolimus	Tacrolimus level	Thai
TPMT	6-MP, Azathioprine	TPMT enzyme activity 6-MP level	Thai
DPYD	5-FU	CBC	Thai, Singaporean,

Updated PGx markers (HLA) in SEA populations, 2018

(Sukasem C and Tempark T. Springer Nature, 2018)

Choose the **right drug** to the right patient

Drugs	HLA-markers	Other factors	Ethnicities
Carbamazepine	HLA-B*15:02 (B*75 serotype: B*15:21)		Thai, Vietnamese, Singaporean, Malay, Indonesia
Lamotrigine	HLA-A*02:07, HLA-A*33:03, HLA-B*15:02, HLA-B*44:03	Co-med (Depakine)	Thai
Phenytoin	HLA-B*15:02, HLA-B*15:13	CYP2C9, CYP2C19, Co-med (Omeprazole)	Thai, Malay
Ox-carbamazepine	HLA-B*15:02		Thai
Phenobarbital	HLA-A*01:01, HLA-B*13:01		Thai
Allopurinol	HLA-B*58:01	High dose, Female, Renal impairment, Elderly	Thai
Nevirapine	HLA-B*35:05	CD4 level, CCHCR1	Thai
Co-trimoxazole	HLA-B*15:02, HLA-C*06:02, HLA-C*08:01, HLA-B*13:01		Thai
Dapsone	HLA-B*13:01		Thai

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

To avoid ADR-B (appropriate drug)

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



PGx markers

CBZ → HLA-B* 15:02
ALL → HLA-B* 58:01
ABC → HLA-B* 57:01

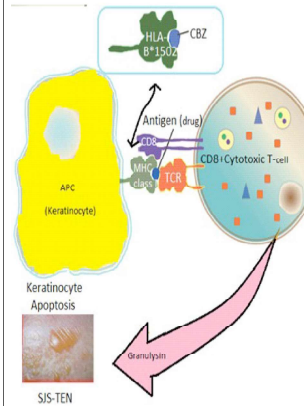


Positive PGx markers

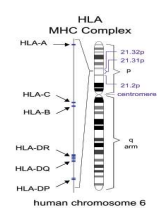
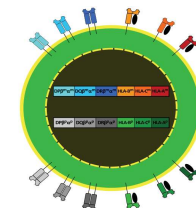
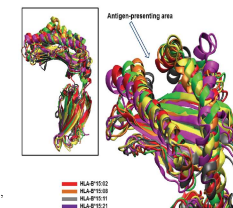


Negative PGx markers

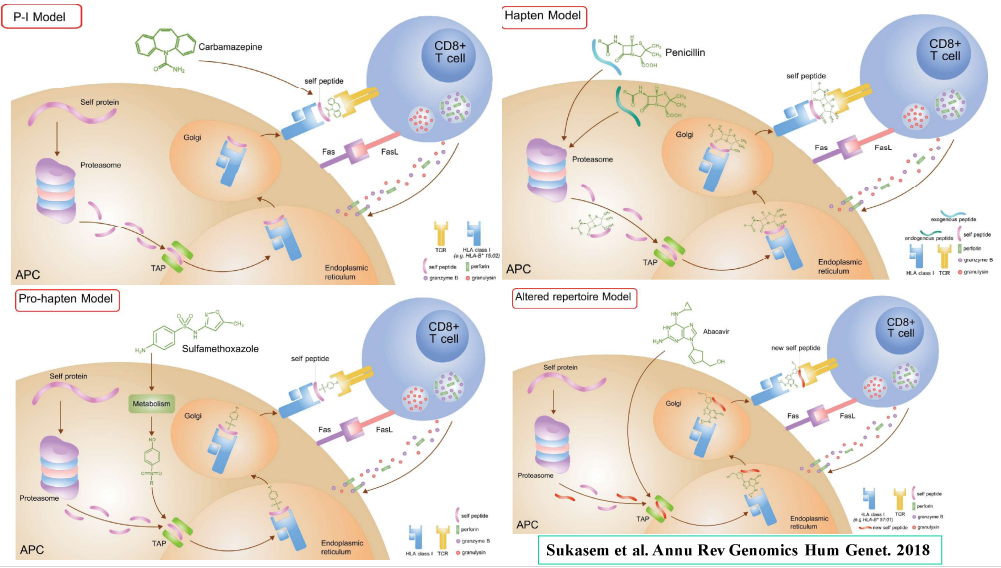
Human leukocyte antigen (HLA)



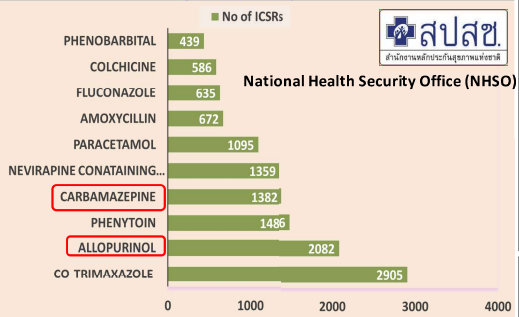
- Located on the short arm of chromosome 6
- HLA is the name of the major histocompatibility complex (MHC) in humans.
- HLA is a class of surface membrane protein
- “Presenting” possible antigen to T and B cells



Jaruthansophon K, Tippmanee V, Sangiamehoey A, Sukasem C, Limprasert P. Sci Rep. 2017



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



Dr. Wimon Suwankesawong, HPVC, FDA

Thai population (n=986)

- HLA-B* 15:02 (Carbamazepine)= 15.92%
 - HLA-B* 58:01 (Allopurinol) = 16.43%
- Puangpetch and Sukasem et al. Frontier genetics, 2015

Thai Pharmacovigilance

Carbamazepine: HLA-B* 15:02

http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2007/018608s09s020712a029_021710_ClinRev.pdf

2010

Molecular Weight: 236.26858

WHO: Thailand, 1st ranking of CBZ-induced SJS/TEN report Farkas R. Adverse events of carbamazepine. Clinical review (2009).

Allopurinol: HLA-B* 58:01

2009

Stevens-Johnson Syndrome Toxic epidermal necrolysis (TEN)

Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel

J Am Acad Dermatol 2008;58:25-32

Pharmacogenetics for Carbamazepine (HLA B*15:02)

- A case-control study reported a strong association between HLA-B*1502 and SJS/TEN and suggested a 100% negative predictive (Han Chinese)
- 44 cases (SJS/TEN):101 controls
- 100% HLA-B*15:02 in case group.
- 2.97% HLA-B*15:02 in control group.

CBZ-induced SJS/TEN was strongly associated with HLA-B*15:02 (OR=2504)

Chung WH, et al. Nature. 2004

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

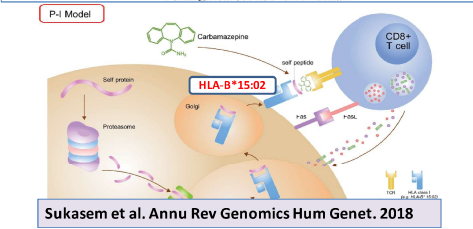
*Wichitra Tassaneeyakul, †Somsak Tiamkao, *Thawinee Jantararungtong, †Pei Chen, †Shu-Yi Lin, †Wei-Hsuan Chen, †Pariya Konyoung, †Usanee Khunarkornsi, †Narong Auvichayapat, **Kasemsin Pavalul, ††Kongkiat Kulnankorn, †Charoen Choonhakarn, ††Siranun Phonhiamhan, ††Nanfon Piyatrakul, ††Thiti Aungaree, ***Sunanee Pongpakdee, and †††Prapahn Yodnopaglaw

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

HLA-B allele ^a	Number of patients (%)		OR	95% CI	p-value
	CBZ-induced SJS/TEN (n = 42)	CBZ-tolerant control (n = 47)			
1502	37 (88.10)	5 (11.90)	54.76	14.62-205.13	2.89 × 10⁻¹¹
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

•The risk of CBZ-induced SJS/TEN was higher in the patients with B-15:02 allele with OR of 54.76 [95% CI 14.62-205.13] *Epilepsia*, 51(5):926-930, 2010

HLA-B* 15:02 for screening CBZ-induced SCARs



โครงการนำร่อง “การป้องกันผื่นแพ้รุนแรงชนิด Steven-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) จากยา Carbamazepine/Oxcarbazepine ด้วยการประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมชนิด HLA-B*15:02”

ตุลาคม 2556 ถึงมีนาคม 2558

โครงการนำร่อง “การป้องกันผื่นแพ้รุนแรงชนิด SJS/TEN จากยา Carbamazepine/Oxcarbazepine ด้วยการประเมินความเสี่ยงทางพันธุกรรมชนิด HLA-B*15:02”

สปสข. สำนักงานสนับสนุนการวิจัยแห่งชาติ

ผู้ดูแลระบบ : Password : Login

ข้อมูลสำหรับรับการตรวจ(รวมชื่อ และ ภาควิชา)

ข้อมูลสำหรับรับการตรวจ(เฉพาะ)

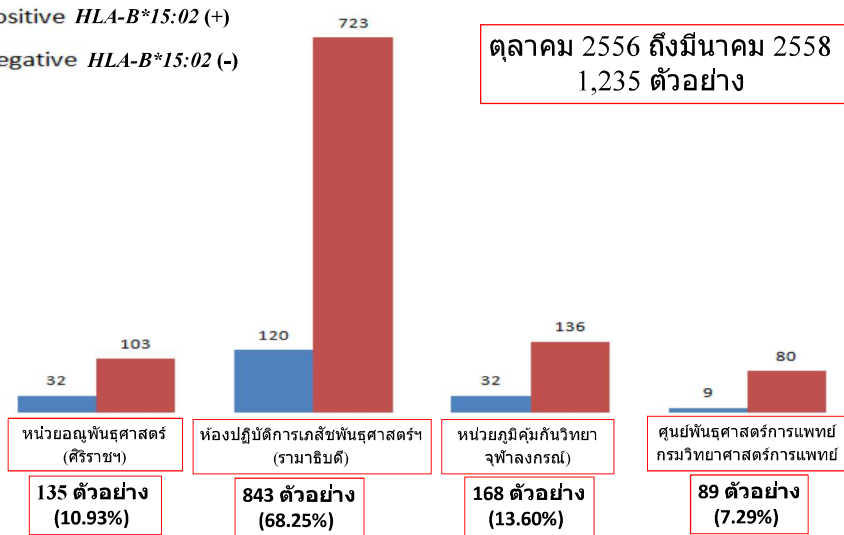
ข้อมูลสำหรับรับการตรวจ(ศิริราช)

แบบส่งตัวอย่างตรวจ

คู่มือการลงข้อมูลสำหรับโรงพยาบาล

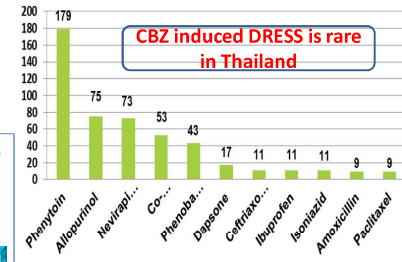
รายชื่อห้องปฏิบัติการตรวจและอยู่ประสานงาน

■ Positive *HLA-B*15:02* (+)
 ■ Negative *HLA-B*15:02* (-)



CASE 1: CBZ-induced DRESS (test prior)
 A female got CBZ after **negative *HLA-B* 15:02* screening >>> DRESS**

CBZ-SCAR: *HLA-B* 15:02* Phenotype specificity



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

***HLA-B*15:02* and SJS/TEN; OR=70.91**
 95% CI 19.67–255.65, p = 4.46 × 10⁻¹³

No association of *HLA-B*1502* 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 in Thai**

CASE 2: To confirm (test after)
 a female with CBZ-induced DRESS
 Test to confirm diagnosis
 Negative *HLA-B*15:02* (*HLA-B* 27:06/58:01*)

CBZ-SCAR: *HLA-B* 15:02* Phenotype specificity

- HLA-B* 15:02* >>> CBZ-SJS/TEN
- No DRESS or MPE

PHARMACOGENOMICS TESTING (*HLA-B*15:02* for Carbamazepine)

<i>HLA-B</i> gene :	<i>HLA-B*40:02/44:03</i>
Genotype :	Negative <i>HLA-B*15:02</i>
Predicted Phenotype :	ไม่ตรงกับตัวบ่งชี้ต่อการแพ้ Carbamazepine ตามฐานข้อมูลในปัจจุบัน
Suggestion :	<ol style="list-style-type: none"> สามารถใช้อา Carbamazepine ได้ โดยมีความเสี่ยงในการเกิดอาการแพ้ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SJS, TEN) น้อยกว่าผู้ที่Screeningตัวบ่งชี้ การตรวจเอกลักษณ์พันธุศาสตร์นี้ สามารถทำนายความเสี่ยงในการเกิด SJS, TEN ได้ แต่ไม่สามารถทำนายความเสี่ยงในการเกิดอาการแพ้ทางผิวหนังชนิดอื่น ๆ ได้ เช่น DRESS, AGEF, MPE แต่อย่างไรก็ตาม การแพ้ในลักษณะดังกล่าวมักเป็นการเกิดได้น้อยมากในประเทศไทย

Clinical implementation:

- Clinical interpretation >>> do not over clinical interpretation

Name: Patient 2
 Pharmacogenetics test: *HLA-B*15:02*
 Pharmacogenetics result: Negative *HLA-B*15:02*
 Pharmacogenetics interpretation: Low risk for Carbamazepine/Oxcarbazepine-induced SJS/TEN

CASE 3: 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
 Kanool 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



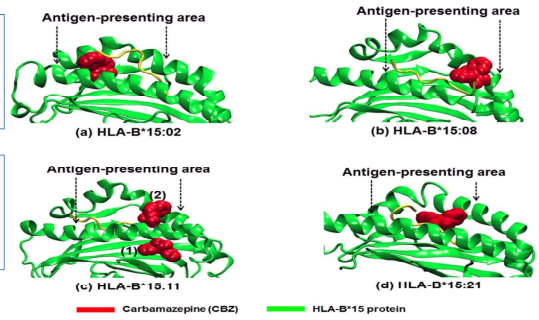
HLA-B*15:21; OR=9.54 in Thai
 95% CI 1.61–56.57, p = 0.013
 (N=case 2/16, HLA-B*15:02=12)
 (Sukasem C, et al. J Immunol Res. 2018)

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

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

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



CASE 4 : a boy with positive HLA-B*15:02 with OXC>>>>SJS

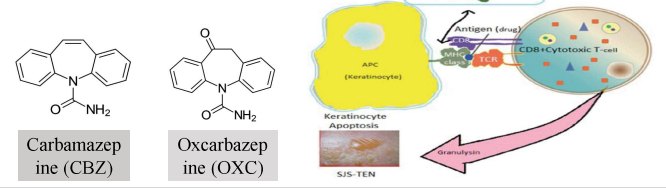
HLA-B*15:02 and OXC-SJS/TEN (OR=27.9)
 Less severity than CBZ (NEUROLOGY, 2016)

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

Risk and association of *HLA* with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians

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

ABSTRACT
Objective: To investigate the risk and genetic association of oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions (OXC-cADRs), including Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), in Asian populations (Chinese and Thai).
Methods: We prospectively enrolled patients with OXC-cADRs in Taiwan and Thailand from 2006 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.



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

CASE 5 : Requested HLA-B* 15:02 for a Japanese patient: False negative

PGx-HLA-B* 15:02
 ↓
 PGx-HLA-A* 31:01



แบบฟอร์มการส่งตรวจพันธุศาสตร์
PHARMACOGENOMICS TEST REQUEST FORM

Ethnic identification

ข้อมูลผู้ป่วย (Patient details): [www.pppm.com](#)

ชื่อ-นาม (Name-Surname): _____ อายุ (Age): _____ ปี (Yrs.) วัน/เดือน/ปี (Date of Birth): _____
 เพศ (Gender): ชาย (Male) หญิง (Female)
 เลขที่บัตร (Hospital no.): _____
 เชื้อชาติ (Ethnicity): _____ น้ำหนัก (Weight/kg): _____ ส่วนสูง (Height/cm): _____
 หน่วยงานที่ส่งตรวจ (Hospital): _____ วันที่ส่งตรวจ (Ordered date): _____
 ประเภทที่ส่งตรวจ: EDTA Blood 3-6 ml แพทย์ผู้ส่งตรวจ (Physician): _____
 Plasma เบอร์โทรศัพท์ (Tel/Fax/Email): _____
 รายการยาที่ส่งตรวจ (List medication): _____
 เหตุผลที่ส่งตรวจ (Reason for test): สงสัยว่าเกิดอาการแพ้ยา (Suspected Adverse Drug Reaction)
 เพื่อวางแผนการรักษา (Planned or New Treatment)
 เพื่อปรับขนาดยา (Dose adjustment)
 อื่นๆ (Others) _____
 ยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ขณะนี้ (Current medications): _____

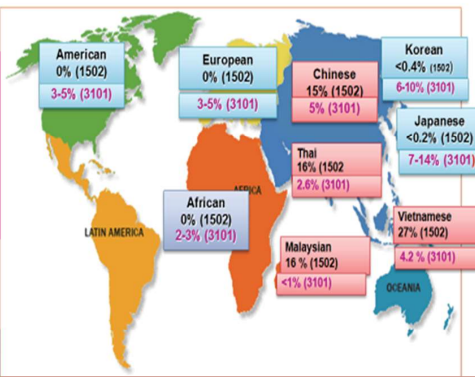
CBZ-PGX: Ethnic specificity

Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in **Japanese** population. (Ozeki T, Hum Mol Genet. 2011)

HLA-A*3101 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

CASE 6 : a female dead from CBZ-induced TEN



Toxic epidermal necrolysis (TEN)

PPM **ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์และเวชศาสตร์แม่นยำ**
Pharmacogenetics and Precision Medicine Laboratory

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

- Health professional awareness
- Counseling system
- Electronic Health Record (EHR)

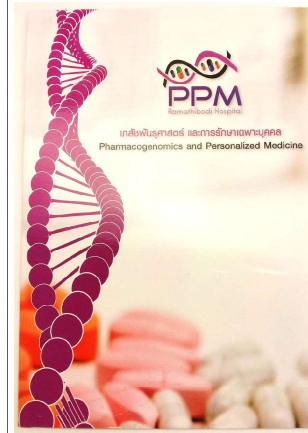
Clinical implementation:

Clinician/Pharmacist/Nurse/Patients

- Stakeholders, role and workflow
- PGx card and personalized report



Pharmacogenomics and Personalized Medicine report



ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์และเวชศาสตร์แม่นยำ
Laboratory for Pharmacogenomics and Personalized Medicine

ชื่อผู้ป่วย: _____ อายุ: _____ ปี เพศ: _____
 หน่วยงานที่ส่งตรวจ: _____
 ส่งตรวจโดย: _____ วันที่ส่งตรวจ: _____
 วัตถุประสงค์: _____
 หมายเหตุ: _____

PHARMACOGENOMICS AND PERSONALIZED MEDICINE REPORT

PHARMACOGENOMICS FOR CARBAMAZEPINE

HLA-B for CBZ: HLA-B*07:502
 Genotype: HLA-B*07:502
 Predicted Phenotype: ความเป็นไปได้ในการเกิดพิษ Carbamazepine อาจพบสูงถึงร้อยละ 50
 Interpretation: ไม่แนะนำให้ใช้ Carbamazepine ควรใช้ยารักษาโรคอื่น Carbamazepine ไม่พึงประสงค์

PHARMACOGENOMICS INTERPRETATION (ข้อควรระวัง)

1. ผู้ป่วยมีผลตรวจพบ HLA-B*07:502 ซึ่งเป็นยีนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดพิษ Carbamazepine (CBZ) และ Ox-carbazepine (OCB) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา CBZ หรือ OCB มาก่อน
 2. ควรใช้ยาอื่นทดแทน CBZ หรือ OCB หากเป็นไปได้ และควรใช้ยา CBZ หรือ OCB อย่างระมัดระวังเป็นพิเศษ หากจำเป็นต้องใช้
 3. ควรแจ้งให้แพทย์และผู้เกี่ยวข้องทราบถึงผลตรวจพบ HLA-B*07:502 นี้

หมายเหตุ: PPM ให้ความสำคัญสูงสุดในการให้บริการปรึกษาและให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยและผู้เกี่ยวข้อง

PPM ปรึกษาหารือ: 02-616-1000 / 02-616-1001 / 02-616-1002 / 02-616-1003 / 02-616-1004 / 02-616-1005 / 02-616-1006 / 02-616-1007 / 02-616-1008 / 02-616-1009 / 02-616-1010

Personalized Medicine report

At least 3 copies for

- Patient
- Clinician
- Pharmacist

PPM **ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์และเวชศาสตร์แม่นยำ**
Pharmacogenetics and Precision Medicine Laboratory

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

PGx ID Card

Key messages: The Challenges of Success for Health

“Not just only the genetic screening but also the others”

- 1. PGx infrastructures and facilities**
:Laboratory and equipment
- 2. Pharmacovigilance system**
- 3. Evidence-based PGx testing** :PGx researches
- 4. Pharmacogenetics tools**
:Interpretation algorithm, Precision medicine report and Pharmacogenetics cards
- 5. Health Professionals**
:Educational training and raising awareness
- 6. Electronic health record (EHR)**
- 7. PGx workflow for clinical service and counseling system**

Editorial
 For reprint orders, please contact: reprint@humgenetics.com

Pharmacogenomics

A success story in pharmacogenomics: genetic ID card for SJS/TEN

“The best solution for resource-rich countries would be to phase out these culprit drugs.”

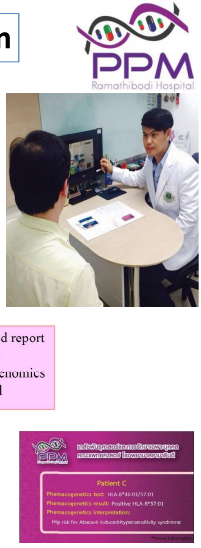
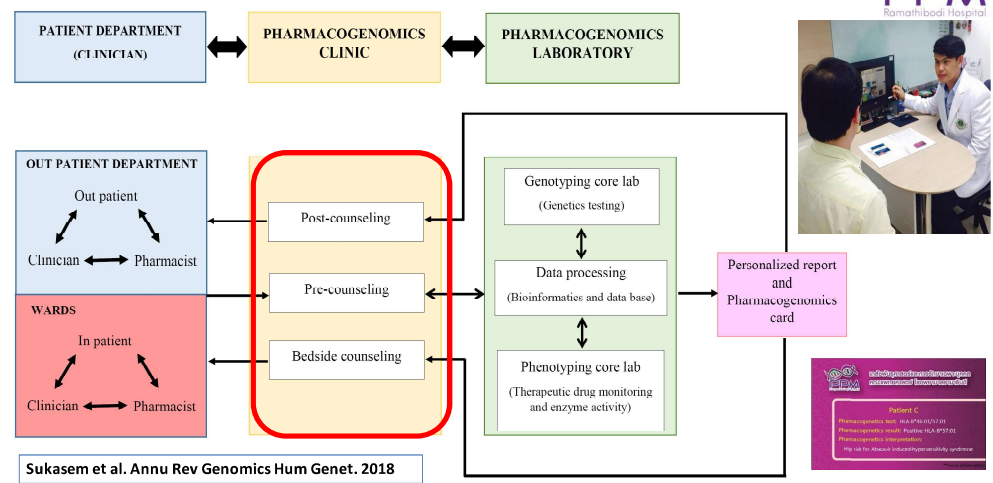
First draft submitted: 14 December 2015; Accepted for publication: 14 December 2015; Published online: 30 March 2016

Keywords: clinical implementation • counseling • PGx Card • pharmacogenomics • SJS/TEN

Severe skin reaction (SSR) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe mucocutaneous reactions commonly triggered by medicines, characterized by extensive acute and detachment of the epidermis. Though, the genetically mediated SJS/TEN are rare and only induced by certain drugs, and only in people with specific risk alleles of human genes. However, the damage is so extensive that patients typically end up in burn care facilities, in increasing pain, unable to eat, urinate or open their eyes. Skin slough peeling off is shown from large areas of the body. SJS is a minor form of toxic epidermal necrolysis, with 10% body surface area (BSA) detachment. Overlapping SJS/TEN: detachment of 10–30% of the BSA. TEN: detachment of >30% of the BSA. It is a simple, cost-effective, and although it is

Chotaphat Sukasem
 Director of Pharmacogenomics & Precision Medicine, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Ramathubodi Hospital, Mahachulalongkornrajavidyalaya University, Bangkok, Thailand and Laboratory for Pharmacogenomics, Genomic Precision Medicine Medical Center (GPM-MC), Faculty of Medicine, Ramathubodi Hospital, Bangkok, Thailand
 Wisorn Charattatita
 In-charge pharmacist

PPM workflow for clinical service and counseling system



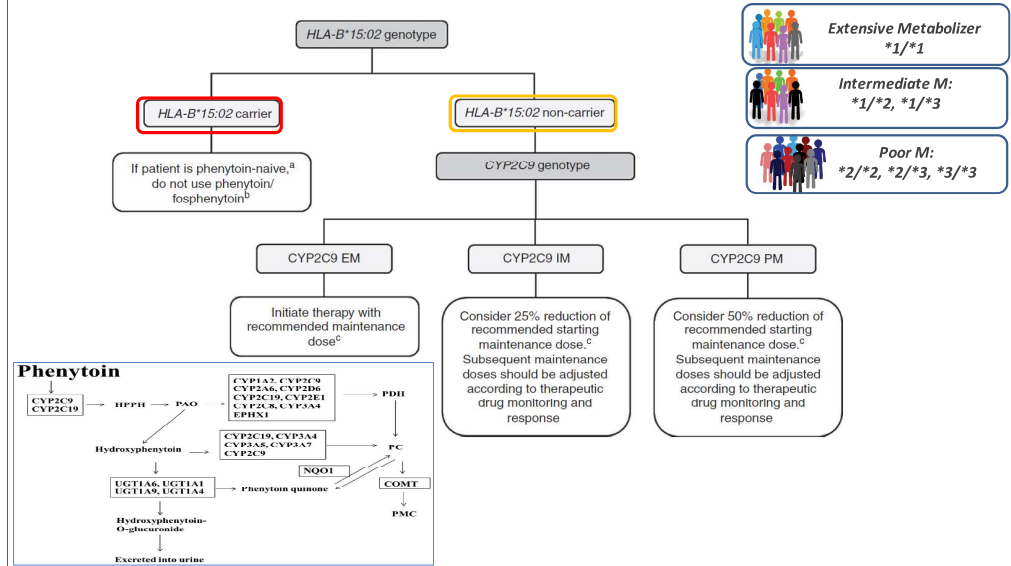
What you have to know for PGx-CBZ?

- HLA-B*15:02** is strongly associated with CBZ-induced SJS/TEN
- Phenotype specificity:** HLA-B* 15:02>>>CBZ-SJS/TEN
- Share risk marker** for aromatic group: CBZ>>>OXC
- Ethnic specificity**
 HLA-B*15:02>>>Han Chinese, Thai, Indian, Malaysian, Singaporean, SEA
 HLA-A* 31:01>>> Caucasian, European, Japanese and Korean
- Family of risk genes** (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 Chantaratita^{8,9}, Barry Goldspiel¹⁰, Yuan-Tsong Chen^{11,12}, Bruce C. Carleton¹³, Alfred L. George Jr.¹⁴, Taisei Mushiroda¹⁵, Teri Klein¹, Roscann S. Gammal^{16,17} and Munir Pirmohamed¹⁸



Case study

- Female, 69 years (Seizure, HAP)
- PHY SR 100 mg 3 cap., HS. (29/9)
- 51.8 ug/ml, PHY- overdose (5/10)
- PHY-induced DRESS (28 days)
- PHY-induced hepatotoxicity
- PHY-induced encephalopathy



HLA-B* 15:02 negative

ภก. ฐานันท์ นาคดุจ (สถาบันประสาทวิทยา)

PPM สถาบันพัฒนาการเสริมสุขภาพคนพิการเพื่อคุณภาพชีวิต

Unknown A

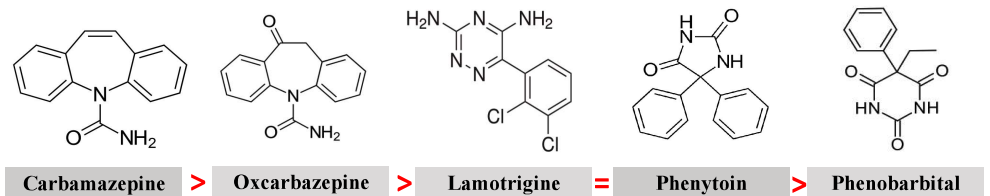
ผลการตรวจ: HLA-B Gene : HLA-B*15:01/35:03
 CYP450 Gene : CYP2C9 *3/*3

วันที่ตรวจ: 18 ตุลาคม 2560

การแปลผลทางเภสัชพันธุศาสตร์:
 ไม่ตรงกับตัวบ่งชี้ของการแพ้ Phenytoin ตามฐานข้อมูลในปัจจุบัน
 CYP2C9 มีอัตราทางยีนสลายยาต่ำ (Poor Metabolizer, PM)

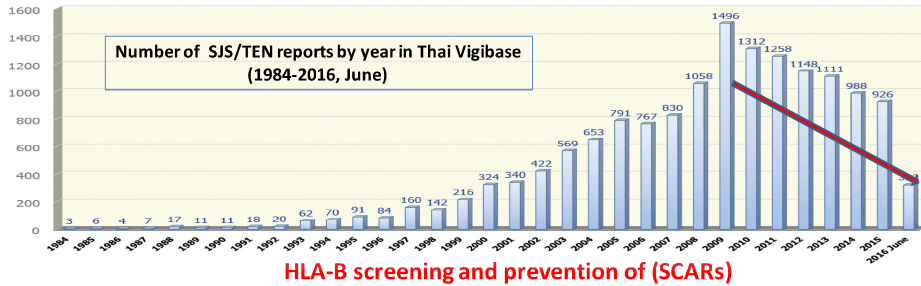
CADR: ADR-B
X Idiosyncratic
X Unpredictable
X Dose independent

HLA-B*15:02 positive and risk of AED-induced SCARs



Key messages: **Opportunities for Health**

“PGx: The low hanging fruits, it is the innovative tools to maximize the efficacy and to decrease or eradicate the adverse drug reactions”



Health Professionals :Educational training and raising awareness

Building a strong interdisciplinary team



PGx-training center (MS., Ph.D.)

- 13 Ph.D. candidate
- 4 MS. Candidate



Grants and Funding





RGJ PhD.
โรจการณศิริวิทยุวรรณกรคุณุรวิเศษ



You are cordially invited to the PPM 7th Year Anniversary Celebration

“The PPM: Clinical Pharmacogenomics meeting”

Friday August 3rd, 2018

Auditorium Hall (Mini-theater), 5th Floor, Somdech Phra Debaratana Medical Center, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok



More information, please request



➤ **Chonlaphat Sukasem**

- 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