

Pharmacogenetics: Fitting the Drug to the Patient

*Aly A. Misha'l*¹*

(J Med J 2010; Vol. 44 (1): 105- 109)

For many years, physicians have noticed variable effectiveness of drugs when prescribed to different patients. Side effects of the same drugs have been also noticed to vary among patients.

The prevailing concept that taking drugs is invariably beneficial and safe, is being challenged by the experience from various parts of the world pointing to limited efficacy, and even hazardous effects, of many drugs, when used in different individuals and from different ethnicities. Not all individuals benefit from treatment. Some patients may not benefit at all from existing drugs, and others may suffer serious adverse reactions.

In the early 1950s, it was noted that 10% of black Americans suffered from significant hemolytic anemia from using the anti-malarial drug primaquine, while this complication was very rare among whites.

It was also noticed that black hypertensive subjects respond better to diuretics and calcium channel blockers, compared to Angiotension Converting Enzyme Inhibitors (ACEI).

Historically, drugs, have been produced in a “one-size-fits-all” fashion, in the hope that all patients respond in a similar manner.

Since the 1950s, scientists discovered inherited enzymatic deficiencies that can lead to unexpected, and even harmful effects from drugs. Individual variation in response to drugs has been encountered frequently, and was considered a substantial clinical problem. This problem ranged from response failure, drug-drug interaction, or

adverse drug reactions. Millions of patients across the world die or suffer from significant reactions each year due to prescribed medications.

The Role of Pharmacogenetics

The aim is to prescribe the right drug to the right person from the very beginning. The alternative to that is the guesswork in prescribing medications.

In the current practice, physicians prescribe certain drugs in the recommended doses, and if the drug does not work, the physician usually tries another alternative drug. In this process, time and money are lost, together with hospital admissions and extended patients suffering, from prolonged disease or possible drug reactions that may proceed to disability or fatal outcomes.

For example, ACE inhibitors are used by more than 40 million people worldwide, for hypertension and other cardiovascular conditions. This group of drugs has the potential to the side effect of angio-edema in at least 0.1-0.2% of users. Black people suffer a threefold risk of this side effect, with reported fatalities. If pharmacogenetics can offer testing to avoid monitoring of all patients for this possible serious side effect, we will achieve saving human agony together with economic savings. Patients at increased risk for angio-edema could be switched, or started in the first place, on other safe alternatives.

It is noteworthy that we currently have some estimates of the magnetite of adverse drug reactions, but when it comes to drug limited

1- Chief of Medical Staff, Islamic Hospital, Amman, Jordan.

**Correspondence should be addressed to:*

Aly A. Misha'l, MD, FACP

Islamic Hospital, Amman, Jordan

E- mail: info@islamic-hospital.org.

effectiveness, or failure of existing therapies, we have very few studies. For example, how many years and how many patients does one need to treat with statins to avoid one death from cardiovascular disease? If we could predict, with high probability, in which individuals statins do, or do not work, we could save precious time, effort and money, and avoid giving unjustified hopes to patients, by using pharmacogenetics, to be more specific in our statins prescriptions.

For more elustration, let us take examples of other commonly used drugs.

- Variations in response to psychotropic durgs are well known. Genetic variations of adrenergic, dopamine and serotonin receptors, as well as serotonin transporters and histamine, have been linked to variable response in schizophrenia and depression. This variability has been ascribed to genetic polymorphism in regulation of receptors and transporters. Genetic analysis has generated enormous information about human polymorphism. Over 4 million single nucleotide polymorphism were discovered and are available in public databases. The great challenge is to determine the function of each polymorphic gene or its product, and whether this product has pharmacologic or toxicologic effects. Using pharmacogenetic testing to predict response, lack of response, or side effects, is a sound therapeutic approach.
- Beta-adrenergic response in asthmatics is another example. Current research in asthma pharmacogenetics has highlighted associations between single nucleotide polymorphism in the beta-adrenergic receptor and modified response to inhaled beta-agonist treatments, such as albuterol. Clinical use of genotyping at an individual level is considered very helpful to avoid side effects, and generate effectiveness.
- There is an increasing knowledge of gene expression which was initiated in the field of genetics by using the techniques of microarray analysis to determine the amount of RNA, or of the protein produced by the gene, to measure gene efficiency, as in the example of the drug rifampicin.

- Pharmacogenetics is beginning to have a role in prescription of the reverse transcriptase inhibitor (abacavir) to HIV infection. Patients with the allele HLA-B*5701 were found to be at greater risk of a hyper-sensitivity reaction to this drug. When HLA typing of patients was undertaken, the frequency of hypersensitivity dropped down from 5% to less than 1%.
- Warfarin has two genetic variants in cytochrome P450 (the enzyme that metabolizes Warfarin) and vitamin K epoxide reduction (the target for the drug). Considering these two markers provides a good degree of precision in dose requirement. This could provide explanation why some patients respond more than others.

The Way Forward

The following developments are predicated from advances in utilization of pharmacogenetics in clinical practice:

1. Gradual elimination of the guesswork of trial-and error “and one-size-fits-all” prescribing. More progress towards patient-tailored, individualized drug treatments.
2. Establishment and recording of individual patient genotypes, i.e personal pharmacogenetic expression profiles. This should be part of medical records.
3. Drugs that are subject to substantial polymorphic metabolism will be prescribed according to pharmacogenetic studies.
4. Changes of labeling and prescribing advice will relate dose to genotype, and should highlight the possibility of drug interactions, when other drugs are prescribed concomitantly.
5. Implementation of pharmacogenetic testing will substantially reduce the need for hospitalizations caused by adverse drug reactions.
6. Improving healing opportunities, by identifying patients who respond, and avoiding use in those who do not respond or those who are at risk of serious adverse reactions.

Expected Difficulties

1. Many people may not accept genetic profiling.
2. Distinguishing environmental factors from genetic factors may be difficult.
3. Drug manufacturers may be reluctant to fund research in genetic profiling, and tend to invest in new drugs.
4. Pharmacogenetic targeting may pose ethical problems, which need to be identified and opened for debate.

Suggested Readings

1. WHO Drug Information 2003; 17 (2): 84.
2. Mayor S. Pharmacogenetics. BMJ 2007; 334.
3. Valentine KA and Hull RD. Therapeutic use of Warfarin. Uptodate Oct. 2009. www.uptodate.com.

آفاق طبية

الأدوية والجينات: وصف الأدوية حسب التركيب الجيني للمرضى

علي مشعل

رئيس الأطباء، المستشفى الإسلامي، عمان، الأردن.

واجه الأطباء لسنوات طويلة اختلافات كبيرة في تأثيرات العقاقير التي يصفونها لعلاج مرضاهم. فهناك مرضى يتجاوبون مع عقار معين، وآخرون يكون تجاوبهم محدوداً أو معدوماً لنفس العقار، وآخرون يعانون من مضاعفات استعمال الدواء أو من تداخلاته الضارة مع أدوية أخرى قد يكونون يتناولونها لأمراض أخرى. وقد تبين هذا الاختلاف في التجاوب بين المرضى كأفراد، وبين المرضى من إثنيات مختلفة. وفي أوائل الخمسينيات من القرن الماضي، لاحظ الأطباء أن 10% من المرضى الأمريكيين السود قد عانوا من مشكلة تكسر كريات الدم لدى استعمالهم العقار (بريماكوين) لعلاج الملاريا، بينما كانت معاناة المرضى البيض محدودة للغاية. كما لاحظ الأطباء أن المرضى الأمريكيين السود الذين يعانون من ارتفاع الضغط الشرياني يستجيبون لعقارات خافضة للضغط مثل مدرّات البول والعقارات الحاصرة لمسار الكالسيوم (Calcium Channel Blockers)، إذا ما قورنت بالعقارات الحاصرة لأنزيم المحول للأنجيوتنسين (Angiotensin converting enzyme inhibitors: ACEI). وقد درج الأطباء على وصف العقاقير بطريقة (عيار واحد يناسب الجميع) آمليين أن يتجاوب جميع المرضى مع ذات العقار بذات الكيفية. ومنذ أوائل الخمسينيات من القرن الماضي تم اكتشاف أوجه قصور متوارثة في عمل الإنزيمات مما قد يؤدي إلى اختلاف في الاستجابة للعقاقير. وقد تراوحت هذه الاختلافات بين عدم الاستجابة للدواء، أو استجابة جزئية، أو حدوث مضاعفات غير متوقعة أو تداخلات مع أدوية أخرى.

فحص دور التنوع الجيني واستعمال الأدوية:

يهدف هذا المنحى الطبي الجديد نسبياً إلى تقرير وصف العقار المناسب، بالجرعة المناسبة للشخص المناسب ومن أول مرة! لأن البديل لذلك هو ما نراه حالياً من وصف للأدوية يغلب عليه طابع التخمين. فقد درج الأطباء على وصف دواء معين بالجرعة المتفق عليها، وفي حال عدم استجابة الحالة المرضية، أو في حال حدوث مضاعفات أو حساسية غير متوقعة، فإن الطبيب يقوم بوصف دواء بديل. وبذلك يتكبد المريض خسارة في الوقت والمال، وقد يعاني من آلام ومشاكل قد تكون خطيرة أو مميتة، وقد تؤدي إلى إدخلات إلى المستشفيات.

ومن الأمثلة ذات الدلالة أن العقارات القاصرة للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs)، التي يستعملها أكثر من 40 مليون إنسان لعلاج ارتفاع التوتر الشرياني وأمراض القلب، يمكن أن تحدث مضاعفة قد تكون مميتة، وهي الوذمة الوعائية (Angio-edema) التي تحدث في حوالي (0,1-0,2%) من المرضى، وتزداد إلى ثلاثة أضعاف لدى المرضى السود. وباستعمال هذه التقنية الجينية التشخيصية يمكن التعرف على المرضى المرشحين للإصابة بهذه المضاعفة، وتحويلهم إلى بدائل علاجية أخرى، أو عدم وصف هذه العقارات لهم من البداية، وبذلك يمكن توفير نفقات مراقبة المرضى والتعامل مع المصابين منهم.

ومما يلفت الانتباه في ممارساتنا الطبية الحالية أن لدينا تقديرات معقولة لحجم التفاعلات الناتجة عن الأدوية، ولكن الدراسات محدودة في مجال التعرف على فشل عقار معين في إحداث المفعول المتوقع، أو في قلة فعاليته. وكمثال على ذلك: تعامل الأطباء مع العقارات الخافضة للكوليسترول (ستاتين)، إذ يبرز التساؤل: ما هو عدد المرضى الذين يتلقون هذه العقارات، وما هو عدد السنوات اللازمة للعلاج، حتى يمكن تجنب وفاة واحدة بسبب اعتلال شرايين القلب؟، وإذا أمكننا هذه التقنية الجديدة من التعرف على الأشخاص الذي يستجيبون لهذه العقارات، وتمييزهم عن الذين لا يستجيبون لها، فإننا يمكن أن نوفر الكثير من الوقت والمال والمعاناة، ومن إعطاء بعض المرضى آمالاً لا أساس لها للاستفادة من الدواء.

وللمزيد من الإيضاح، نسوق الأمثلة التالية لعدد من العقارات ذات الاستعمالات الشائعة:

- العقارات التي تستعمل للأمراض النفسية، مثل الفصام والاكتئاب. فقد وجد الباحثون أن الاختلافات الجينية في المستقبلات والناقلات للسيروتونين والدوبامين، وذوات الفعل الأدرينالي (Adrenergic) وكذلك للهيستامين، قد أدت إلى تباين كبير في فاعلية الأدوية المستخدمة لهذه الأمراض.
- وقد أظهرت التحليلات الجينية تباينات هامة في التنوع الجيني (Nucleotide Polymorphism)، تزيد عن أربعة ملايين، تم توثيقها وتسجيلها. والتحدي الذي يواجهه الباحثون حالياً هو تقرير طبيعة عمل كل من هذه الأشكال الجينية، وتقرير فاعليتها العلاجية أو السمية، وبذلك يمكن توقع حسن أو سوء فاعلية العقاقير.
- ويمكن تطبيق ذات التقنية في التعامل مع العقاقير المستعملة في مرض الربو القصبي من نوع الأدوية المحصرة للبيتا (Beta adrenergic blockers)، وذلك لتحديد المرضى الذين يستجيبون لها.
- كما أظهرت دراسات التنوع الجيني معلومات هامة عن المرضى الذين يستجيبون أو لا يستجيبون لعقار ريفامبيسين (Rifampicin) المستعمل في علاج مرض السل.
- وفي مجال علاجات مرض نقص المناعة المكتسب (الإيدز)، أظهرت الدراسات الجينية، والتقدم في تقنياتها الدقيقة، أن عقار أباكافير (Abacavir) يمكن أن يحدث أضراراً تحسسية خطيرة لدى بعض المرضى، وأن دراسات التنوع الجيني قد خفضت هذه المضاعفات من 5% إلى أقل من 1% من المرضى.
- وفي استعمالات عقار وارفارين (Warfarin) لمنع حالات التجلط الوعائي، أو الوقاية منها، ونظراً لكثرة حدوث المضاعفات والتداخلات الدوائية لدى استعماله، ولتنوع الاستجابة لمفعوله زيادة أو نقصاناً، فقد أظهرت دراسات التنوع الجيني المتعلقة بالإنزيم سايتوكروم بي 450 (Cytochrome P450) أن العديد من هذه المضاعفات يمكن منها أو التقليل منها إلى حدود كبيرة، وهو مطبق حالياً في العديد من المراكز الطبية.

المستقبل:

بعد استعراض نتائج الدراسات، يمكن أن نتوقع التطورات والتطبيقات التالية:

1. الاختفاء التدريجي لمنهج التخمين في وصف الأدوية وتقدير جرعاتها، وبذلك نتجنب المنطق المنقوص القائم على التجربة والخطأ، كما نتجنب النظرة التقليدية بأن نوعية وجرعة الدواء النافعة لشخص واحد تنفع الجميع، والاستعاضة عنها بتصميم الدواء المناسب للشخص المناسب.
2. تأسيس وتوثيق السجلات الجينية لجميع المرضى ليكون ذلك جزءاً من السجل الطبي لكل منهم.
3. الأدوية التي تتميز بوضوح التنوع الجيني لدى المرضى الذين يستعملونها يجب أن تستعمل بعد الدراسات الجينية المناسبة لها.
4. وينعكس ذلك على طريقة كتابة الوصفات الطبية وصياغة التعليمات والإرشادات الخاصة بها.
5. يتوقع أن تنخفض المعاناة من الأضرار والمضاعفات الجانبية وكذلك الإدخالات إلى المستشفيات، بعد التوسع في الاعتماد على دراسات التنوع الجيني في استعمالات الأدوية.
6. تحسن فرص الشفاء، كمحصلة لتحديد المرضى الذين سيستجيبون، وأولئك الذين لا يستجيبون، أو الذين تزداد لديهم احتمالات المضاعفات والآثار الجانبية لاستعمال عقار معين.

الصعوبات المتوقعة:

1. كثير من الناس سيعارضون وضع خارطة جينية لهم.
2. سيكون من الصعب تمييز العوامل البيئية عن العوامل الجينية المؤثرة على استعمالات الأدوية.
3. يتوقع أن صانعي الأدوية سوف يترددون في الإنفاق على الدراسات الجينية المكلفة، ويتجهون إلى الإنفاق على اكتشاف وإنتاج أدوية جديدة أكثر ربحية.
4. يمكن أن تثور قضايا أخلاقية من تصنيف الناس اعتماداً على التنوع الجيني، ويستوجب ذلك توقع هذه المشكلات ودراستها والحوار حولها مع المجتمع المحلي ومع الجهات المعنية بأخلاقيات المهنة الطبية.

المراجع المقترحة: مع النسخة الإنجليزية من هذا العدد.