

**SIM 18.3.2021**

## **Schmerzen und Schmerzmanagement**

- Eine Sicht auf Genomics, Proteomics und Epigenomics



**Thomas D. Szucs**

**Universität Basel & Klinik Hirslanden**

1

## **Übersicht**

- Welche Rolle spielt die Genetik bei Schmerzen?
- Wie lässt sich die Schmerztherapie individualisieren?
- Wie sieht die Zukunft der aus?



2

2

## **Rot-haarige benötigen 20% mehr Anästhetika**

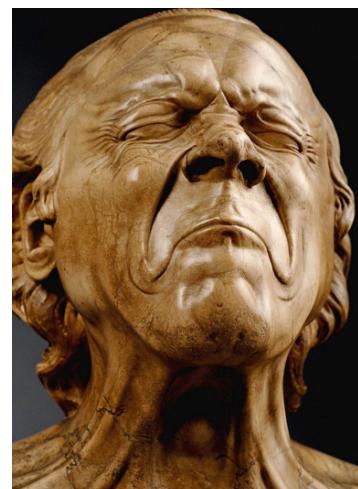


3

3

## **Hereditäre Insensitivität für Schmerzen**

- Hereditäre Schmerz-Insensitivität mit Anhydrose
- Familiäre Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom)
- Lesch-Nyhan-Syndrom
- Tourette Syndrom



4

4

## **Genetik und Schmerzen**

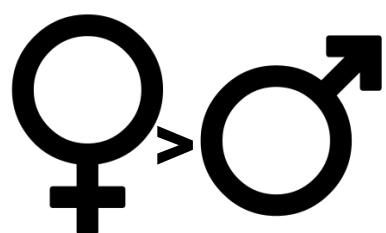


**Opioid Ansprechrate: 12- 60%**

5

5

## **Umweltfaktoren und Schmerzen**



6

6

## Psyche und Schmerzen



7

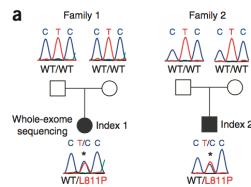
7

## A *de novo* gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception



- Mutation des Gens SCN11A führt zu einer Überfunktion eines Natriumkanals in der Hülle von Nervenzellen
- Dadurch wird die Nervenzelle überlastet, kann sich nicht mehr regenerieren und wird in ihrer Funktion gelähmt.

Pat 1: Kongenital



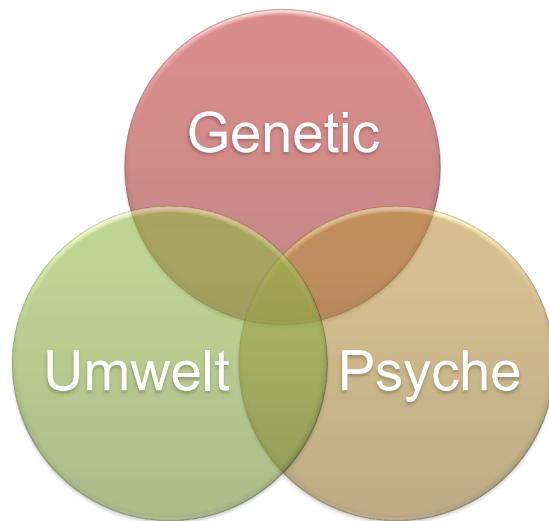
Pat 2: Erworben

Leipold E 2013

8

8

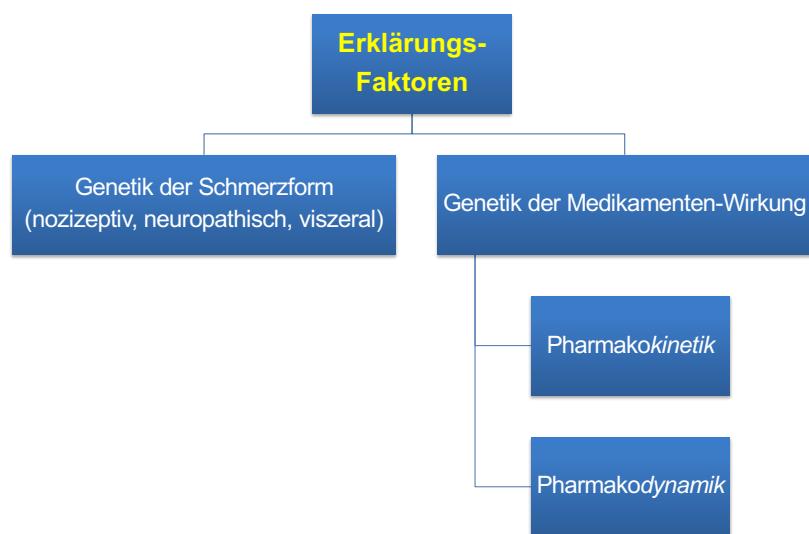
## Faktoren



9

9

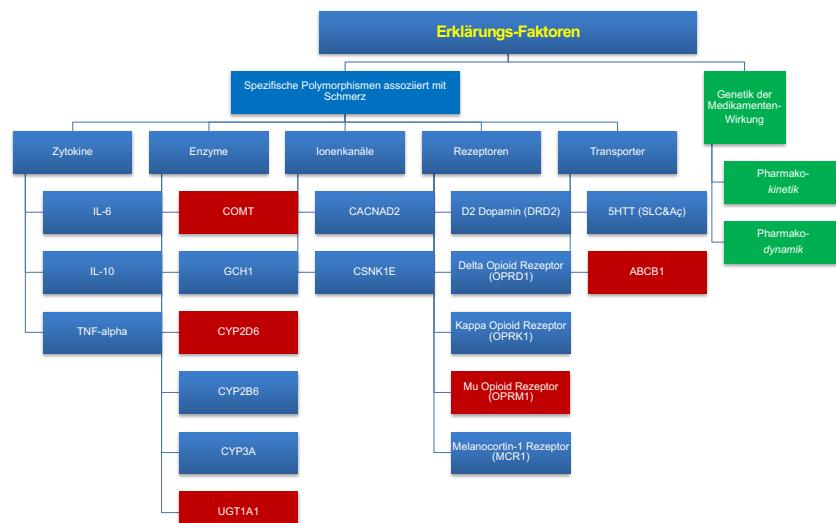
## Genetik der Analgesie



10

10

## Genetik der Analgesie



11

**Table 1. Pain-Relevant Genetic Markers Involved in the Interindividual Variability in Pain Sensitivity, Response to Analgesics and Susceptibility to Chronic Pain in Surgical Patients.**

Pain-relevant gene or enzyme	Pain sensitivity	Response to analgesics	Susceptibility to chronic pain
CYP450	Yes	Yes	Unknown
COMT	Yes	Yes	Unknown
MOR-1	Yes	Yes	Yes
GCH1	Yes	Yes	Yes
IL-1B	Yes	Yes	Yes
SCN9A	Yes	Yes	Unknown
CACNG2	Unknown	Unknown	Yes
TRPV1	Yes	Unknown	Unknown
TRPA1	Yes	Yes	Unknown

CYP450, cytochrome P450; COMT, catecholamine-O-methyltransferase; GCH1, GTP cyclohydrolase 1; IL-1B, interleukin 1B; TRPV1, transient receptor potential vanilloid-1; TRPA1, transient receptor potential ankyrin-1.

12

## Zwillingsstudien zeigen eine genetische Assoziation



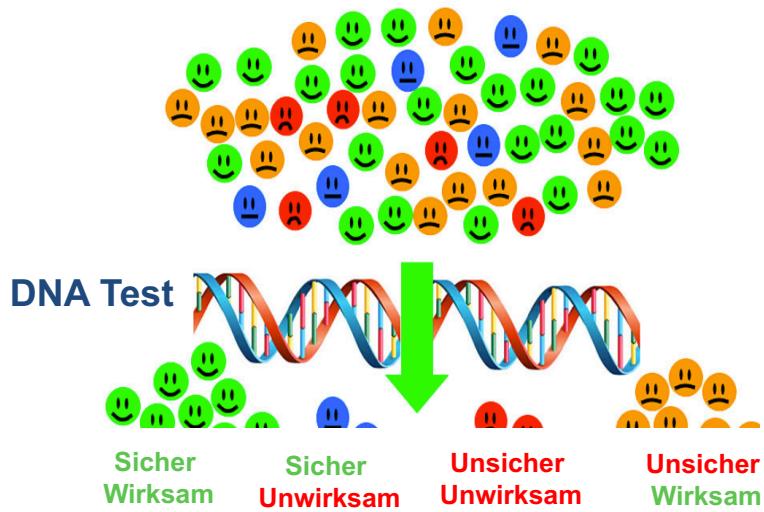
- Migräne: 39-58%
- Kreuzschmerzen: 21-67%
- Menstruationsschmerzen: 55%

Honkasalo 1995; Ziegler 1998; Svensson 2003; Bengtson 1991; Ferreira 2013; Livshits 2011; Treloar 1998

8

13

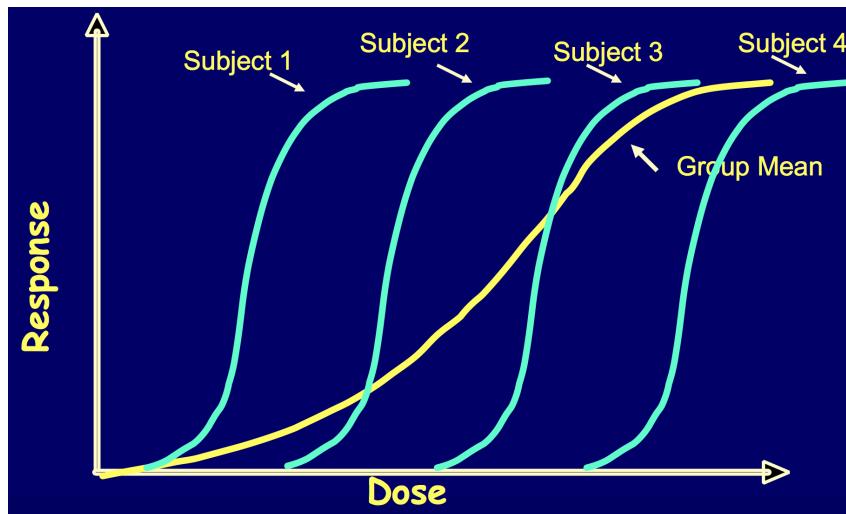
## Basis Konzept Pharmakogenetik



13

14

## Dosis ≠ Exposition



15

15

## Minimal effektive analgetische Konzentration



6.3 – 53.6 ng/ml

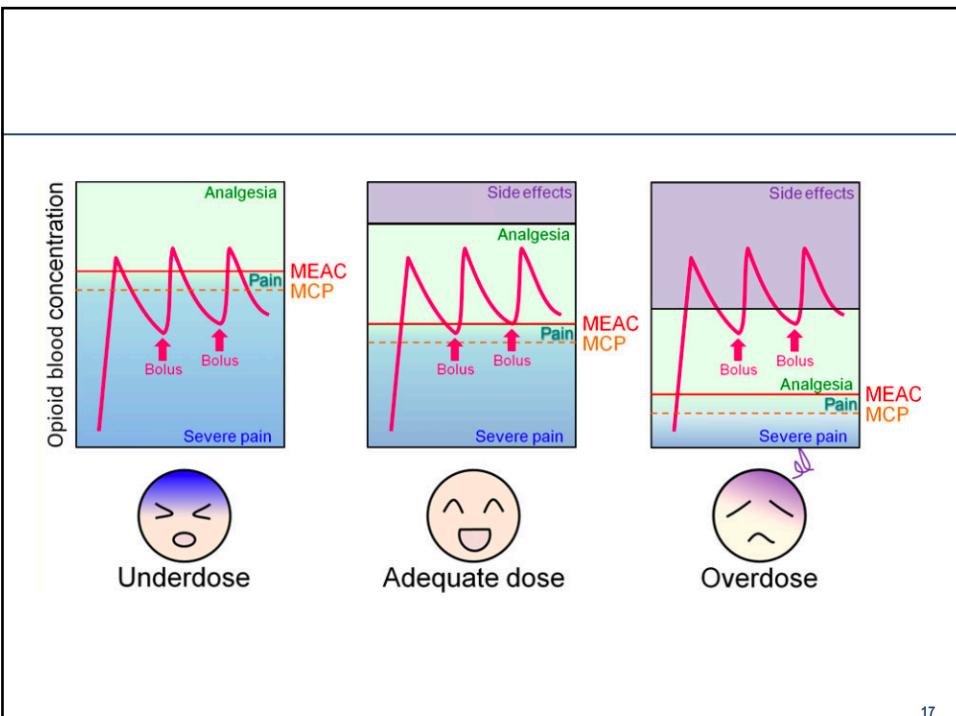


0.2 – 2.0 ng/ml

Interindividuelle Unterschiede: 5 – 10 x

16

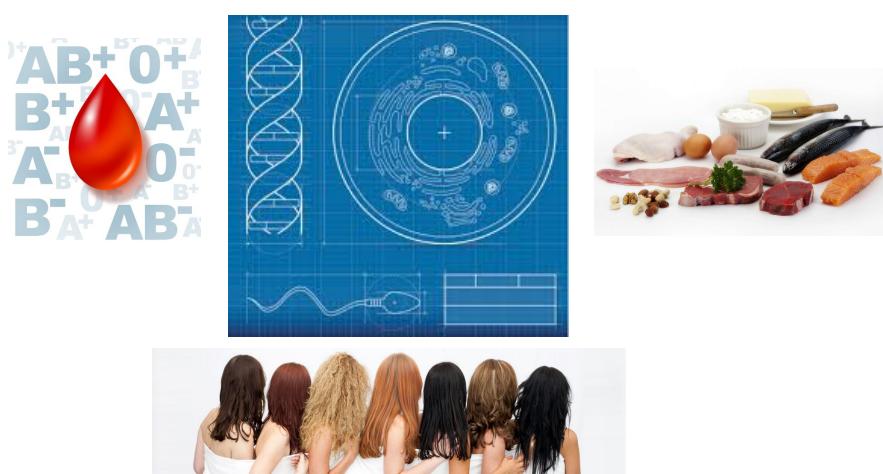
16



17

## Grund für die Verschiedenheit

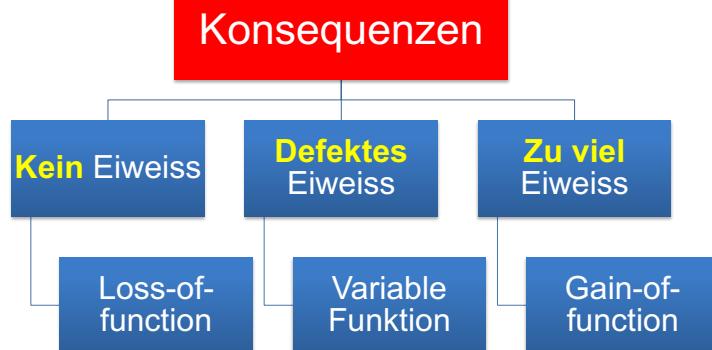
### Unterschiede in den Eiweissen!



18

18

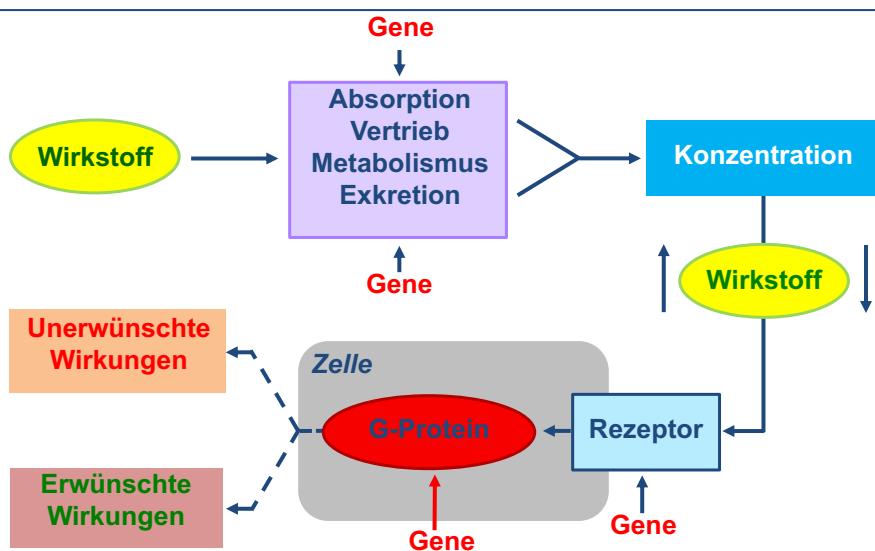
## Konsequenz von Mutationen



19

19

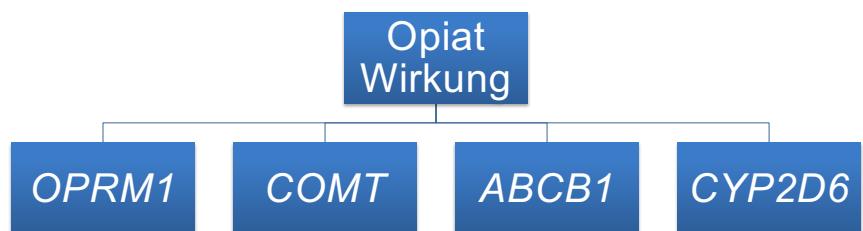
## Gene und Arzneimittelwirkung



20

20

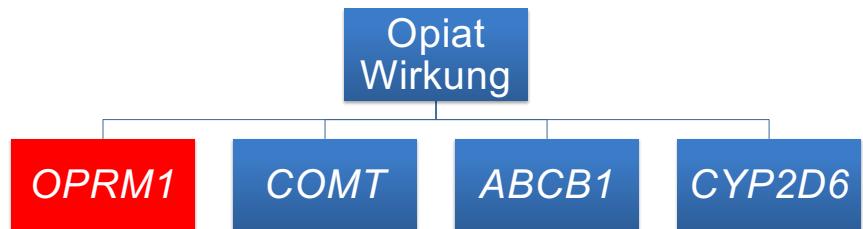
## **Wirkung von Opiaten: Genetische Varianten mit höchster Evidenz**



21

21

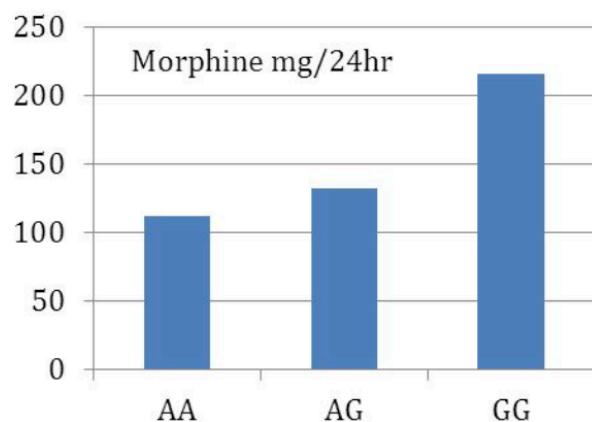
## **Wirkung von Opiaten: Genetische Varianten mit höchster Evidenz**



22

22

## Opiatrezeptor Variante (OPRM1)

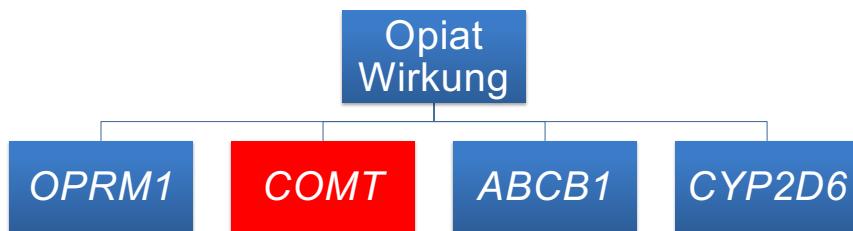


118A>G variant decreases receptor availability  
and may increase dose requirements

23

23

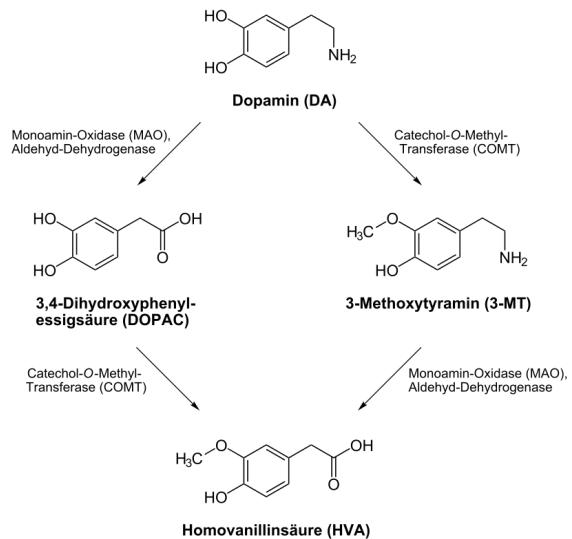
## Wirkung von Opiaten: Genetische Varianten mit höchster Evidenz



24

24

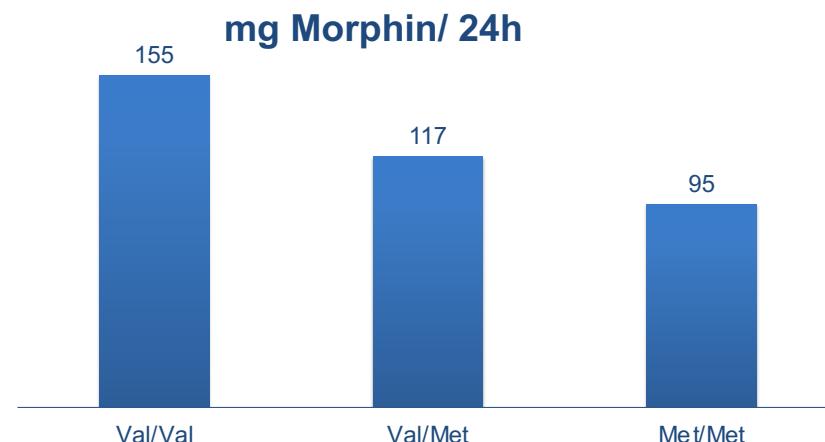
## Catechol-o-Methyl-Transferase



25

25

## COMT Val158Met Genotyp und Morphinverbrauch in der Onkologie



28

26

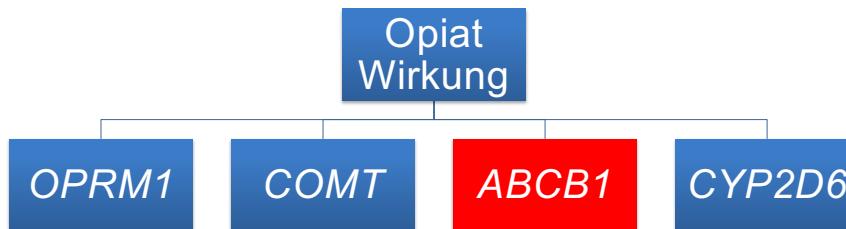
## COMT und Opiatantwort

COMT Aktivität Hoch (Val/Val)	COMT Intermediär (Val/Met) und Niedrig (Met/Met)
Abbau von Neurotransmittern↑	Abbau von Neurotransmittern↓
Schmerzschwelle↑	Schmerzschwelle↓
Opioid Rezeptordichte↓	Opioid Rezeptordichte↑
Opiatbedarf↑	Opiatbedarf↓

27

27

## Wirkung von Opiaten: Genetische Varianten mit höchster Evidenz



28

28

## Efflux Transporter

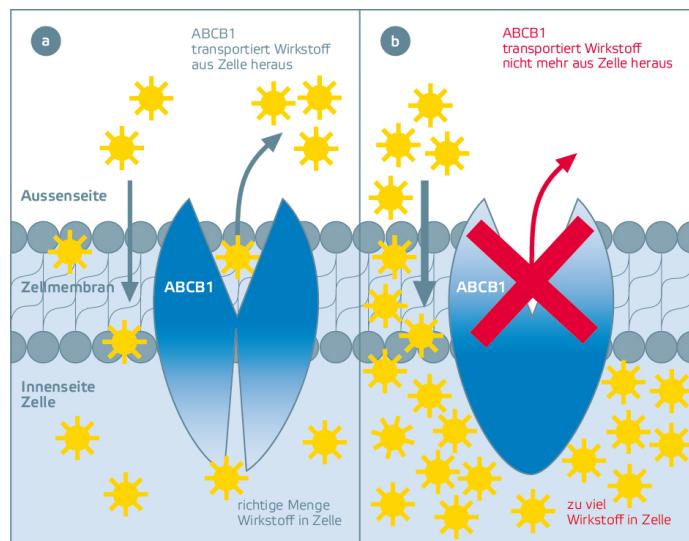


Bild: Biologis AG

29

29

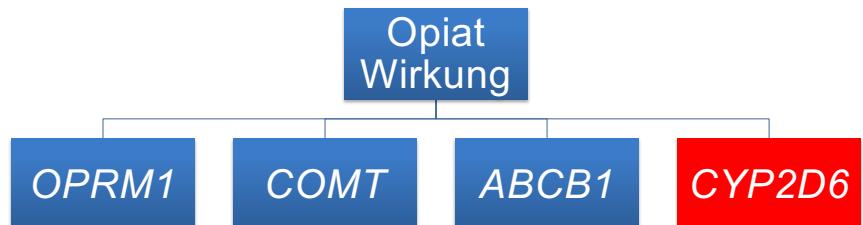
## ABCB1



30

30

## **Wirkung von Opiaten: Genetische Varianten mit höchster Evidenz**



31

31

## **Opiat Metabolismus**

### **CYP2D6 abhängig**

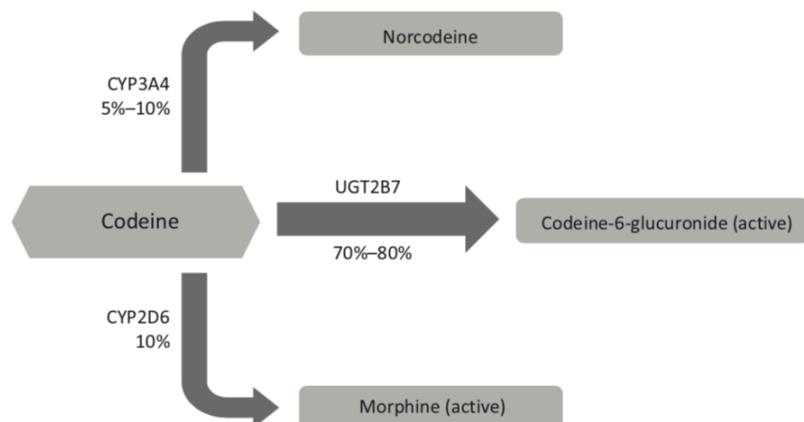
- Codein
- Hydrocodon
- Methadon
- Oxycodon
- Tramadol

### **CYP2D6 unabhängig**

- Morphin
- Oxymorphon
- Tapentadol

32

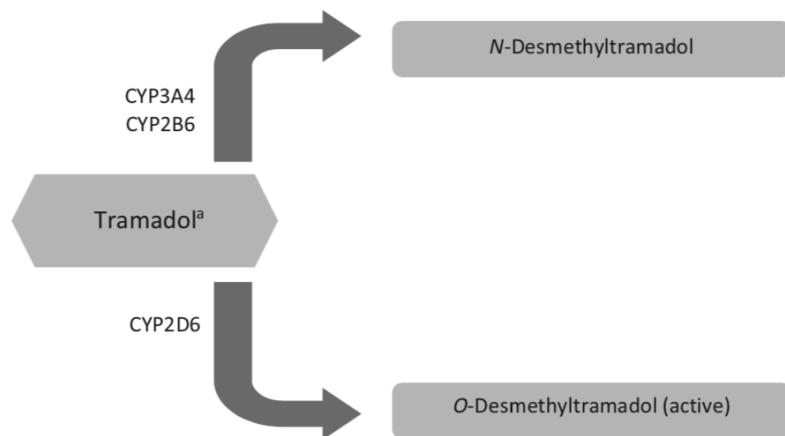
## Metabolism of codeine



33

33

## Metabolism of tramadol



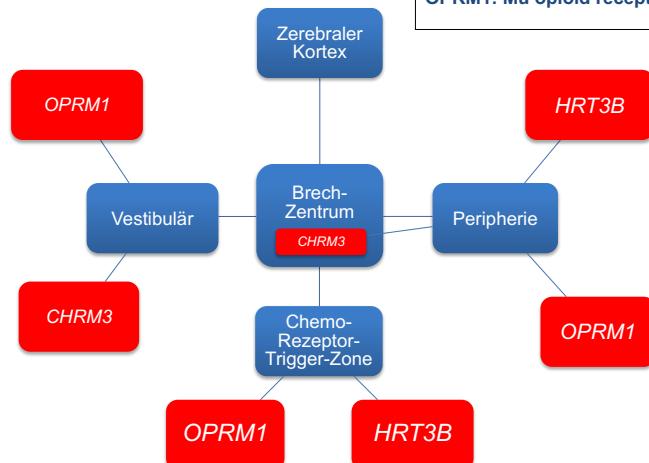
<sup>a</sup>30% of tramadol excreted as unchanged drug

34

34

## Genetische Assoziationen bei Nausea und Erbrechen

CHRM3: Cholinergic receptor muscarinic 3 gene  
 HRT3B: 5-HT receptor 3B gene  
 OPRM1: Mu opioid receptor gene



35

35

## Nicht-steroidale Antirheumatika

Medikamente	Gene	Effekte
Celecoxib Naproxen Ibuprofen	CYP2c9	Langsamerer Metabolismus
Paracetamol	CYP2e1	Beschleunigte Eliminationsrate
Acetaminophen	Tumor necrosis factor $\beta$	Geringeres Risiko für Encephalopathie bei Patienten mit Acetaminophen-induzierte akutes Hepatopathie
Verschiedene NSAR	HLA-DRB1	Höheres Risiko einer anaphylaktoiden Reaktion

36

36

## Übersicht

- Welche Rolle spielt die Genetik bei Schmerzen?
- Wie lässt sich die Schmerztherapie individualisieren?
- Wie sieht die Zukunft der aus?



37

37

CASE  
STUDY

38

19



39

## Pat S.R.

- *ABCB1* c.3435C>T (p.I1145=): c.3435C:hom → hohe Transportkapazität → reduzierte Opiat Wirkung
- *COMT* c.472G>A (p.V158M): c.472G>A:he → reduzierte Opiat Wirkung
- *OPRM1* c.118A>G (p.N40D): c.118A:hom → reduzierte Opiat Wirkung
- *CYP2D6\*4/\*4* → Langsamer Metabolisierer

40

40

## Email 29.4.2018

Lieber Thomas Szucs,

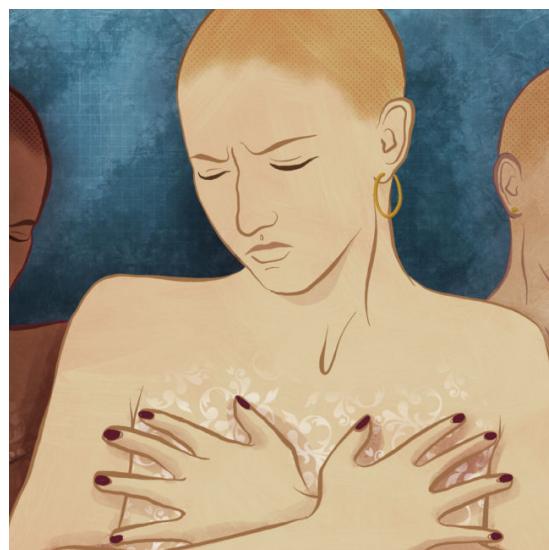
was für eine grossartige Sache! Eine vierstündige OP und gleich danach war ich frei und frisch im Kopf und die ganze, schreckliche, vielmonatige schwere Erschöpfung von früher blieb aus! Ich mache gerade ein Paper fertig, gehe gleich spazieren und die Welt ist gut.

Vielen, vielen Dank. Natürlich sorge ich für Nachschub....  
herzliche Grüsse

SR

41

41



42

## Pat H.S.

- **ABCB1 c.3435C>T (p.I1145=): c.3435C:hom → hohe Transportkapazität → reduzierte Opiat Wirkung**
- **COMT c.472G>A (p.V158M): c.472G>A:hom → reduzierte Opiat Wirkung**
- **OPRM1 c.118A>G (p.N40D): c.118A:het → reduzierte Opiat Wirkung**

43

43

## Email 18.9.2018

Sehr geehrter Herr Prof. Szucs

Es sind heute drei Wochen her, dass ich meine Operation hatte und gerne möchte ich Ihnen die Rückmeldung geben, dass ich die opiatfreie Narkose nach wie vor wirklich gut vertragen habe. Erstmals: vielen herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!! Diese war äusserst wertvoll für mich.

Es war wirklich so, dass ich mich die ganze Zeit einfach „mich selber“ gefühlt habe und nie so diffuse Gefühlszustände und Ängste hatte, wie ich sie nach einer normalen Narkose jeweils erlebt hatte, hatte. Und dies gerade bei einem Eingriff, der mir sehr grosse Sorgen bereitet hatte. Auch sehr angenehm war, dass mir nie Übel war. Das einzige was ich immer noch merke, ist einfach Müdigkeit, was mir aber normale noch so einem Eingriff erscheint.

Zudem bin ich sehr erleichtert, dass man nichts weiter als die DCIS gefunden hat und ich keine weitere Therapie brauche. In rund zwei Monaten werde ich nochmals operiert, da dann die definitiven Implantate eingesetzt werden. Dann werde ich nochmals die selbe Narkose erhalten und dieser Gedanke ist sehr beruhigend für mich.

Freundliche Grüsse

HS

44

44

## Übersicht

- Welche Rolle spielt die Genetik bei Schmerzen?
- Wie lässt sich die Schmerztherapie individualisieren?
- Wie sieht die Zukunft der aus?



45

45

## 6 Schmerzmittel unter den Top 20 am häufigsten verschriebenen Medikamente

Wirkstoff	Bezeichnung der Ebene 2	Rang Bezüge	Bezüge (Anteil an Totalbezügen in %)	Rang Kosten	Kosten [CHF] (Anteil an Totalkosten in %)	Anzahl Personen
Paracetamol	Schmerzmittel	1	4'196'084 (4.2)	10	60'889'080 (1.0)	1'959'932
Elektrolytlösung	Blutersatzmittel	2	2'358'616 (2.4)	128	12'100'973 (0.2)	818'094
Pantoprazol	Magensäureblocker	3	2'084'798 (2.1)	3	80'064'382 (1.3)	883'174
Ibuprofen	Antiphlogistika und Antirheumatisika	4	2'020'843 (2.0)	46	27'375'972 (0.4)	1'207'953
Acetylsalicylsäure	Mittel zur Hemmung der Blutgerinnung	5	1'822'915 (1.8)	38	29'563'140 (0.5)	608'073
Diclofenac	Antiphlogistika und Antirheumatisika	6	1'458'976 (1.5)	83	19'816'424 (0.3)	793'976
Künstliche Tränenflüssigkeit	Augenmedikamente	7	1'267'271 (1.3)	55	25'597'788 (0.4)	467'233
Zolpidem	Psycholeptika	8	1'239'529 (1.2)	91	17'280'176 (0.3)	267'453
Metamizol	Schmerzmittel	9	1'159'301 (1.2)	149	10'152'599 (0.2)	498'937
Diclofenac topisch	Lokale Antiphlogistika und Antirheumatisika	10	1'110'720 (1.1)	82	19'883'484 (0.3)	594'716
Lorazepam	Psycholeptika	11	1'081'227 (1.1)	94	16'894'622 (0.3)	307'538
Calcium-, Kombinationen	Mineralstoffe	12	957'539 (1.0)	18	53'697'808 (0.9)	389'345
Metformin	Diabetesmedikamente	13	955'980 (1.0)	83	19'868'308 (0.3)	211'536
Amoxicillin und Enzym-Inhibitoren	Systemische Antibiotika	14	951'091 (1.0)	32	38'117'796 (0.6)	672'258
Mefenacid	Antiphlogistika und Antirheumatisika	15	902'275 (0.9)	159	9'629'921 (0.2)	570'917
Atorvastatin	Lipidsenker	16	862'547 (0.9)	6	73'446'072 (1.2)	317'768
Levothyroxin-Na+	Schilddrüsen-medikamente	17	820'905 (0.8)	116	13'716'133 (0.2)	240'337
Metoprolol	Beta-blocker	18	745'284 (0.8)	75	20'725'668 (0.3)	230'449
Macrogol, Kombinationen	Abschürfmittel	19	736'509 (0.7)	63	24'345'264 (0.4)	384'570
Colecalciferol	Vitamine	20	735'854 (0.7)	280	5'123'687 (0.1)	306'516

46

46

### **Wann genomische Tests bei der Schmerzbekämpfung eingesetzt werden sollten**

- Wenn ein Patient keine angemessene Schmerzlinderung erhält, mit einer angemessenen Dosis eines Medikaments
- Wenn ein Patient über erhebliche unerwünschte Wirkungen eines Medikaments klagt und die Schmerzen nicht unter Kontrolle sind

47

47

### **Wann genomische Tests bei der Schmerzbekämpfung eingesetzt werden sollten**

**Zu Beginn der Verschreibung, wenn Patienten berichten...**

- "Nichts funktioniert bei mir."
- "Ich fühle mich bei allem schrecklich."

48

48

## Warum jetzt?

- Kosten



- Qualität

- Geschwindigkeit

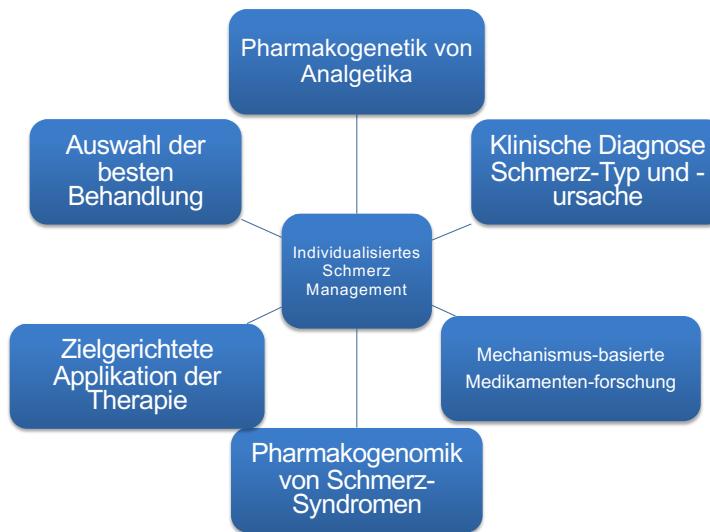


- Miniaturisierung

49

49

## Bestandteil eines personalisierten Therapieplanes für Schmerzen

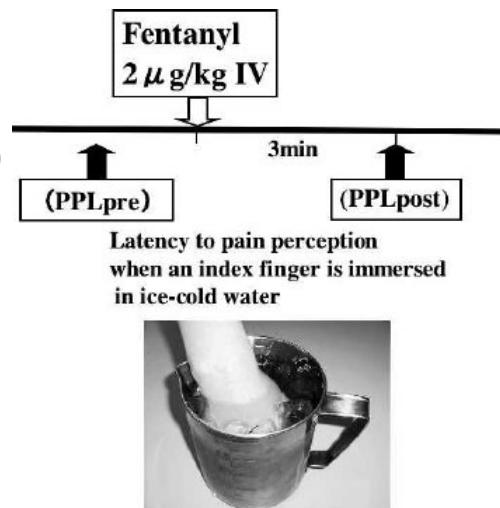


50

50

## Latenz zur Schmerzwahrnehmung

- Zeit des Eintauchens der Hand in Eiwasser.
- Cut-off-Punkt von 150 s zur Vermeidung von Gewebeschäden.



51

51

## Prädiktionsformeln für den individuellen Bedarf an Opioid-Analgetika auf der Grundlage genetischer Polymorphismus-Analysen

CREB1 rs2952768  
GIRK2 (KCNJ6) rs2835859  
OPRM1 rs9384179  
ADRB2 rs11959113

Weight, Latenz der Schmerzwahrnehmung (PPL)

24 Stunden postoperativ  
Analgetika-Anwendung nach  
große Bauchchirurgie

$$y = 1.356 + 0.530 \times [CREB1] + 0.283 \times [GIRK2] \\ + 0.164 \times [OPRM1] + 0.155 \times [ADRB2] \\ + (-0.0120) \times [PPL(\text{log-transformed})] \\ + (-0.0060) \times [\text{weight}(\text{kg})]$$

Yoshida K

52

52

**Pharmakoökonomie von auf Genotypisierung  
basierenden Behandlungsentscheidungen bei Patienten  
mit chronischen Schmerzen**

**Scenario B (mild and severe cases).**

	No genetic testing	Genetic testing	Difference
Medical costs	\$9,459,080	\$7,094,311	(\$2,364,771)
Pharmacy costs	\$3,275,539	\$2,456,654	(\$818,884)
Testing cost	\$0	\$622,800	(\$622,800)
Total costs/savings	\$12,734,620	\$10,173,765	(\$2,560,855)

Morlock R 2017

53

53

**A Medicine Safety Code**



ABCB1 (7), ABCG2 (6), ABCG2 (1), ACE (1), ADRB1 (2), ADRB2 (3), AHR (1), ALOX5 (1), BRCA1 (16), COMT (4), CYP1A1 (4), CYP1A2 (20), CYP2A6 (12), CYP2B6 (36), CYP2C19 (37), CYP2C8 (4), CYP2C9 (20), CYP2D6 (16), CYP2J2 (1), CYP3A4 (13), CYP3A5 (15), DPYD (15), DRD2 (4), F5 (1), G6PD (6), GSTM1 (1), GSTP1 (2), HLA-B\*1502 (2), HLA-B\*5701 (1), HMGCR (11), IL28B (1), KCNH2 (5), KCNJ11 (1), MTHFR (2), NAT1 (7), NAT2 (8), NQO1 (2), NR1I2 (1), P2RY1 (2), P2RY12 (4), PTGIS (1), PTGS2 (3), SCN5A (3), SLC15A2 (4), SLC19A1 (5), SLC22A1 (9), SLC22A2 (5), SLC22A6 (1), SLC01B1 (22), SLC01B3 (2), SLC02B1 (1), SULT1A1 (3), TPMT (5), TYMS (2), UGT1A1 (11), UGT2B15 (1), UGT2B7 (1), VKORC1 (10)

54

54

## Definitions of personalised medicine

Schleidgen et al. BMC Medical Ethics 2013, 14:55  
http://www.biomedcentral.com/1472-6939/14/55



RESEARCH ARTICLE

Open Access

What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review

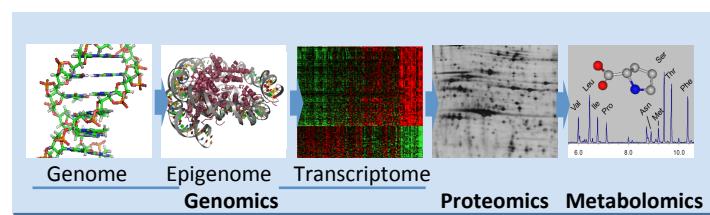
Sebastian Schleidgen<sup>1\*</sup>, Corinna Klingler<sup>1</sup>, Teresa Bertram<sup>1</sup>, Wolf H Rogowski<sup>2,3</sup> and Georg Marckmann<sup>1</sup>

**PM seeks to improve stratification and timing of health care by utilizing biological information and biomarkers on the level of molecular disease pathways, genetics, proteomics as well as metabolomics.**

55

55

## The future is -omics



Assigned diagnosis  
Comorbidities  
Laboratory values  
Medications  
Exposures

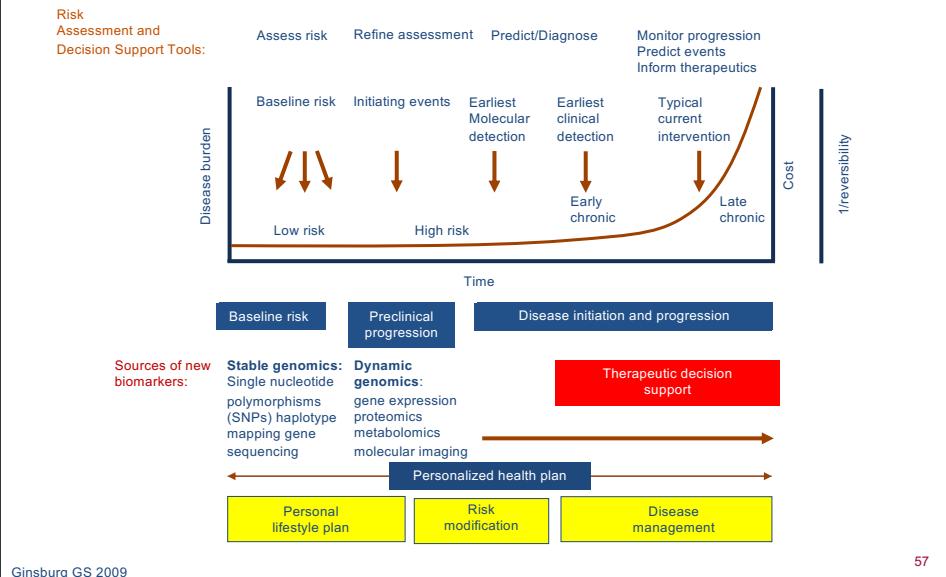
Electronic health record (EHR) database  
Therapeutic decision support tools

Treatment decision

56

56

## Genome-based information across the continuum of health to disease



57

## Die Rolle von -omics

Genom die (weitgehend unveränderliche) Gesamtheit aller Gene eines Organismus

Proteom die (sich meist ständig ändernde) Gesamtheit aller Proteine eines Organismus

Genomik die Wissenschaft von Form, Funktion und Interaktion der Gene eines Organismus

Proteomik die Wissenschaft von Form, Funktion und Interaktion der Proteine eines Organismus

58

29

## Die Welt der Proteine

Strukturproteine

Stoffwechselproteine

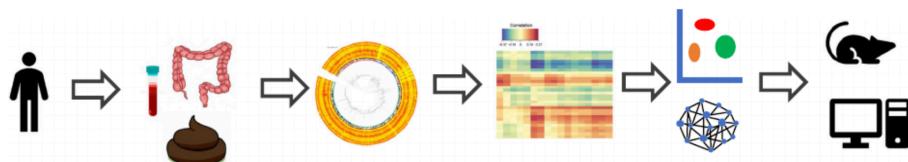
Signalproteine

Regulatorische  
Proteine

59

59

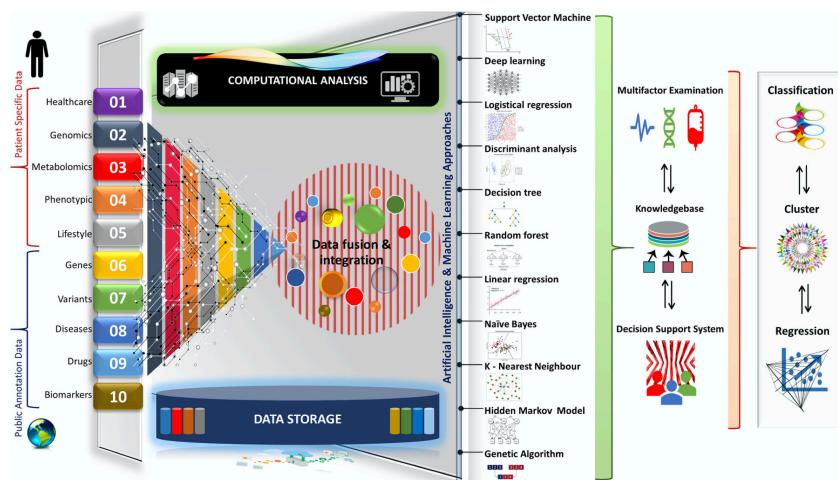
## Proposed pipeline of omics for precision medicine in chronic disease



60

60

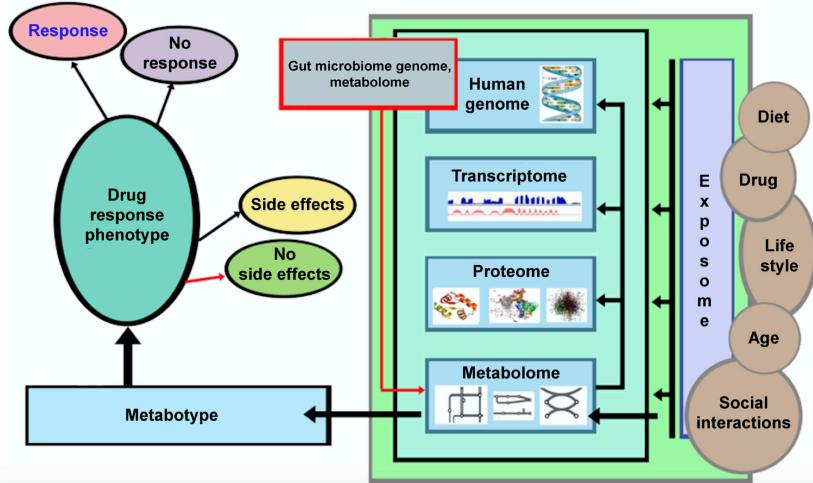
**Design modeling of heterogenous patient-specific healthcare, genomics, metabolomics, phenotypic, and lifestyle data, and publicly available annotation data including genes, variants, diseases, drugs, and biomarkers**



61

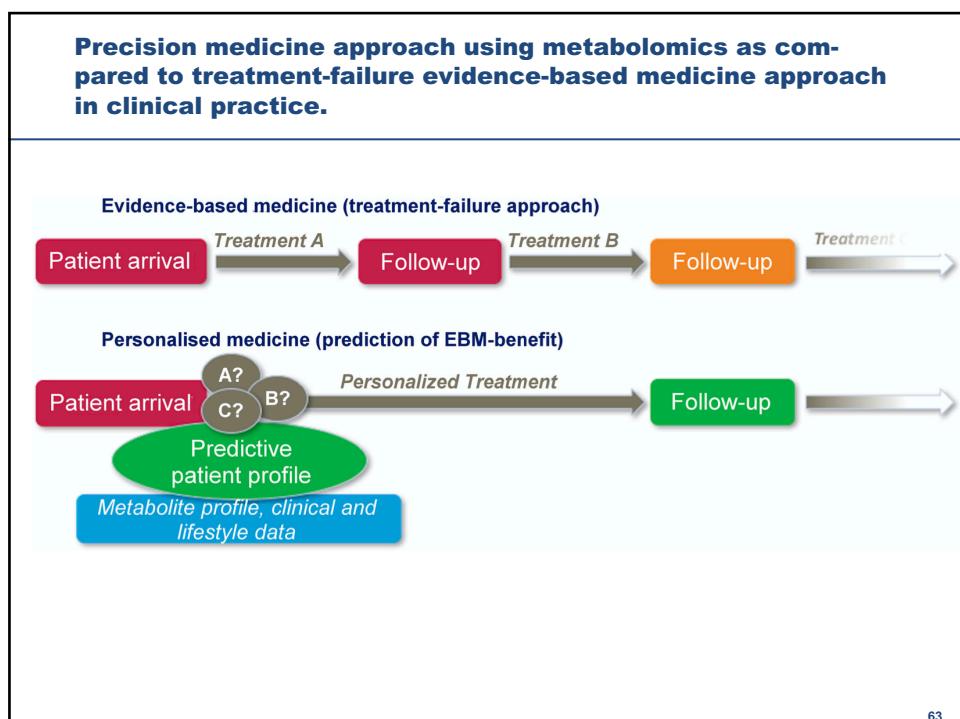
61

**Metabolomics, a global biochemical approach for disease sub classification and drug response phenotyping**



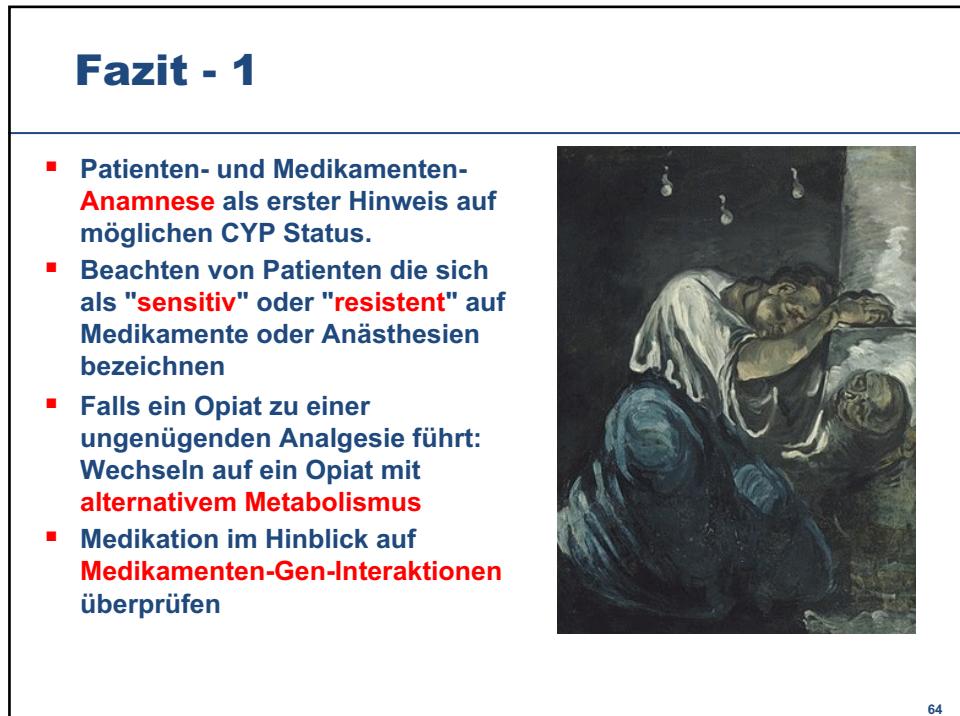
62

62



63

63



64

64

## Fazit - 2

- **Vermeiden** von routinemässigem Einsatz von **potenten CYP2D6 und CYP3A4 Hemmern**.
- **Titration** wann immer möglich.
- Inadequate Regionalanästhesien können **auch genetisch bedingt** sein und müssen nicht zwingend auf die Technik zurückgeführt werden.



65

65

## Der Zug hat den Bahnhof verlassen



66

66



67

67