

Pharmacology and Diversity



Quadrimed, Crans Montana 1.2.2025

Prof. Dr. med. Anne Leuppi-Taegtmeier

Outline

1. Introduction
2. How is pharmacology diverse?
3. Dosing and diversity
4. What can be done to improve dosing?
5. Wrap-up and take to work messages

Seminar aims

to examine pharmacology in the context of diversity

to share some experiences

to open a discussion about what we can improve and what we still need to do



Introduction

Pharmacology



Science of drugs and their effect on living systems.

British Society of Pharmacology

Diversity



Any dimension that can be used to differentiate groups and people from one another e.g. age, ethnicity, sex, gender, physical characteristics, beliefs, sexuality, social origin

Diverse sources



2

How is pharmacology diverse?

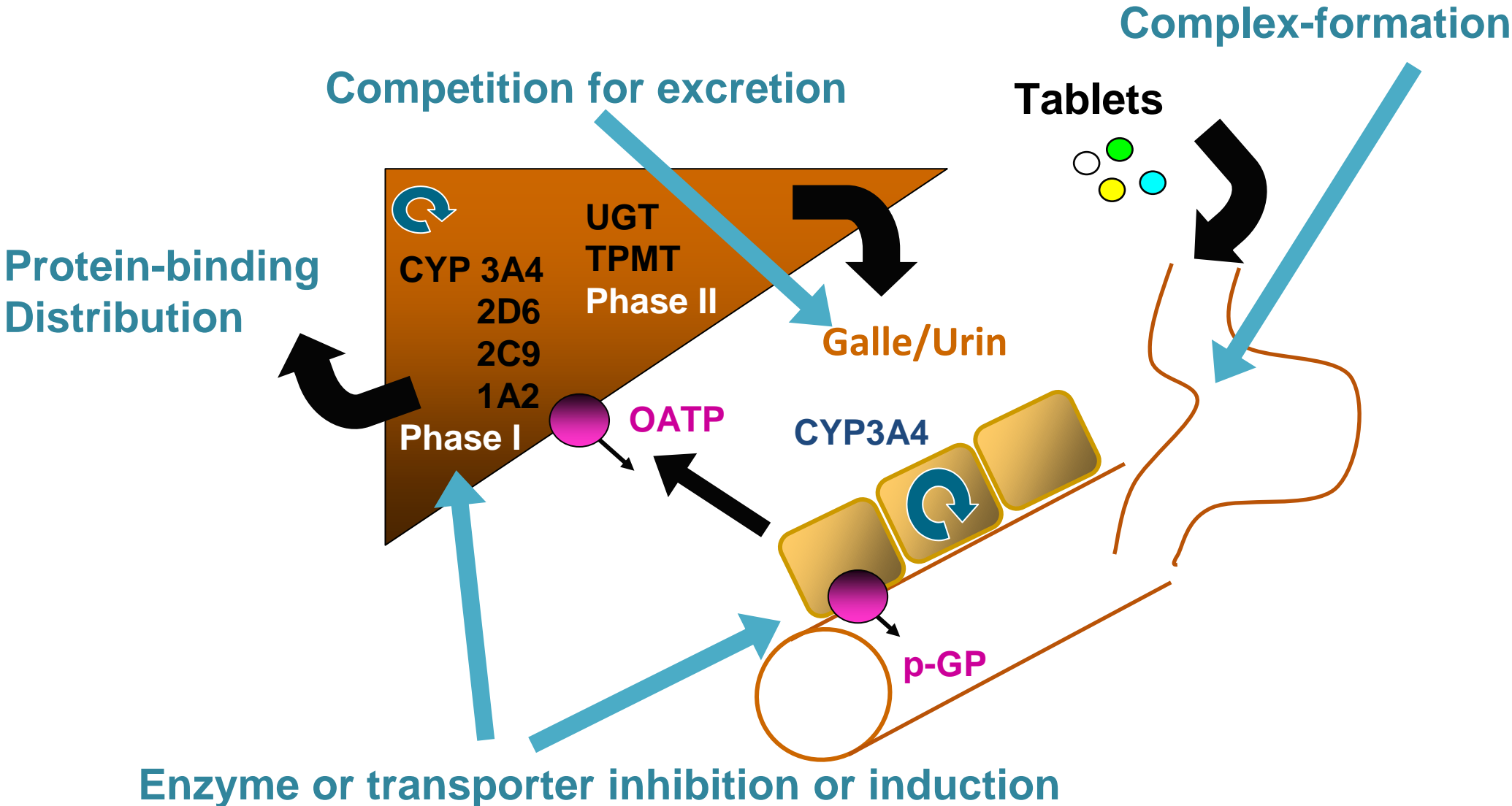
Pharmacology is diverse



Pharmacodynamics (PD) = the effect of the drug on the body

Pharmacokinetics (PK) = the effect of the body on the drug

Diverse pharmacokinetic processes



Consequences of diverse pharmacokinetic and pharmacodynamic processes

Different dosing regimens according to

- therapeutic indication
- age
- weight
- organ function
- interacting medication

Less well established:

- sex/gender
- pharmacogenetics
- ethnicity

Consequences of diverse pharmacokinetic and pharmacodynamic processes

Different dosing regimens according to

- therapeutic indication
- age
- weight
- organ function
- interacting medication

Less well established:

- sex/gender
- pharmacogenetics
- ethnicity

Pharmacology and biological sex

Tabelle 1: Anatomische, physiologische und biologische Unterschiede zwischen Männern und Frauen

Anatomy	Physiology	Biology
weight*	gastric pH**	alfa-1 glycoprotein acid*
height*	gastric acid output*	CYP1A2*, 2D6*, 2E1* ; 2C8* ; 2C9* ; 2C19 *
intestinal length**	gastro-intestinal transit time*	CYP3A4**
organ size*	cardiac output*	TPMT*, UGT*, DPD*, COMT*
muscle mass*	glomerular filtration rate*	p-glycoprotein*
body fat**	sex hormones***	alcohol dehydrogenase*

*higher in men; **higher in women; *** hormone-specific difference

CYP: cytochromes P-450; TPMT: thiopurine methyltransferase; UGT: UDP-glucuronosyltransferases;
DPD: dihydropyrimidine dehydrogenase; COMT: catechol-O-methyltransferase

Livio and Rodieux 2024. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/pharmacovigilance/vigilance-news/vigilance-news/vigilance-news-33.html>


Pharmacology and biological sex

- Women generally overdosed and experience 60% more adverse drug reactions than men
- No dose differences for women and men (exception: zolpidem in USA + Canada)
- Women underrepresented in clinical trials

Pharmacogenetics and BAG

Der Bundesrat > EDI > BAG

Kontakt Medien Jobs Leichte Sprache Gebärdensprache DE FR IT EN

 Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Bundesamt für Gesundheit BAG

Begriffe A-Z ▾

Das BAG	Gesund leben	Krankheiten	Medizin & Forschung	Versicherungen	Strategie & Politik	Berufe im Gesundheitswesen	Gesetze & Bewilligungen	Zahlen & Statistiken
---------	--------------	-------------	--------------------------------	----------------	---------------------	----------------------------	-------------------------	----------------------

Bundesamt für Gesundheit BAG > Medizin & Forschung > Genetische Tests und pränatale Diagnostik > Informationen für die Öffentlichkeit > Pharmakogenetik

[← Genetische Tests und pränatale Diagnostik](#)

Pharmakogenetik

Informationen für die Öffentlichkeit

Diagnostische Gentests

Präsymptomatische Gentests

Pränatale Diagnostik

...

Gewisse Medikamente wirken nicht bei allen Menschen gleich und werden unterschiedlich gut vertragen. Dies ist manchmal genetisch bedingt. In solchen Fällen kann ein Gentest bei der Wahl und Dosierung des Medikaments helfen.

Das Erbgut kann einen Einfluss darauf haben, wie der Körper auf ein bestimmtes Medikament reagiert: ob es wirkt, welche Dosis man verträgt oder welche Nebenwirkungen auftreten. Bestimmte Genvarianten führen

Kontakt


Bundesamt für Gesundheit BAG
Abteilung Biomedizin
Sektion Biosicherheit,
Humangenetik und
Fortpflanzungsmedizin
Schwarzenburgstrasse 157
3003 Bern
Schweiz

<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/genetische-untersuchungen/info-gentests/pharmakogenetik.html>

Pharmacogenetics and BAG

Der Bundesrat > EDI > BAG

Kontakt Medien Jobs Leichte Sprache Gebärdensprache DE FR IT EN

 Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Bundesamt für Gesundheit BAG

Begriffe A-Z ▾

Das BAG	Gesund leben	Krankheiten	Medizin & Forschung	Versicherungen	Strategie & Politik	Berufe im Gesundheitswesen	Gesetze & Bewilligungen	Zahlen & Statistiken
---------	--------------	-------------	---------------------	----------------	---------------------	----------------------------	------------------------------------	----------------------

Bundesamt für Gesundheit BAG > Gesetze & Bewilligungen > Gesetzgebung > Gesetzgebung Versicherungen > Gesetzgebung Krankenversicherung > Bundesgesetz über die Krankenversicherung >

Referenzdokumente zur Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) und zur Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) und deren Anhänge

[Gesetzgebung Krankenversicherung](#)

Bundesgesetz über die Krankenversicherung

Referenzdokumente zur Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) und zur Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) und deren Anhänge

Liste von Zentren oder

Referenzdokumente zur Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) und zur Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) und deren Anhänge

Kontakt

Bundesamt für Gesundheit BAG
Sekretariat ELGK
Schwarzenburgstrasse 157
3003 Bern
Schweiz
Tel. +41 58 462 92 30
✉ E-Mail
🖨 Kontaktinformationen drucken

https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesetzgebung/gesetzgebung-versicherungen/gesetzgebung-krankenversicherung/kvg/referenzdokumente-zur-kvv-und-deren-anhaenge.html

Pharmacogenetic tests covered by insurance

Schweizerische Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie (SGKPT):
Liste der gängigen pharmakogenetischen Tests, die durch jeden Arzt unabhängig vom Facharztstitel verordnet werden können:

Medikament	Gen
Abacavir	HLA-B*5701
Carbamazepin	HLA-A*3101 und HLA-B*1502
6-Mercaptopurin, Azathioprin	TPMT
5-fluoruracil, Capecitabin	DPYD
Irinotecan	UGT1A1

Durch den Vorstand der SGKPT am 9.06.2016 herausgegebene Liste
Versionsnummer 1.0

2016



Schweizerische Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie (SGKPT):
Liste der gängigen pharmakogenetischen Tests, die durch jeden Arzt unabhängig vom Facharztstitel verordnet werden können

Medikament	Gen
Abacavir	HLA-B*5701
Carbamazepin	HLA-A*3101 und HLA-B*1502
6-Mercaptopurin, Azathioprin	TPMT
5-Fluoruracil, Capecitabin	DPYD
Irinotecan	UGT1A1*28

Durch den Vorstand der SGKPT am 11.07.2019 herausgegebene Liste
Versionsnummer 3.0

2019

→ 2025?

<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/referenzdokument-klv-anhang-3/liste-der-gaengigen-pharmakogenetischen-tests.pdf>

<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/referenzdokument-klv-anhang-3/liste-der-gaengigen-pharmakogenetischen-test-version3-1072019.pdf.download.pdf/Liste%20der%20g%C3%A4ngigen%20pharmakogenetischen%20Tests,%20Version%203.0%20vom%2011.07.2019.pdf>



Dosing and diversity

Example: Which apixaban dose is the right one for my patient?

Dosierung/Anwendung

Dosierungsempfehlungen



Prävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen

Die empfohlene Dosis ist 2,5 mg zweimal täglich. Die initiale Dosis soll 12 bis 24 Stunden nach der Operation eingenommen werden.

Bei Patienten nach Hüftgelenkersatz beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 32 bis 38 Tage.

Bei Patienten nach Kniegelenkersatz beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 10 bis 14 Tage.



Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAf)

Die empfohlene Dosis ist 5 mg zweimal täglich.



Dosisreduktion aufgrund von Alter, Körpergewicht, Serumkreatinin: Die empfohlene Dosis beträgt 2,5 mg zweimal täglich bei Patienten mit mindestens 2 der folgenden Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$).

Diversion

Question 1 How many lines of text does the product information for apixaban have under the subheading «Dose»?

- (A)** 1 – 10
- B** 11 - 50
- C** 51 – 100
- D** 101 – 150
- E** 151 - 200

Question 2 What would your ideal number of lines of text under the subheading «Dose» be?

- A** 1 - 10
- B** 11 - 50
- C** 51 – 100
- D** 101 – 150
- E** 151 - 200

Dosierung/Anwendung

Dosierungsempfehlungen

Prävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) nach elektiver Hüft-

oder Kniearthroskopie: Die Gesamtdauer der Therapie ist nach sorgfältiger Beurteilung des Nutzens der Behandlung gegenüber dem Blutungsrisiko individuell festzulegen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Wechsel von oder zu parenteralen Antikoagulantien.
Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Eliquis wurde bei Kindern nicht bestimmt. Derzeit verfügbare Daten sind «Wirksamkeit – Pädiatrische Population» und «Dosierungsempfehlungen» gegeben werden.

Geschlecht

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Operationen und invasive Methoden

Eliquis sollte mindestens 48 Stunden vor geplanten Operationen mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko mindestens 24 Stunden vor geplanten Operationen mit niedrigem Blutungsrisiko abgesetzt werden. Dies gilt für Operationen, die nicht unter Zirkulation von Katheterablation bei Vorhofflimmern unterziehen werden (siehe «Interaktionen»).

Falls derartige Eingriffe nicht verzögert werden können, sollte eine vorsichtige Überbrückung unter Berücksichtigung eines erhöhten Blutungsrisikos erwogen werden. Das Blutungsrisiko sollte gegen die Dringlichkeit des Eingriffs abzuwägen. Eine überbrückende Antikoagulation für Patienten während 24 bis 48 Stunden nach Absetzen von Eliquis und vor einem Eingriff ist nicht generell erforderlich. Die Therapie mit Eliquis sollte nach chirurgischen oder anderen Eingriffen wieder aufgenommen werden, sobald eine adäquate Hämostase erreicht wurde.

Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen

Eine Behandlung mit Eliquis kann bei Nierenfunktionsstörungen, initiiert oder fortgesetzt werden. Basierend auf den Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten, klinischen Studie ist dabei die

Bei Patienten, die zuvor nicht mit Antikoagulation behandelt wurden, sollte Eliquis 5 mg zweimal täglich (die Voraussetzungen für eine Dosisreduktion) verabreicht werden, um eine Thromboembolie zu verhindern (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Falls eine Kardioversion erforderlich ist, können, sollte eine Initialdosis von 10 mg zweimal täglich. Das Dosierungsschema sollte 2,5 mg zweimal täglich, reduziert werden, bis eine Dosisreduktion erfüllt. Die Verabreichung vor der Kardioversion erfolgen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Vor der Kardioversion sollte eine Bestätigung eingeholt werden, dass der Patient Eliquis wie vorgeschrieben eingenommen hat. Die Durchführung bildgebender Verfahren (wie z.B. transösophageale Echokardiographie [TEE] oder Computertomographie [CT]) zum Ausschluss eines linksatrialen Thrombus vor der Kardioversion sollte gemäss gängigen Leitlinien in Erwägung gezogen werden.

Bei der Entscheidung über die Einleitung und die Dauer der Behandlung sollten die gängigen Leitlinienempfehlungen für die Antikoagulantientherapie bei Patienten, die sich einer Kardioversion unterziehen, berücksichtigt werden.

Betreffend den Kriterien für eine Dosisreduktion siehe oben stehende Abschnitte «Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) - Dosisreduktion aufgrund von Alter, Körpergewicht, Serumkreatinin» und «Spezielle Dosierungsanweisungen – Patienten mit Nierenfunktionsstörungen».

Patienten mit NVA und akutem Koronarsyndrom (acute coronary syndrome, ACS) und/oder perkutaner Koronarintervention (percutaneous coronary intervention, PCI)

NVA-Patienten nach ACS und/oder nach PCI können mit Eliquis in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Interaktionen» und «Eigenschaften/Wirkungen»).

Art der Anwendung

Eliquis kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Filmtabletten zu schlucken, können diese zur sofortigen oralen Einnahme zerkleinert und aufgeschlämmt werden. Dazu eignen sich Wasser oder eine 5%-ige Dextrose-Wasserlösung (D5W). Alternativ können zerkleinerte und in 60 ml Wasser oder 60 ml D5W aufgeschlammte Filmtabletten über Magensonden verabreicht werden (siehe «Pharmakokinetik»).

Zerkleinerte, in Wasser oder D5W aufgeschlammte Filmtabletten sind bis zu 4 Stunden stabil.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (einschliesslich bei Patienten mit einer Dialysebehandlung oder PE)	5 mg zweimal täglich während den ersten 7 Tagen	2,5 mg
	Anschliessend 5 mg zweimal täglich	10 mg
	2,5 mg zweimal täglich	5 mg

<https://www.swissmedicinfo.ch/ViewMonographie> (Eliquis)



OPEN ACCESS

Research article

Gastrointestinal bleeding during anticoagulation with direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists

Kanchan Dongre¹, Yasmin Schmid², Luana Nussbaum², Clemens Winterhalder³, Stefano Bassetti³, Andreas Holbro^{4,5}, Lukas Degen⁶, Anne B. Leuppi-Taegtmeier^{1,2*}

¹ Department of Patient Safety, Medical Directorate, University Hospital Basel, Switzerland

Retrospective observational study 2012 - 2018

- Patients under OAC with gastrointestinal bleed
- 248 patients, 44% male, median age 80 yrs
- 134 VKA, 114 DOAK

Table 2 Anticoagulation characteristics. Numbers are number of patients (%) of all patients treated with drug for whom complete information was available to assess dose correctness (eGFR, age, weight, interacting medication).

	Admission INR in target range	Admission INR above target range	Admission INR below target range
Vitamin K antagonist (<i>n</i> = 132)	35 (26.5)	75 (56.0)	22 (17.5)
DOAC	Recommended dose	Exceeds recommended dose	Less than recommended dose
Rivaroxaban (<i>n</i> = 80)	60 (75)	15 (19)	5 (6)
Apixaban (<i>n</i> = 22)	18 (82)	1 (4.5)	3 (13.5)
Dabigatran (<i>n</i> = 8)	4 (50)	2 (25)	2 (25)
Total DOAKs (<i>n</i> = 110)	82 (75)	18 (16)	10 (9)

Notes.

INR, international normalized ratio; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Why is it so difficult to dose our patients correctly?

- Complicated dosig schemes
- Lack of information e.g weight, co-medication, organ function
- Interactions with co-medication



What can be done to improve dosing?

Different approaches to attaining goal of better dosing e.g.

- Clinical decision support e.g. Easy DOAC, interactions checkers, FORTA.
- Legislation e.g. USA Federal Regulation September 2024 for accessible medical diagnostic equipment.
- Pharmacovigilance
- Product information – dialogue between regulators, companies and users (doctors, nurses and patients)
- Study diverse groups during drug development
- Apply methods of Population-based PK modelling during drug development
- Open the discussion for routine pharmacogenetic testing with patient groups
- Therapeutic drug monitoring

Different approaches to attaining goal of better dosing e.g.

- Clinical decision support e.g. **Easy DOAC**, interactions checkers, FORTA.
- **Legislation** e.g. USA Federal Regulation September 2024 for accessible medical diagnostic equipment.
- **Pharmacovigilance**
 - Product information – dialogue between regulators, companies and users (doctors, nurses and patients)
- **Study diverse groups during drug development**
 - Apply methods of Population-based PK modelling during drug development
 - Open the discussion for routine pharmacogenetic testing with patient groups
 - Therapeutic drug monitoring

Clinical decision support e.g. Easy DOAC

Accessible medical diagnostic equipment

- USA Federal Regulation September 2024

Accessible Weight Scales and Exam Tables — New Federal Regulations

Nicole D. Agaronnik, B.S., and Lisa I. Iezzoni, M.D.

In early 2024, Ms. H., a retired teacher with Medicare coverage, was hospitalized for exacerbation of heart failure for the third time in 12 months. She had presented to the outpatient clinic reporting abdominal distention. As usual, she arrived in her wheelchair, which she uses because of leg

weakness and spasticity. In the outpatient clinic, which only has a standing weight scale, she is rarely weighed; because of her mobility limitations and obesity, practice staff hesitate to assist her, citing liability concerns. That day, Ms. H. was not weighed, either in the outpatient clinic or once she got up

to the hospital floor. Nevertheless, her admission note did list a weight, followed by the comment, “Patient reports she does not know weight. This is an estimate.”

For patients with heart failure, accurate weights — especially estimated dry weight (EDW; “normal” weight without extra fluid in the

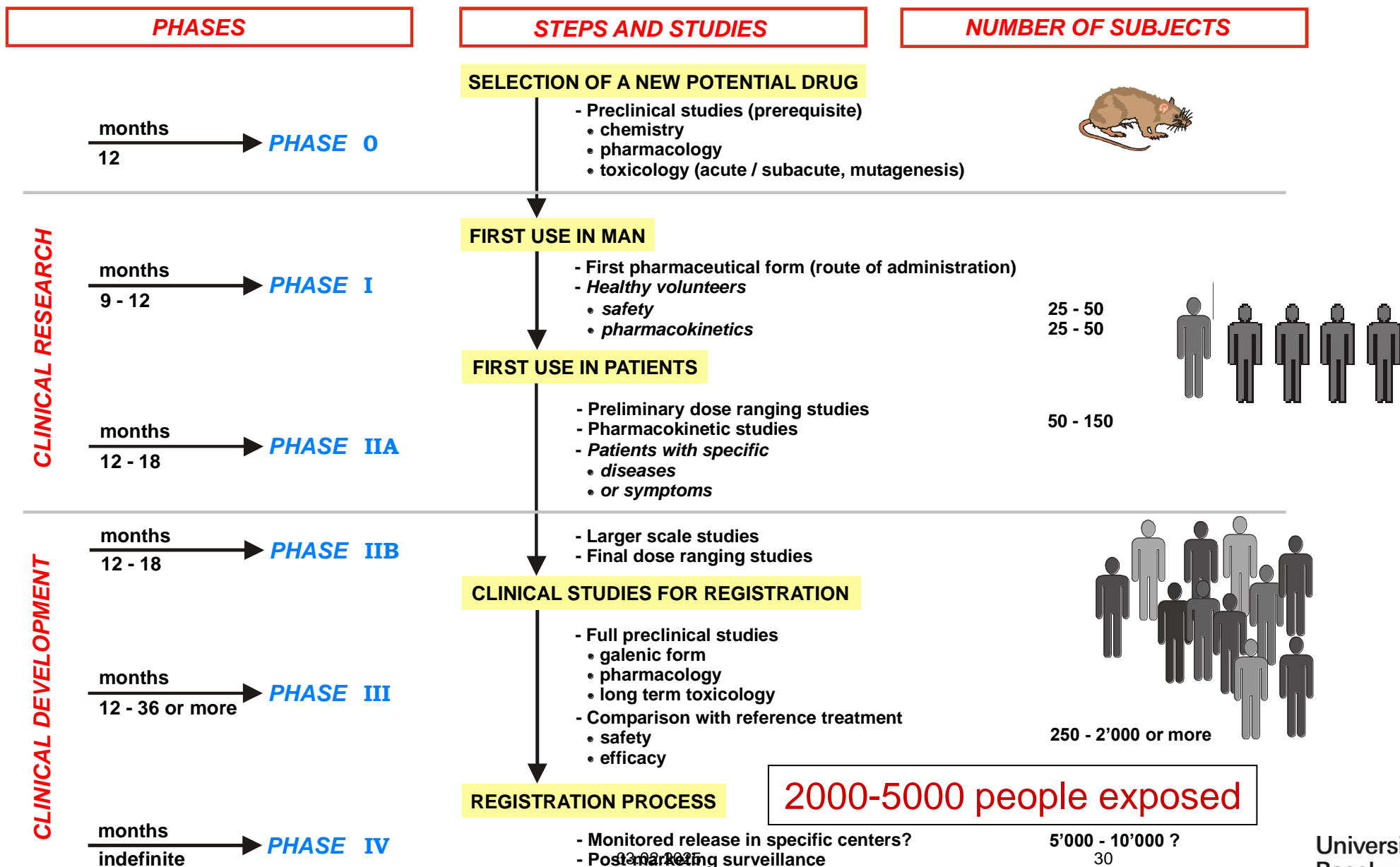
N ENGL J MED 391:12 NEJM.ORG SEPTEMBER 26, 2024

1077



Detecto.com

PHASES OF DRUG DEVELOPMENT AND PRECLINICAL AND CLINICAL TRIALS



Study diverse groups during drug development

Clin Pharmacol Ther. 2023 March ; 113(3): 483–485. doi:10.1002/cpt.2852.

Diversity in Clinical Pharmacology: A Call to Action

Karen Brown^{1,†}, Shravani Etrouth^{2,†}, Priya Jayachandran^{3,†}, Jason Moore^{4,†}, Akinyemi Oni-Orisan^{5,†}, Lakshmi Vasist^{6,†}, Songmao Zheng^{7,†}, Zhu Zhou^{8,†}, Mark Dresser^{5,9,*}

¹University of Montana, Missoula, Montana, USA

²Jawaharlal Nehru Technological University, Hyderabad, India

³Pfizer Inc, Cambridge, Massachusetts, USA

⁴Office of Clinical Pharmacology, Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA

⁵University of California San Francisco, San Francisco, California, USA

⁶GlaxoSmithKline, Chapel Hill, North Carolina, USA

⁷Adagene Inc, San Diego, California, USA

⁸York College, The City University of New York, Jamaica, New York, USA

⁹Gilead Sciences Inc, Foster City, California, USA

Study diverse groups during drug development

Foster diversity, equity and inclusion in clinical trials by

- **predefining enrollment targets** based on the intended patient population
- **increasing the diversity of colleagues** associated with the oversight and conduct of clinical studies



Gleichheit

Diversität

Gerechtigkeit

Zugänglichkeit

Aufnahme

Zugehörigkeit

Source: internet, origin unknown



Wrap-up and take to work messages

Wrap up

- Pharmacology is diverse
- Several barriers to correct dosing exist
- With ongoing efforts, these are surmountable



Take to work messages

- Team work: listen and learn from each other
- Report adverse drug reactions – [pharmacovigilance](#)
- Diverse teams are better at working with diverse patients
- Resources:
 - Clinical decision support e.g.
 - [easyDOAK](#)
 - www.dosing.de
 - compendium.ch
 - [FORTA](#)
 - [PEDeDose](#)
 - embryotox.de
 - <https://uktis.org/>
 - Clinical Pharmacology consultations

6



Thank you
Questions?

anne.leuppi-taegtmeyer@usb.ch
klinpharm@ksbl.ch

Thank you to Dr. Kanchan Dongre for her help

Citations

- Agaronnik ND, Iezzoni LI. Accessible Weight Scales and Exam Tables - New Federal Regulations. N Engl J Med. 2024 Sep 26;391(12):1077-1079.
- Brown K, Etrouth S, Jayachandran P, Moore J, Oni-Orisan A, Vasist L, Zheng S, Zhou Z, Dresser M. Diversity in Clinical Pharmacology: A Call to Action. Clin Pharmacol Ther. 2023 Mar;113(3):483-485.
- Dongre K, Schmid Y, Nussbaum L, Winterhalder C, Bassetti S, Holbro A, Degen L, Leuppi-Taegtmeyer AB. Gastrointestinal bleeding during anticoagulation with direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists. Glob Cardiol Sci Pract. 2022 Dec 30;2022(3):e202221.
- Livio F, Rodieux F. Auswirkungen des Geschlechts auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik . Vigilance News Edition 33, November 2024, Swissmedic.
- <https://www.bps.ac.uk/careers-in-pharmacology/a-level-and-college-student/what-is-pharmacology>
- <https://globaldiversitypractice.com/what-is-diversity-inclusion/>
- <https://signstation.org/how-to-count-in-sign-language/>