



FARMAKOGENEETIKA RAKENDAMINE PSÜHHIAATRIAS

22.09.2023

Täna kavas

- 14:00** **Seminari sissejuhatus** – SYNLAB;
Avasõnad – dr Anne Kleinberg, Eesti Psühhiaatrite Seltsi juht
- 14:05** **Pharmacogenetics in general** – **Jari Forsström**, Chief Medical Officer, Abomics Oy
- 14:55** **Farmakogeneetika DNA paneel** – Triin Lillsaar, laborispetsialist, SYNLAB
- 15:10** **Farmakogeneetika roll psühhiaatri töös** – dr Mari-Liis Laanetu, Confido vaimse tervise kliiniku juht ja psühhiaater



Pharmacogenetics in patient care

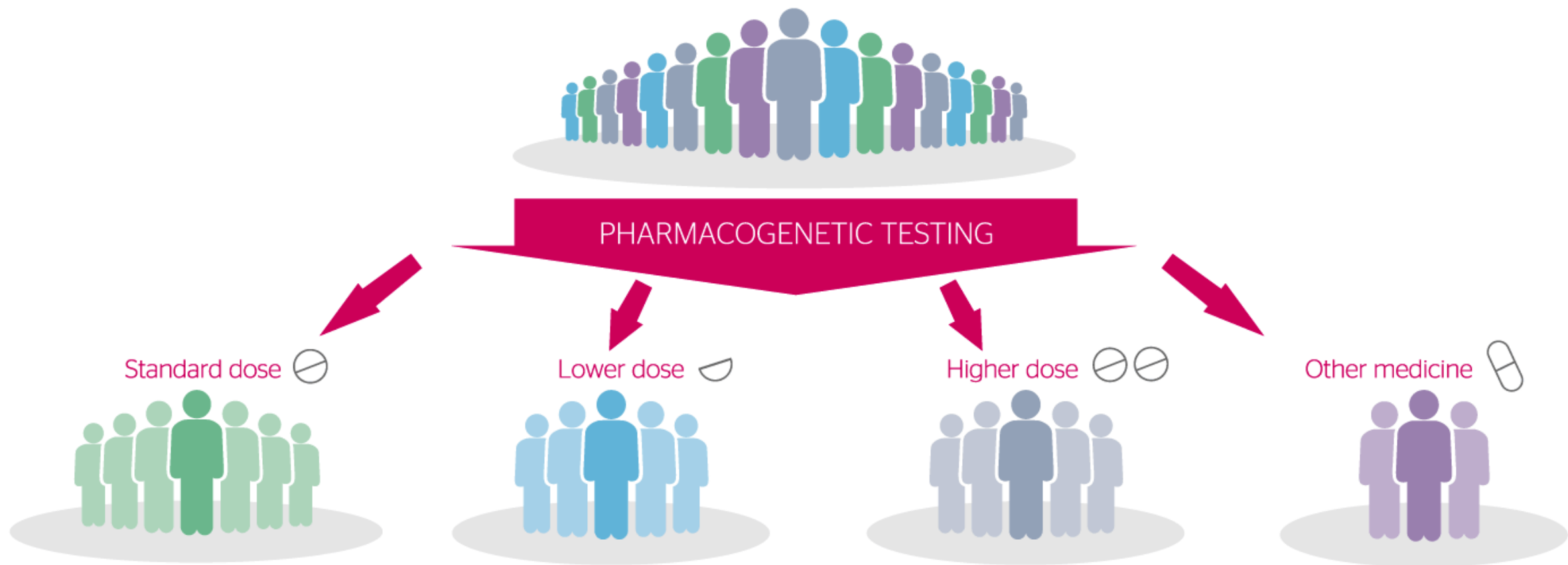
Jari Forsström, Chief Medical Officer, Abomics Oy



The same dose does not work for all



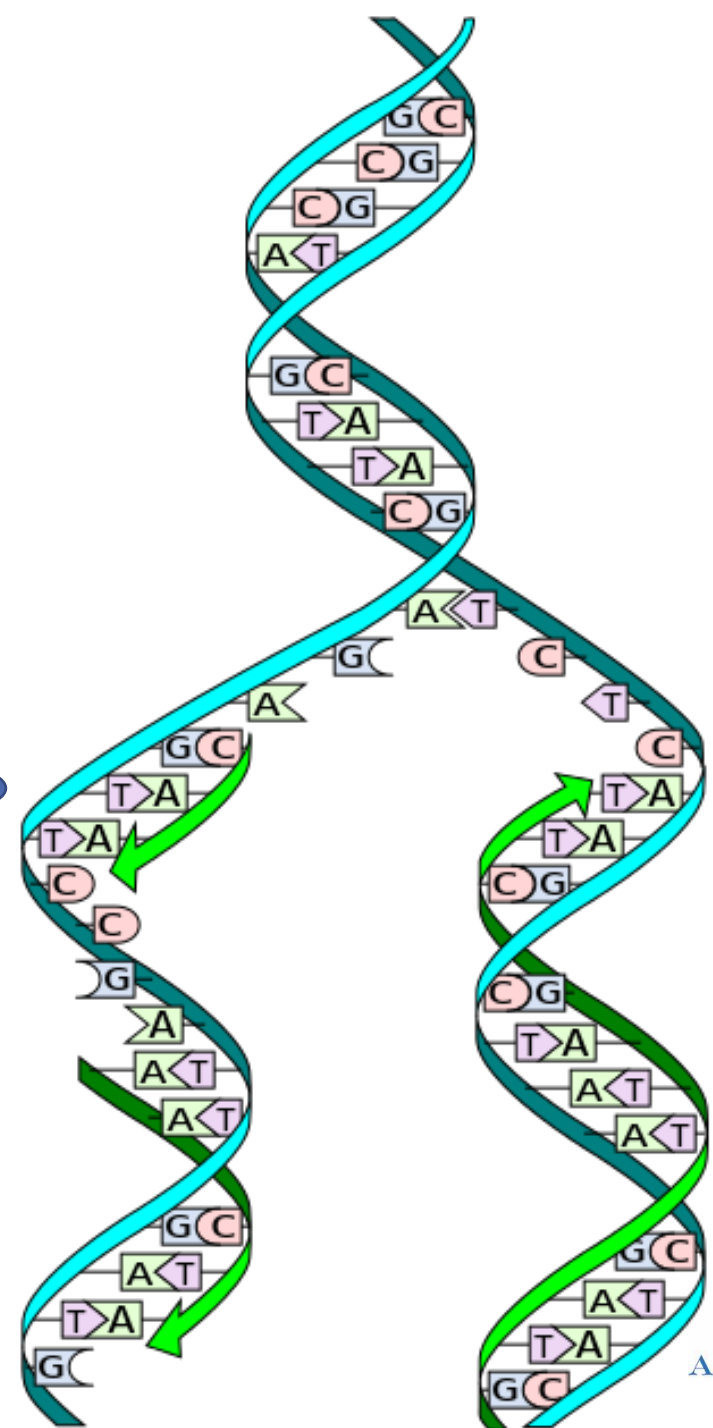
USING PHARMACOGENETICS FOR PERSONALISING MEDICATION



Pharmacogenetics

Pharmacogenetics is a field of pharmacology, which studies the effects of hereditary factors in the metabolism and effects of drugs in patients.

"I don't have any allergies, but I am a poor CYP2D6 metabolizer"



Classifying the metabolism in groups

- Based on PGx testing, metabolism is classified in 2-5 groups depending on the gene
 - Ultrarapid metabolizer
 - Normal metabolizer (ent. Extensive metabolizer)
 - Intermediate metabolizer
 - Poor metabolizer
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)
 - Publishes practice guidelines in pharmacogenetics
 - Standardized terminology is important, since same terms are used in dosing instructions in drug information.

Vioxx case

- Merck and Co. pulled its drug Vioxx from the market in September 2004 after a study showed it doubled the risk of heart attack and stroke in people who took Vioxx for at least 18 months.
- The New Jersey-based drug maker has since been sued by more than 7,000 people who claim to have been harmed by Vioxx.

In many new drugs the genotype information is needed to be able to use the drug properly

E.g. Mayzent™ (siponimod)

4.2 Posology and method of administration

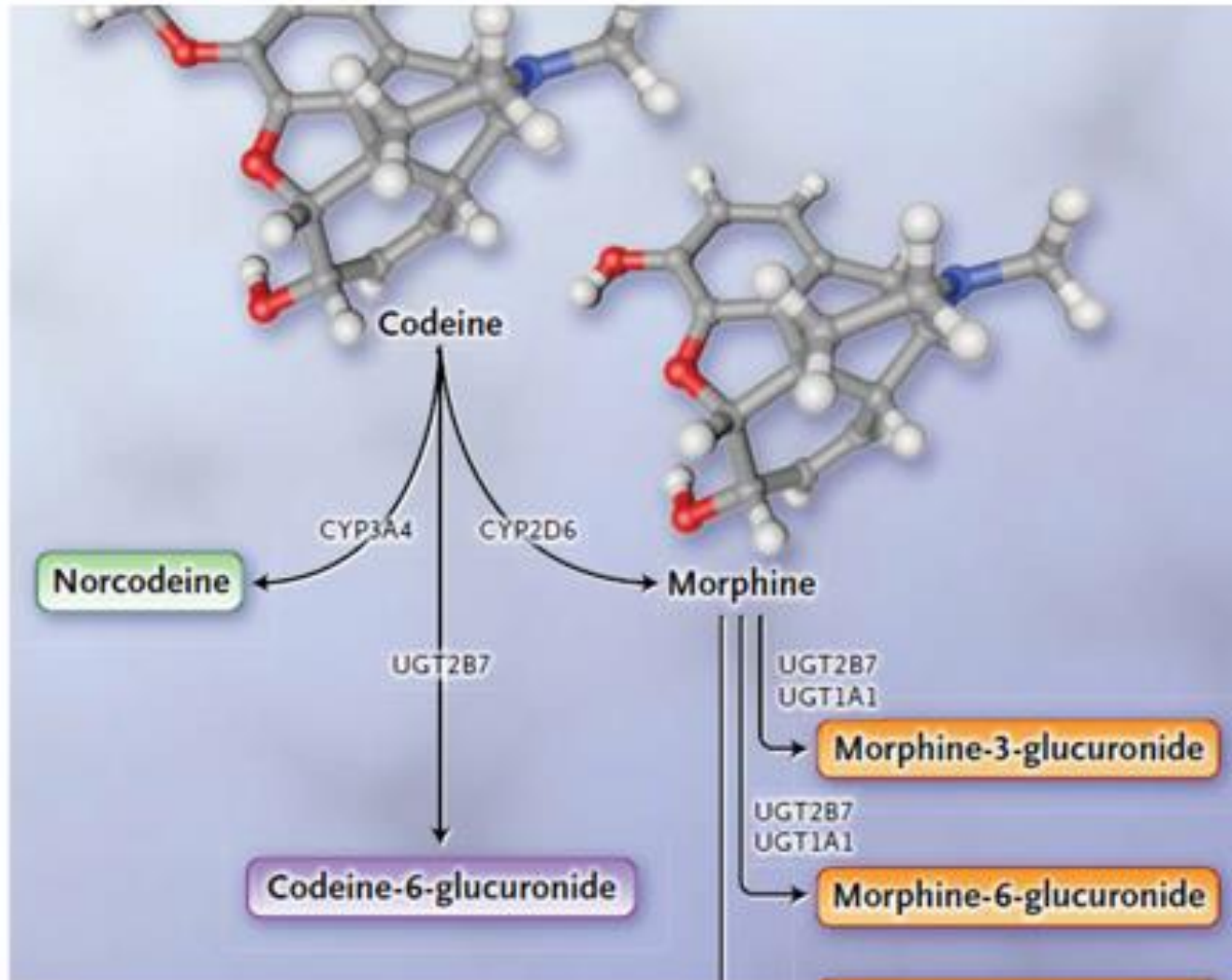
- Treatment with siponimod should be initiated and supervised by a physician experienced in the management of multiple sclerosis.
- Before initiation of treatment, patients must be genotyped for CYP2C9 to determine their CYP2C9
- metaboliser status (see sections 4.4, 4.5 and 5.2).
- In patients with a CYP2C9*3*3 genotype, siponimod should not be used (see sections 4.3, 4.4 and 5.2)
- In CYP2C9 *1/*3 and *2/*3 daily dose should be 1 mg/day

In many new drugs the genotype information is needed to be able to use the drug properly

E.g. RXULTI™ (brexpiprazole)

Factors	Adjusted dose
CYP2D6 poor metabolisers	
Known CYP2D6 poor metabolisers	Administer half of the recommended dose
Known CYP2D6 poor metabolisers taking strong/moderate CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of the recommended dose
Patients taking CYP2D6 inhibitors and/or CYP3A4 inhibitors	
Strong CYP2D6 inhibitors	Administer half of the recommended dose
Strong CYP3A4 inhibitors	Administer half of the recommended dose
Strong/moderate CYP2D6 inhibitors with strong/moderate CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of the recommended dose

Codeine and CYP2D6



Morphine dose from 30 mg codeine

- Pharmacology text-book information in 1980s: 15% is metabolised to morphine 30 mg codeine → 4,5 mg morphine. True only in normal metabolisers
- CYP2D6 Poor metabolisers produce less than 0,5 mg morphine
- UM metaboliser can produce over 15 mg morphine
- Over 30 times difference between poor and ultrarapid

Codeine warnings

Codeine is also contraindicated in the following:

- In all paediatric patients (0-18 years of age) who undergo tonsillectomy and/or adenoidectomy for obstructive sleep apnoea syndrome due to an increased risk of developing serious and life-threatening adverse reactions (see section 4.4)
- In women during breastfeeding (see section 4.6)
- In patients for whom it is known they are CYP2D6 ultra-rapid metabolisers

Benefits of pre-emptive testing

A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study



Jesse J Swen, Cathelijne H van der Wouden, Lianne EN Manson*, Heshu Abdullah-Koolmees, Kathrin Blagec, Tanja Blagus, Stefan Böhringer, Anne Cambon-Thomsen, Erika Cecchin, Ka-Chun Cheung, Vera HM Deneer, Mathilde Dupui, Magnus Ingelman-Sundberg, Siv Jonsson, Candace Joefeld-Roka, Katja S Just, Mats O Karlsson, Lidija Konta, Rudolf Koopmann, Marjolein Kriek, Thorsten Lehr, Christina Mitropoulou, Emmanuelle Rial-Sebbag, Victoria Rollinson, Rossana Roncato, Matthias Samwald, Elke Schaeffeler, Maria Skokou, Matthias Schwab, Daniela Steinberger, Julia C Stingl, Roman Tremmel, Richard M Turner, Mandy H van Rhenen, Cristina L Dávila Fajardo, Vita Dolžan, George P Patrinos, Munir Pirmohamed, Gere Sunder-Plassmann, Giuseppe Toffoli, Henk-Jan Guchelaar, on behalf of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium†*

Summary

Background The benefit of pharmacogenetic testing before starting drug therapy has been well documented for several single gene–drug combinations. However, the clinical utility of a pre-emptive genotyping strategy using a pharmacogenetic panel has not been rigorously assessed.

Lancet 2023; 401: 347–56

See [Comment](#) page 320

*Contributed equally

†Members listed in the appendix



PREPARE TRIAL

- A randomized controlled cross-over trial of 6944 subjects from 7 European countries
- Subjects were recruited if they were prescribed at least one of the 41 study drugs (for example escitalopram, metoprolol, codeine, clopidogrel etc)
- Pharmacogenetic test at baseline
- Follow-up of 12 weeks
- In the study group 30% less adverse reactions

Pharmacogenetic test panel

- ABCG2
- ALDH2
- BCHE
- CACNA1S
- CYP1A2
- **CYP2B6**
- **CYP2C19**
- CYP2C8
- **CYP2C9**
- CYP2C_rs12777823
- **CYP2D6**
- CYP3A4
- **CYP3A5**

CYP4F2
DPYD
F2
F5
G6PD
GRIK4
IFNL3
MTHFR
NAT2
NFIB
NUDT15
SLCO1B1
TPMT
UGT1A1
VKORC1

Genes included in the
Prepare study are
bolded

Clinical significance

A

Pharmacogenetic factors do not have significant effect on drug effectiveness or adverse reactions.

B

Drug effectiveness or adverse reactions may have pharmacogenetic variation, but the clinical significance is low for most patients. Monitor drug response and possible adverse reactions. If genetic test result is available, consider changing drug or dosing based on result.

C

Drug effectiveness or adverse reactions are having pharmacogenetic variation with intermediate relevance. If genetic test result is available, consider changing drug or dosing based on result. If genetic test has not been conducted, consider ordering test.

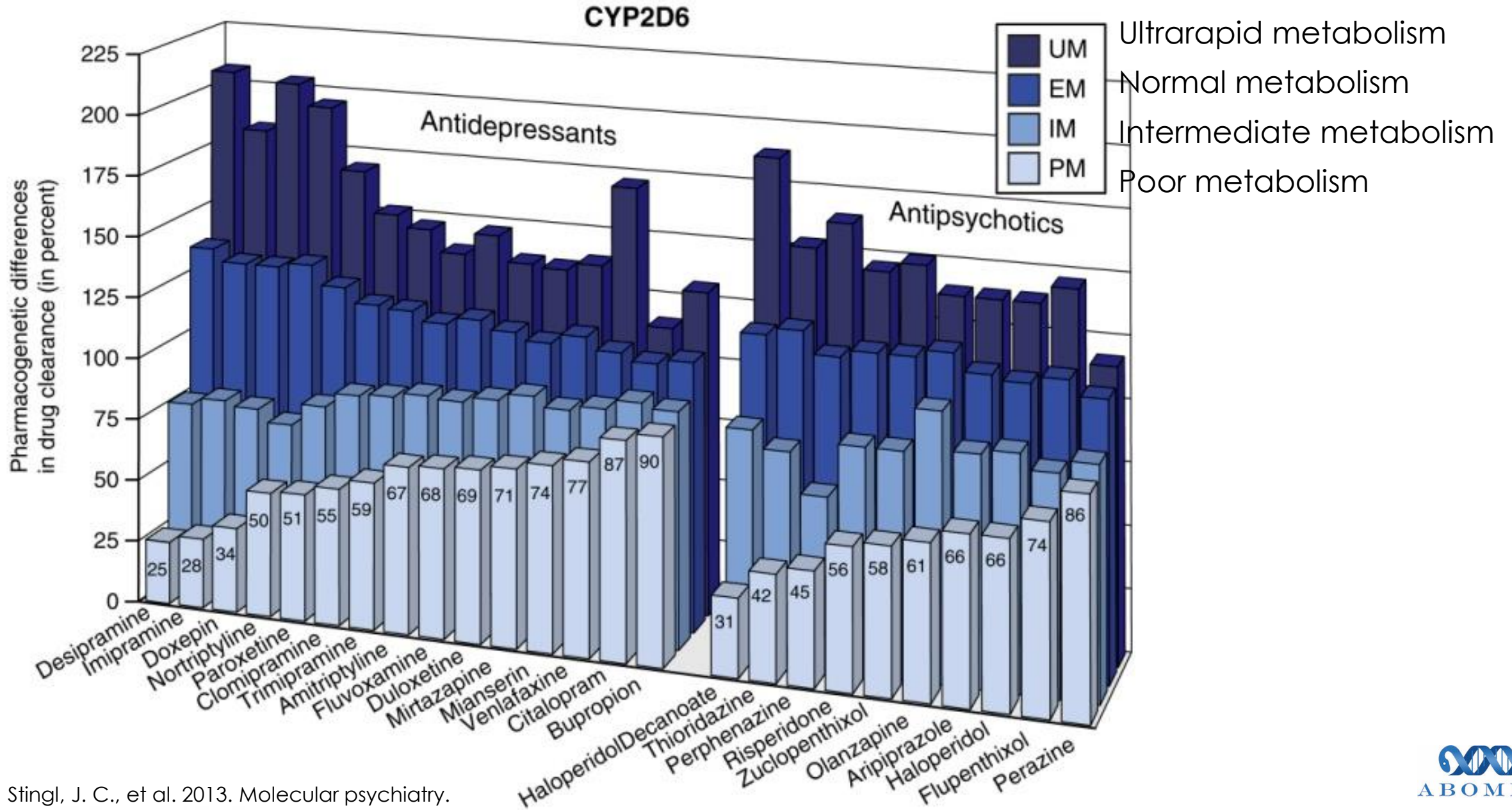
D

Drug effectiveness or adverse reactions are having pharmacogenetic variation with significant relevance. Order genetic test, or check existing test result before prescribing drug. Check dosing and administration based on test result.

CYP2D6 drugs DDD/1000 inhabitant/day

• D metoprolol	11,01	• C oxycodone	1,63
• C venlafaxine	10,07	• D tamoxifen	1,06
• D codeine	7,21	• D metoclopramide	1,01
• D amitriptyline	2,96	• D nortriptyline	0,53
• C tramadol	2,76	• D doxepin	0,49
• D paroxetine	2,33	• C haloperidol	0,44
• D aripiprazole	2,17	• C ondansetron	0,14
• D risperidone	1,87	• D atomoxetine	0,13
• D vortioxetine	1,68		

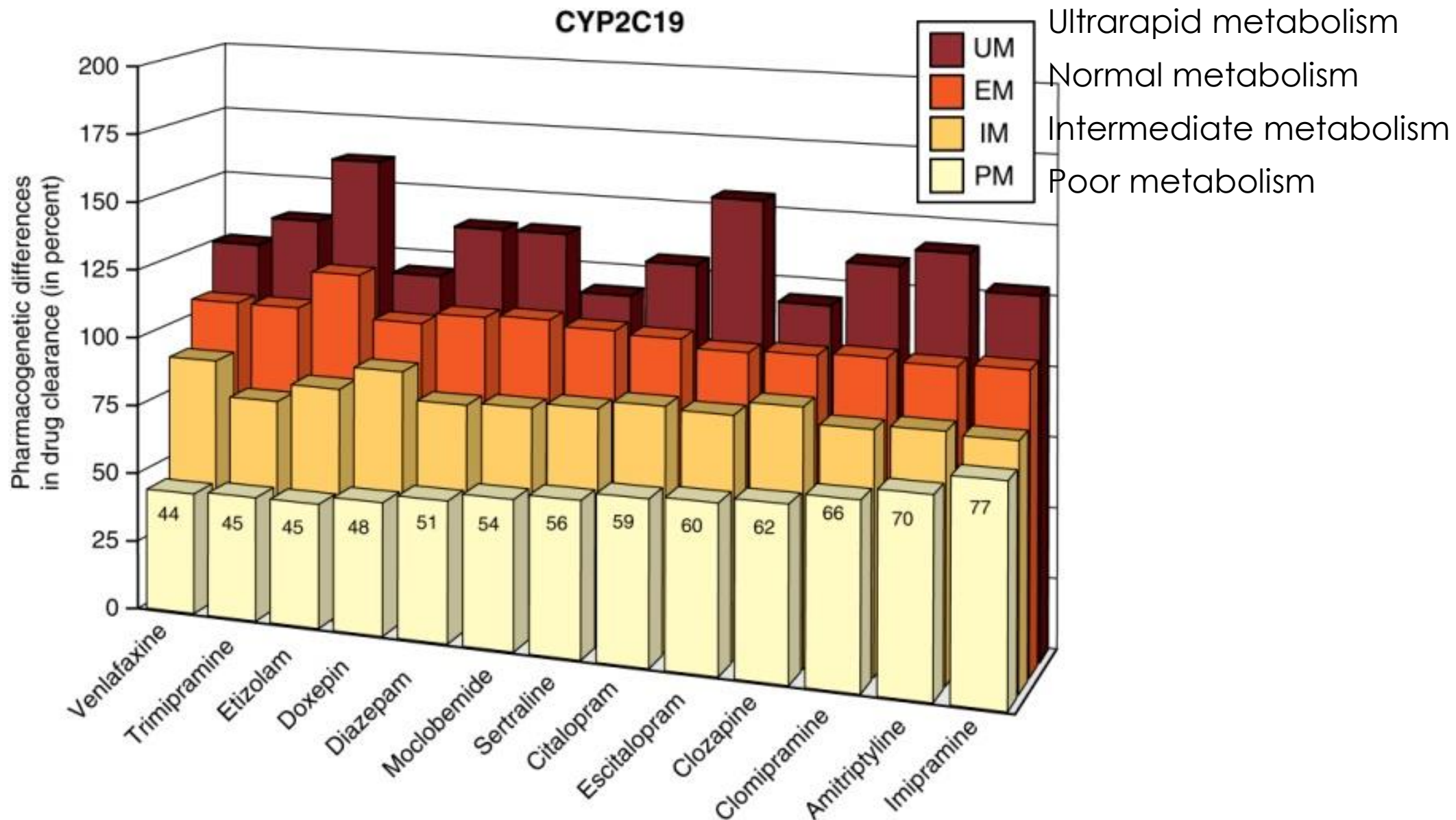
Source: Kela prescription statistics in Finland 2017



CYP2C19 drugs DDD/1000 inhabitant/day

• B pantoprazol	32,19	• D doxepin	0,49
• C escitalopram	15,31	• B lacosamide	0,36
• B esomeprazol	13,82	• B moclobemide	0,35
• B omeprazol	9,94	• D clobazam	0,34
• C citalopram	9,93	• B phenytoin	0,20
• B sertraline	7,78	• B clomipramine	0,20
• D clopidogrel	7,79	• B trimipramine	0,10
• B lansoprazol	6,64	• C voriconazole	0,01
• B diazepam	5,10		
• C amitriptyline	2,96		

CYP2C19



Clopidogrel and CYP2C19

- In Finland 45.000 prescriptions every year.
 - In 25-30 % of patients the effect of drug is poor due to poor or intermediate metabolism of CYP2C19
- According to recommendations CYP2C19 genotype should be checked in clopidogrel patients

Clopidogrel and CYP2C19

Thursday, February 18, 2021

Plavix manufacturers to pay \$834 million to state of Hawaii

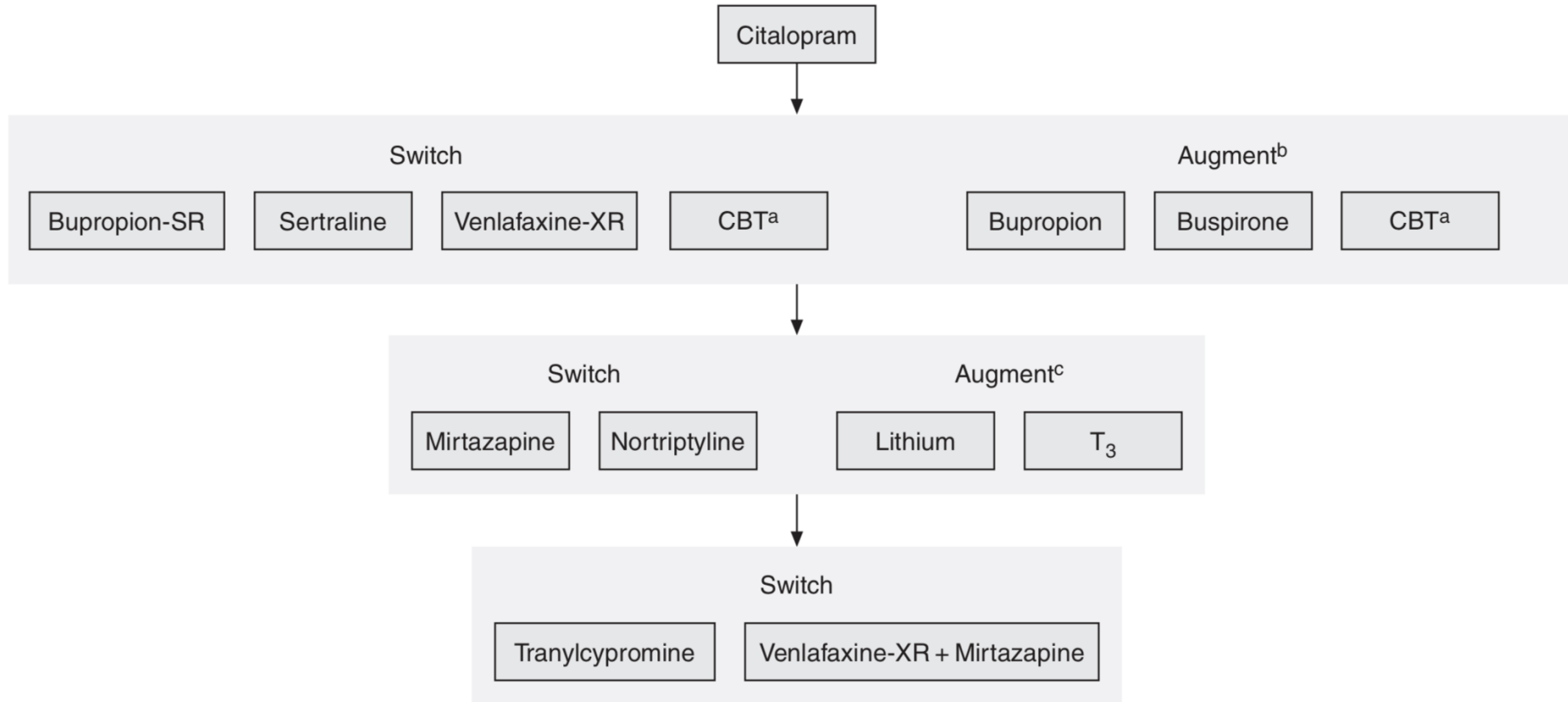
Bristol-Myers Squibb Co and Sanofi, the manufacturers of Plavix (clopidogrel) have been ordered to pay over \$834 million to the state of Hawaii after failing to warn about the drug's potential health risks to patients with combinations of *CYP2C19* variants which result in a CYP2C19 poor metabolizer status.

Clopidogrel is metabolized to its active metabolite by CYP2C19, as shown in [the PharmGKB clopidogrel pathway](#). Patients carrying *CYP2C19* no function alleles (e.g. *CYP2C19*2*) have reduced or no conversion of clopidogrel to the active metabolite, which puts them at an increased risk of cardiovascular events. The [CPIC guideline for clopidogrel](#) recommends that CYP2C19 intermediate and poor metabolizers receive alternative antiplatelet therapy.

The companies were found to have violated Hawaii's consumer protection laws by not disclosing that Plavix would be ineffective for as many as 30% of patients in Hawaii, many of whom are of Asian and Pacific Islander descent. Some *CYP2C19* no function variants, such as *CYP2C19*2*, are found at higher frequencies in Asian and Pacific Islander populations compared to their frequency in European populations (see [the CYP2C19 allele frequency table](#)).

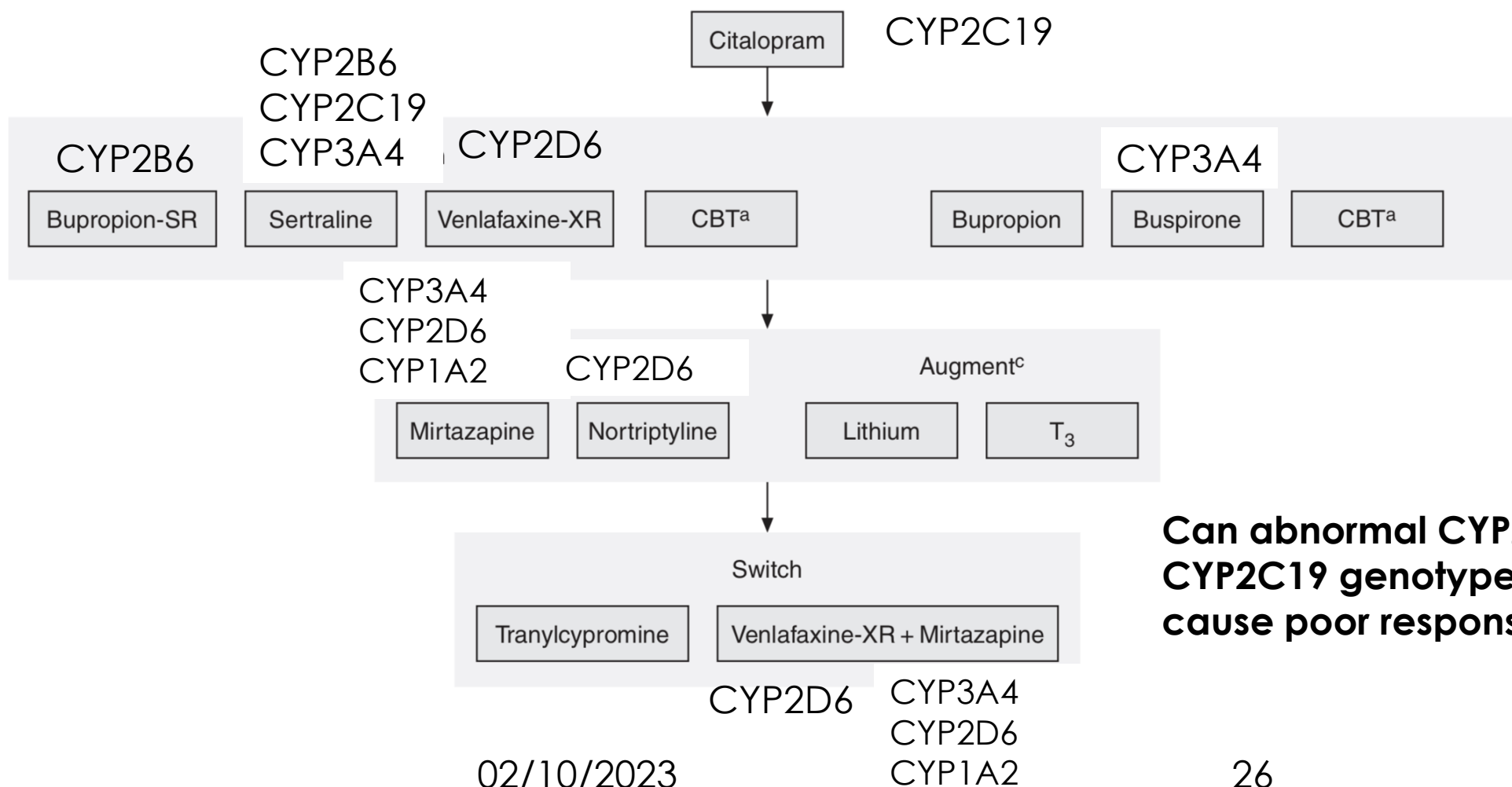
MDD:n hoito – Star*D study

Figure 1. Sequential Therapies Evaluated in the STAR*D Trial



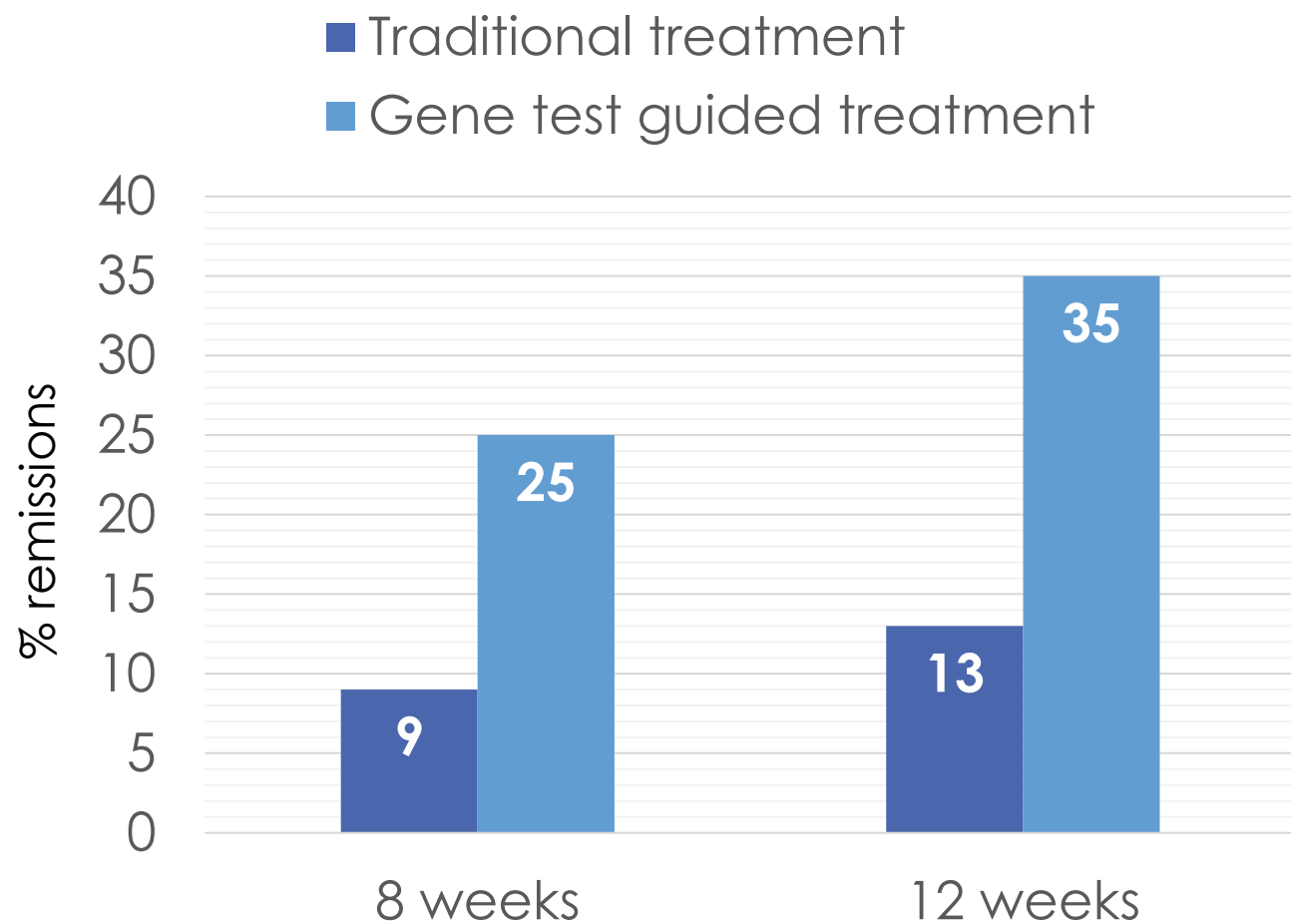
STAR*D results and CYP enzymes

Figure 1. Sequential Therapies Evaluated in the STAR*D Trial



Can abnormal CYP2D6 + CYP2C19 genotypes cause poor response?

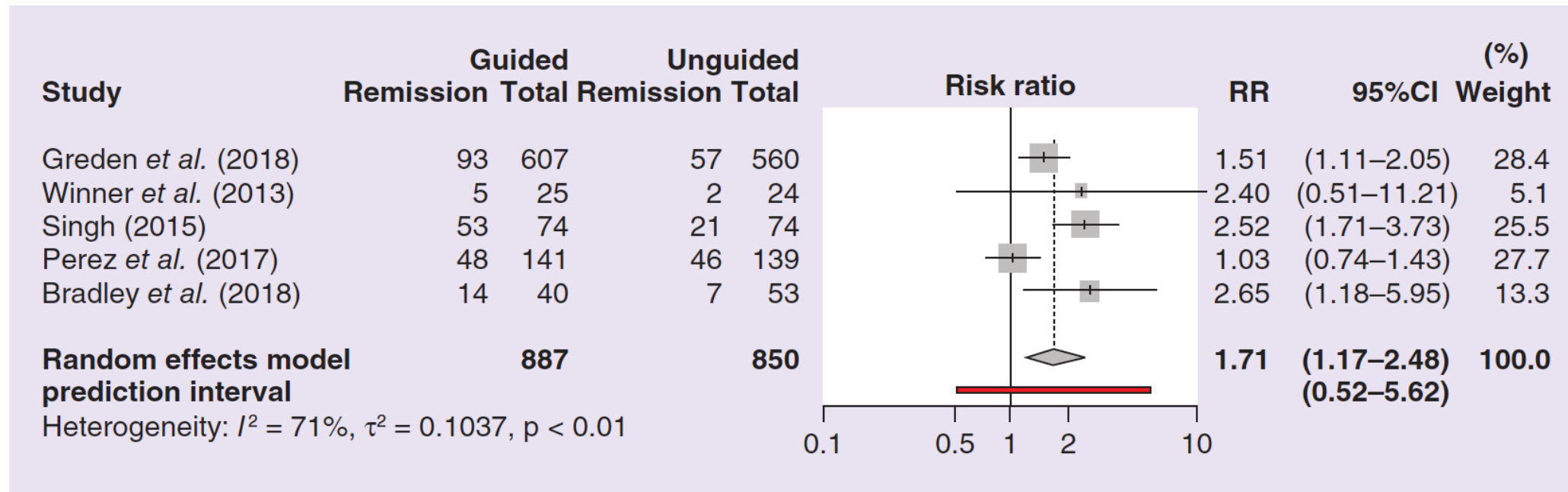
Treatment of depression



Bradley et al. [J Psychiatr Res.](#) 2018

Clinical Outcomes of Pharmacogenetics in Treatment of Depression

A systematic review and meta-analysis showed that individuals with major depressive disorder receiving pharmacogenetic-guided therapy were 1.71 ($p = 0.005$) times more likely to achieve symptom remission relative to individuals who received treatment as usual.^[Bousman]



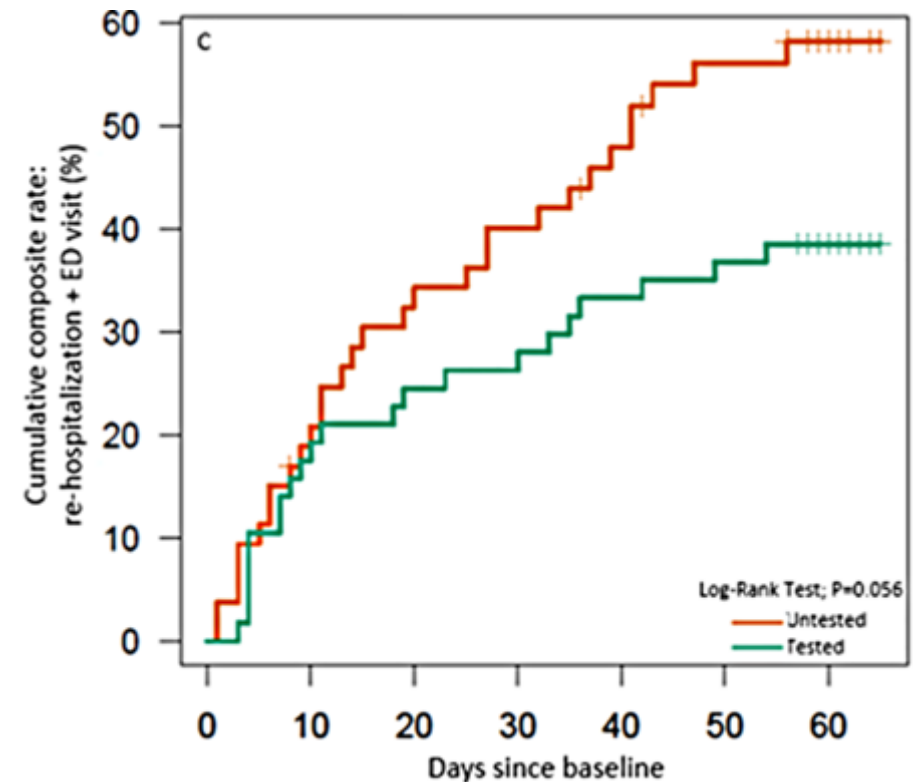
[Bousman]
 Bousman, C. A.,
 Arandjelovic, K.,
 Mancuso, S. G.,
 Eyre, H. A., &
 Dunlop, B. W.
 (2019).
 Pharmacogenetic
 tests and
 depressive
 symptom
 remission: a meta-
 analysis of
 randomized
 controlled trials.
Pharmacogenomics
 , 20(01), 37-47.
<https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0142>

Figure 2. Forest plot of random-effects meta-analyses of five prospective, randomized controlled trials that examined the effect of pharmacogenetic-guided therapy on remission in major depressive disorder.

RR: Relative risk.

Pharmacogenetics and polypharmacy

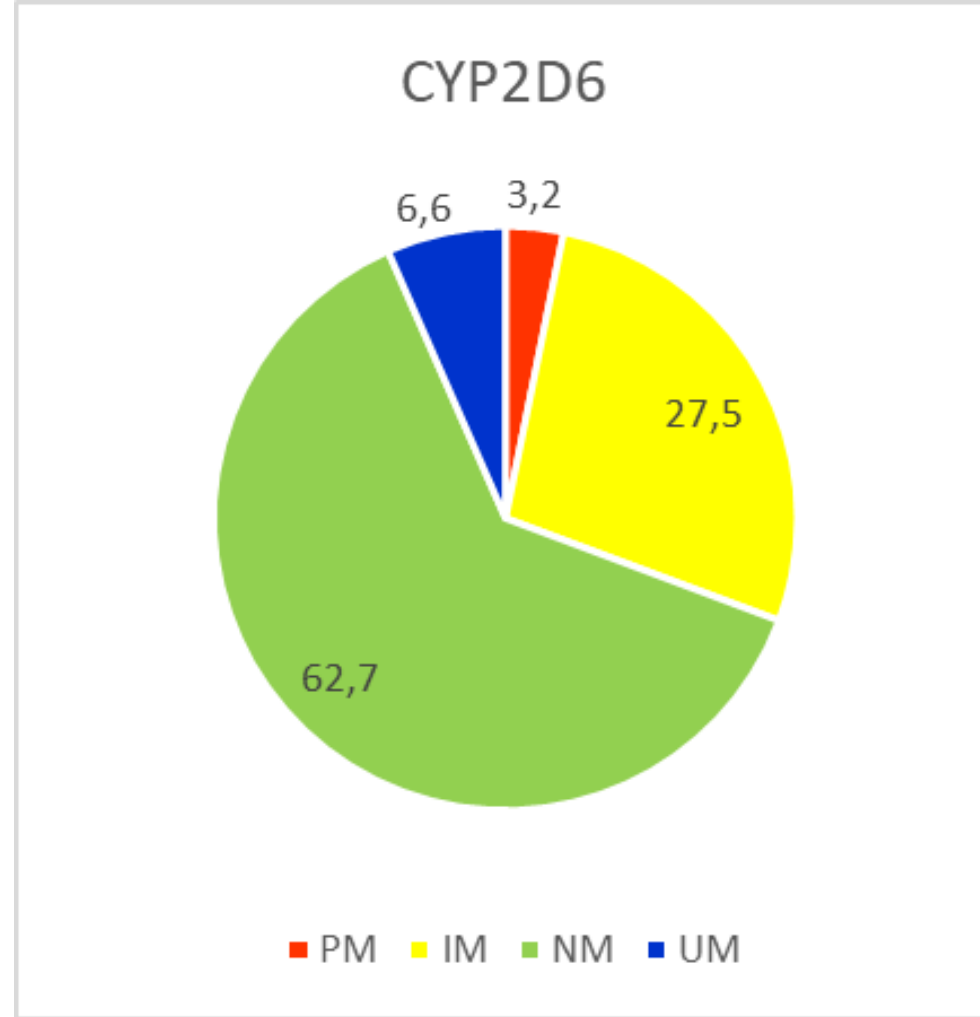
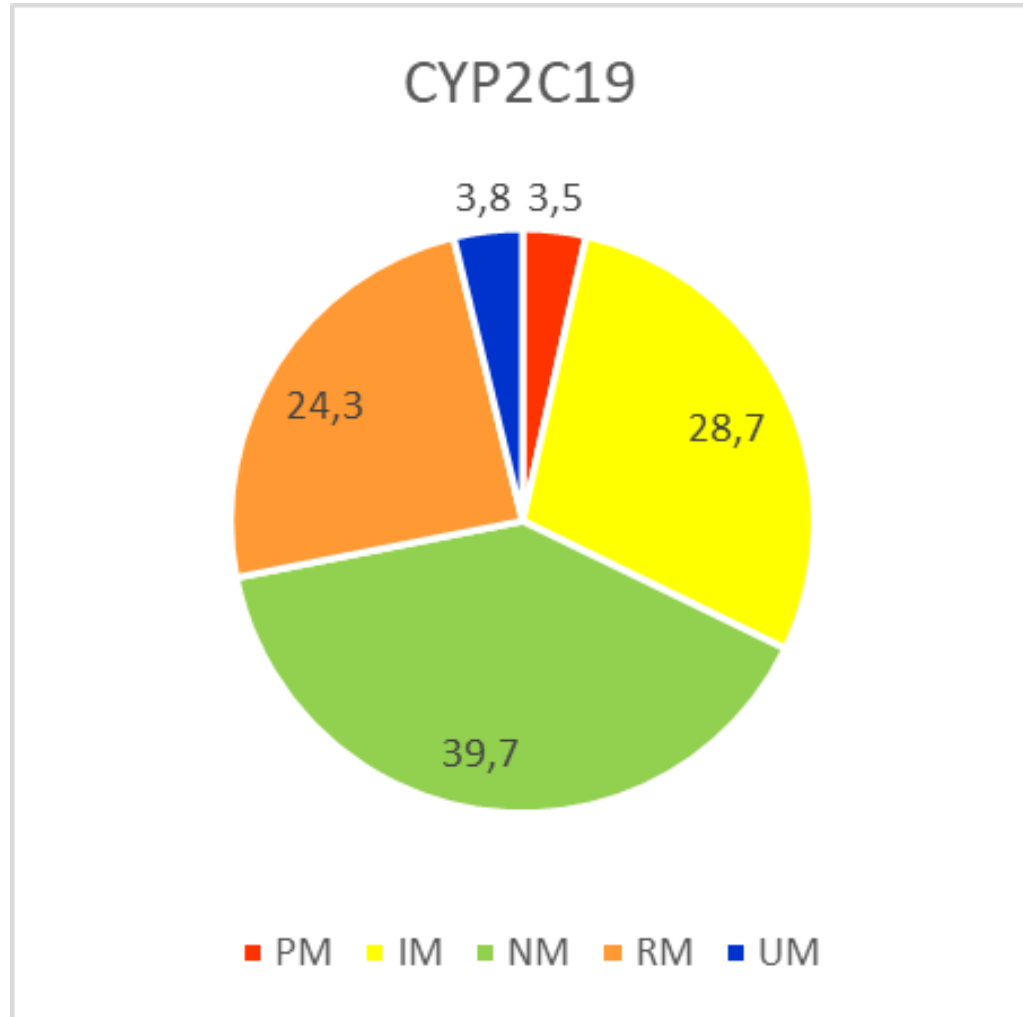
- In the USA patients over 50 years who have been tested with pharmacogenetics panel, the need for acute care or hospitalization is significantly smaller in 2 months following discharge
- Emergency visits average:
 - In tested patients 0,39 kpl
 - In untested patients 0,66 kpl
 - (RR 0.58; 95% CI, 0.34±0.99; P = 0.045)
- Hospitalization on an average:
 - In tested patients 0,33
 - In untested patients 0,70
 - (RR 0.48; 95% CI, 0.27±0.82; P = 0.007)



[Elliott] Elliott, L. S., Henderson, J. C., Neradilek, M. B., Moyer, N. A., Ashcraft, K. C., & Thirumaran, R. K. (2017). Clinical impact of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool in polypharmacy home health patients: A prospective pilot randomized controlled trial. PloS one, 12(2), e0170905.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170905>

CYP2D6 and CYP2C19 phenotypes in Finland



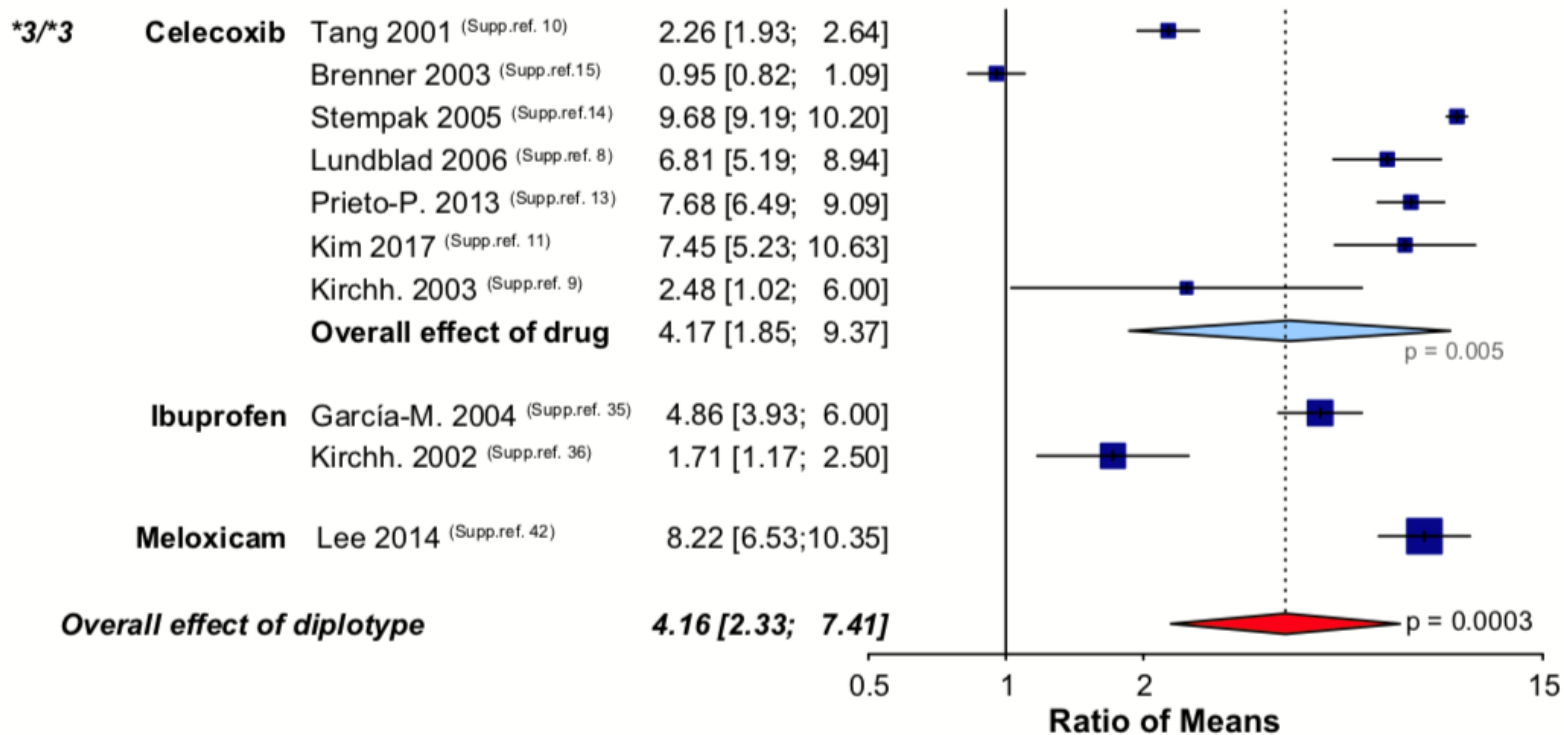
Genes CYP2D6 and CYP2C19 are independent

- CYP2D6 normal metabolism in 62,7 % of patients
- CYP2C19 normal metabolism in 39,7 % of patients
- Likelihood that both are normal is:

$$0,627 * 0,397 * 100 \% = \mathbf{24,9 \%}$$

- In **75,1 %** of patients either CYP2D6 or CYP2C19 is abnormal.

CYP2C9 phenotype and anti-inflammatory drugs



*1/*3 genotype roughly double concentration compared to *1/*1



GeneAccount



You were tested for 22 genes, out of which 6 may affect the efficacy or safety of your medication: **CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, IFNL3, UGT1A1, VKORC1**



Your genetic factors may affect the efficacy or safety of 106 drugs.

TEST SUMMARY

TABLE OF CONTENTS

- Introduction
- Summary of medications included in the report
- Classification of drug recommendations
- Highly affected medications ordered by therapeutic area
- Summary of tested genes and their predicted phenotypes
- Drug-specific recommendations
- Gene-specific results and their predicted phenotypes
- Raw data

This is the report of your pharmacogenetic test results. The report contains information on the tested genetic variants and their effects on the safety and efficacy of medications. **This report should not be used to change medications without guidance from a physician. Always consult your physician before making any changes to your medications.**

First, here is a short list of terms to understand the report better:

- variant = a genetic alteration which deviates from the common form
- genotype = the composition of your genetic variants for a gene
- phenotype = a property or function caused by a genotype, e.g. "rapid metabolizer" or "increased risk"

The report is divided into three major sections: gene-specific recommendations for medications, detailed genotype results and the raw data of your variants.

It is vital to remember that drug responses may be affected by other genetic variants not included in this report. Additionally, many other individual factors,

HIGHLY AFFECTED MEDICATIONS ORDERED BY THERAPEUTIC AREA

Therapeutic area		Active ingredient	Phenotype	Classification
Alimentary Tract And Metabolism	Antiemetics And Antinauseants	ondansetron	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	C
	Other Alimentary Tract And Metabolism Products	eliglustat	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
Blood And Blood Forming Organs	Antithrombotic Agents	clopidogrel	CYP2C19 IM Intermediate Metabolizer	C
		warfarin	CYP2C9 NM Normal Metabolizer	C
		warfarin	VKORC1 Reduced expression of the enzyme	C
Cardiovascular System	Beta Blocking Agents, Plain	metoprolol	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
	Beta Blocking Agents And Thiazides	metoprolol	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
	Beta Blocking Agents And Other Antihypertensives	metoprolol	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
General Antiinfectives For Systemic Use	Antimycotics For Systemic Use	voriconazole	CYP2C19 IM Intermediate Metabolizer	C
Antineoplastic And Immunomodulating Agents	Other Cytostatics	irinotecan	UGT1A1 IM Intermediate Metabolizer	C
	Immunostimulating Agents	peginterferon alfa-2a	IFNL3 Unfavorable response genotype	D

Nervous System	Opioids	codeine	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
		tramadol	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
	Antipsychotics	haloperidol	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	C
		risperidone	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	C
	Antidepressants	amitriptyline	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
		citalopram	CYP2C19 IM Intermediate Metabolizer	C
		clomipramine	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
		doxepin	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
		escitalopram	CYP2C19 IM Intermediate Metabolizer	C
		nortriptyline	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
		paroxetine	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
		trimipramine	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D
	Psychostimulants	atomoxetine	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	C
	Psycholeptics And Psychoanaleptics In Combination	amitriptyline	CYP2D6 UM Ultrarapid Metabolizer	D

citalopram



With this genotype the metabolism of citalopram is reduced. Recommendation by a Dutch board of experts (Dutch Pharmacogenetics Working Group): The risk of QT prolongation and therefore also the theoretical risk of torsades de pointes is increased as the gene variation leads to an increased citalopram plasma concentration. If you follow the dose recommendation below, the increased plasma concentration and the increased risk of QT prolongation will be offset. Do not exceed the following daily doses (50% of the standard maximum dose): 1. Adults up to 65 years: 20 mg as tablets or 16 mg as drops. 2. Adults 65 years or older: 10 mg as tablets or 8 mg as drops.

CYP2C19: IM Intermediate Metabolizer

metoprolol

D

With this genotype the exposure to metoprolol is potentially decreased. If efficacy is insufficient, dosage recommendation by a Dutch group of experts (Dutch Pharmacogenetics Working Group) may be beneficial: Heart failure: select alternative drug (e.g., bisoprolol, carvedilol) or titrate dose to a maximum of 250% of the normal dose in response to efficacy and adverse drug effects (ADEs). Other indications: select alternative drug (e.g., atenolol, bisoprolol) or titrate dose to a maximum of 250% of the normal dose in response to efficacy and ADEs.

CYP2D6: UM Ultrarapid Metabolizer

How to know when PGx is relevant

- Abomics maintains GeneRx database
- Can be used with a browser
- Can be integrated to electronic patient records
- Multiple languages
 - English, Finnish, Swedish, Estonian, French, Dutch, German, Romanian.
- Queries can be made with drug substance or with a gene
- Access with IP-number or password
- Can be ordered from Synlab



GeneRx – farmakogeneetika andmebaas

GeneRx on farmakogeneetika andmebaas, millesse on kantud u 200 erinevat raviainet, millele avaldab mõju ensüümi metaboliseerimise kiiruse geneetiline varieeruvus. Farmakogeneetilised analüüsid võimaldavad arstidel valida patsiendi individuaalse genotüübi kohaselt õigeid ravimeid õigetes annustes. GeneRx aitab arstil tuvastada juhtumis, mil geneetiline analüüs on soovitatav, ja juhendab geneetilise analüüsi tulemusi selgelt tõlgendama.

[Lisateave andmebaasi GeneRx kohta](#)



CYP2D6



Kuvatud: 87 kirjet (1-25)

Näita kirjeid 25 kaup

Ravim	Geen	Klassifikatsioon	Soovitus	ATC	Lisateave
amitriptüliin	CYP2D6	D4	Amitriptüliini metaboliseerib ensüüm CYP2D6. Selle geneetilise varieeruvuse tõttu võib ravimi ekspositsioon olla suurenenud või vähenenud. Soovitav on teha CYP2D6 analüüs või seda geeni sisaldav geenitest.	N06AA09 N06CA01	NÄITA TEAVET
aripiprasool	CYP2D6	D4	Aripiprasooli metaboliseerib ensüüm CYP2D6. Selle geneetilise varieeruvuse tõttu võib ravimi ekspositsioon olla suurenenud. Soovitav on teha CYP2D6 analüüs või seda geeni sisaldav geenitest.	N05AX12	NÄITA TEAVET
atomoksetiin	CYP2D6	D4	Atomoksetiini metaboliseerib ensüüm CYP2D6. Selle geneetilise varieeruvuse tõttu võib ravimi ekspositsioon olla suurenenud või vähenenud. Soovitav on teha CYP2D6 analüüs või seda geeni sisaldav geenitest.	N06BA09	NÄITA TEAVET
desipramiin	CYP2D6	D4	Desipramiini metaboliseerib ensüüm CYP2D6. Selle geneetilise varieeruvuse tõttu võib ravimi	N06AA01	NÄITA TEAVET

ATC-koodid

N06AA09 N06CA01

Kaubanimed

Amitriptylin Abcur

Klotriptyl

Klotriptyl Mite

Limbitrol

Pertriptyl

Triptyl

Vt ka

CYP2C19

Soovitused

Viited (12)

Analüüsid (1)

Tundmatu genotüüp

D4 Amitriptüliini metaboliseerib ensüüm CYP2D6. Selle geneetilise varieeruvuse tõttu võib ravimi ekspositsioon olla suurenenud või vähenenud. Soovitav on teha CYP2D6 analüüs või seda geeni sisaldav geenitest.

Fenotüübid

Aeglane metaboliseerija

D4 Selle genotüübiga võib amitriptüliini ekspositsioon suurened ja seega suurened ka kõrvaltoimete tekkerisk. Tuleks vältida selle ravimi kasutamist. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitused: kaaluda alternatiivset ravimit, mida ei metaboliseeri CYP2D6. Kui tritsüklilise ühendi kasutamine on põhjendatud, tuleb kaaluda soovitatava algannuse vähendamist 50%. Annuse kohandamiseks jälgida ravimi terapeutilist kontsentratsiooni. See soovitus kehtib suuremate esialgsete annuste korral haigusseisundite, nagu depressioon, raviks (ja mitte nt neuropatoloogilise valu raviks; siiski tuleks patsiendil hoolikalt jälgida ravivastuse tekkimist).

Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

C3 Selle genotüübiga võib amitriptüliini ekspositsioon suurened ja seega suurened ka kõrvaltoimete tekkerisk. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitused: tuleb kaaluda soovitatava algannuse vähendamist 25%. Annuse kohandamiseks jälgida ravimi terapeutilist kontsentratsiooni. See soovitus kehtib suuremate esialgsete annuste korral haigusseisundite, nagu depressioon, raviks (ja mitte nt neuropatoloogilise valu raviks; siiski tuleks patsiendil hoolikalt jälgida ravivastuse tekkimist). See soovitus on valikuline nendele patsientidele, kellel on CYP2D6 aktiivsuse skoor 1.

Tavapärane metaboliseerija

Patient case 1

- Middle-aged woman with prolonged depression. Difficulties in finding effective treatment for depression.
- In the pharmacogenetic panel:
 - CYP2D6 ultrarapid metabolism
 - CYP2C19 ultrarapid metabolism
- Citalopram was changed to sertraline and vortioxetine combination
- The patient returned to work within one month.

Lack of effect in depression drugs is often due to abnormalities in CYP2D6 or CYP2C19

Patient case 2

- Female university student visited university health care due to depression
- Pharmacogenetic panel was done
- Results:
 - poor metabolism in CYP2C19
 - heterozygote for F5 (Factor Leiden mutation)
- Treatments:
 - Vortioxetine with a normal dose was started for depression.
 - P-pills were changed to progesterone pills to reduce the risk of thromboembolic complications.

CYP2C19 metabolism was abnormal. Escitalopram or citalopram was not started, since the dosing would be complicated. The other finding was F5, which is quite common in the European population (5%). Combination p-pills are contraindicated for carriers of hereditary risks of thromboembolic complications.

Patient case 3

- 67-year-old male, in angiography stenosis in one main coronary artery. Treated by PTCA and a stent. After treatment anticoagulant was started for one month, which was replaced with clopidogrel after one month.
- After two months pain in the chest, diagnosed stent thrombosis, which was treated by PTCA. Discharged again with clopidogrel treatment
- After four months pain in the chest, minor infarction.
- In PGx test:
 - CYP2C19 slow metabolism
- Clopidogrel has no effect and the drug was replaced by ticagrelor. After that patient has not had any new thrombosis complications.



Thank you !

Jari Forsström

Abomics Oy
Tykistökatu 4 B
20520 Turku, Finland
www.abomics.fi

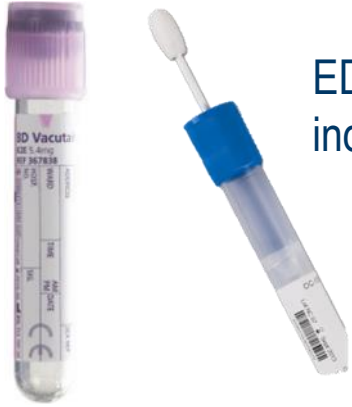


FARMAKOGENEETIKA: PROOVIVÕTUST TULEMUSTENI

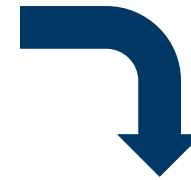
Triin Lillsaar

Molekulaardiagnostika laborispetsialist

Kuidas labor analüüsi teostab?



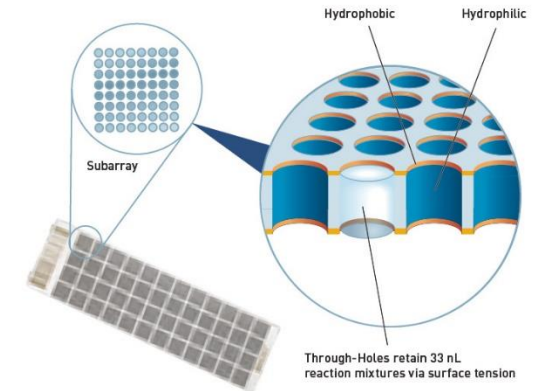
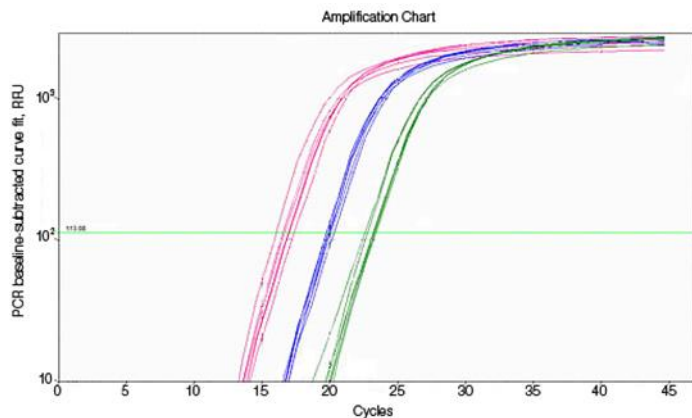
EDTA verst või suulimaskestakaapest eraldatatakse indiviidi DNA, sellele järgneb genotüpeerimine



SNP määratakse ThermoScientific QuantStudio™ 12K Flex platvormil OpenArray kiibil



CNV (koopiaarvu varjeeruvus) määratakse TagMan proovidega RT-PCR meetodil.

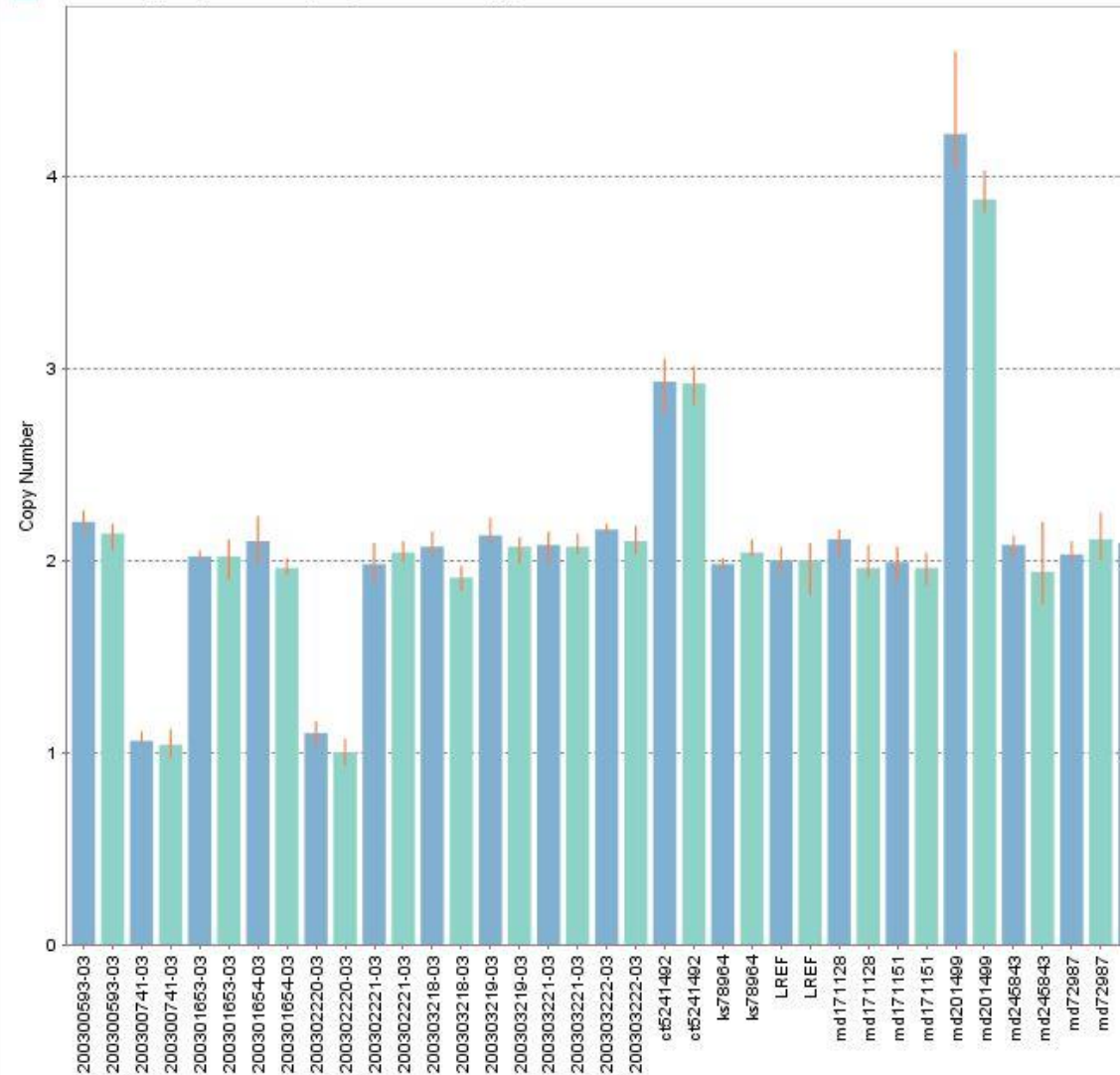


Koopiaarvu varieeruvus

Applied Biosystems CopyCaller® Software v2.1

1. File: CYP2D6_CNV_27-03-20.txt, Target: Hs00010001_Cn, Calibrator: LREF

2. File: CYP2D6_CNV_27-03-20.txt, Target: Hs04083572_Cn, Calibrator: LREF



Analüüsitavad geenid

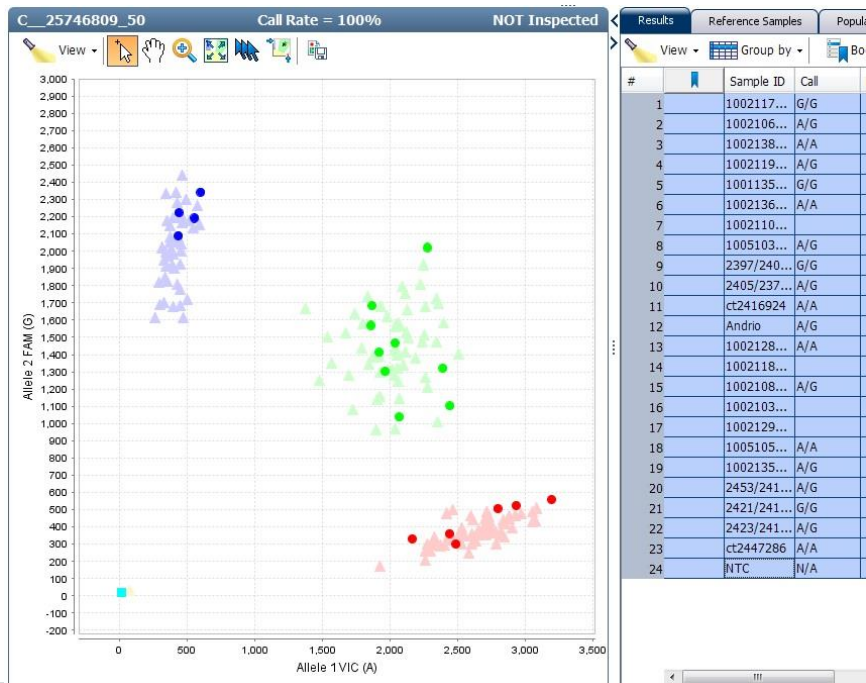
- 29 geeni interpretatsioon
- Otsesed ravimite metabolismi mõjutavad geenid (nt CYP geenid)
- Kaudsed riskialleelid (nt F2, F5)

Geen	Funktsioon
ABCB1	Kodeerib P-glükoproteiini, mis on oluline rakumembraani transportvalk. P-glükoproteiin kontrollib ühendite sisenemist rakku üle terve organismi, mõjutades seeläbi ka ravimi kontsentratsiooni.
ABCG2	Kodeerib raku membraani valku, mis viib mitmeid molekule, sh ravimid, üle membraani laiali. ABCG2 transpordib osaliselt samu ravimeid, mida P-glükoproteini.
ALDH2	Kodeerib mitokondriaalset aldehüüddehüdrogenaasi, mis oksüdeerib aldehüüdid vastavateks karboksüülhapeteks.
BCHE	Kodeerib mittespetsiifilist butüürüülkoliinesteraasi, mis hüdrolyüsib erinevaid kolinipõhiseid estreid.
CACNA1S	Kodeerib dihüdropüridiini retseptori alfa1S-alaühikut, mida ekspresseeritakse lihasrakkude sarkoplasmaatilises retiikulumis ning mis aktiveerib RYR1 kaltsiumikanali membraani depolarisatsiooni ajal kontraktiilsetes müotsüütides.
CYP1A2	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab mitmete ravimite, kofeiini ja prokartsinogeenide metabolismi.
CYP2B6	Hepaatiline ensüüm, mis vastutab HIV-i ja vähiravimite ning bupropiooni metabolismi eest.
CYP2C rs12777823	Geneetiline variant, mida seostatakse väiksemate varfarini annustega.
CYP2C19	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab mitmete oluliste ravimite metabolismi, mille hulka kuuluvad psühhotroopsed ravimid ja maohappepumba blokaatorid ning antikogulandid.
CYP2C8	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab mitmete ravimite metabolismi, mille hulka kuuluvad diabeedivastased ravimid, statiinid, valuvaigistid ja vähiravimid.
CYP2C9	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab mitmete ravimite metabolismi, mille hulka kuuluvad varfariin ja fenütoin.
CYP2D6	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab ligikaudu 20-25% kasutusel olevate ravimite metabolismi, mille hulka kuuluvad antidepressandid, antipsühhootikumid, valuvaigistid.
CYP3A4	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab 30-50% kasutusel olevate ravimite metabolismi.
CYP3A5	Hepaatiline ensüüm, mis vahendab mitmete ravimite metabolismi, millest olulisem on takrolimus.
CYP4F2	Vahendab mitmesuguste endogeensete substraatide ja ksenobiootikumide metabolismi. Genotüübiteave võib olla kasulik nt varfarini annuse ennustamisel.
DPYD	Kodeerib dihüdropürimidiindehüdrogenaasi, mis kataboliseerib fluoropürimidiini, mida kasutatakse kemoterapeutikumidena erinevat tüüpi vähi korral.
F2	Kodeerib protrombiini, mis on hüübimiskaskaadis üheks võtmeensüümiks. Protrombiini geeni mutatsioon soodustab tromboosi teket.
F5	Kodeerib faktor V hüübimisfaktorit. F5 geeni mutatsioon (nn Leideni mutatsioon) on kõige sagedasem pärilikku tromboosi põhjustav mutatsioon.
G6PD	Kodeerib glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi, mis kaitseb erütrotsüüte oksüdatiivse stressi eest.
GRIK4	Kodeerib kainaadit retseptorit (glutamaadi retseptori alatüüpi), mis aitab kaasa glutamatergilisele signaaliülekanale.
IFNL3	Kodeerib interferooni lambda 3, mis vallandub viirusinfektsioonide kõrval. Selle geeni variandid aitavad hinnata C-hepatiidi ravi efektiivsust.
MTHFR	Kodeerib metüleenetetrahüdrofolaadi reduktaasi ensüümi, mis omab kriitilist rolli folaadi metabolismis ning mõjutab metüülimist ja DNA sünteesi radasid.
NAT2	Atsetüleerib ja neutraliseerib mitmeid võõrühendeid. Osaliselt aktiveerib ja tekitab teatud kantserogeneene, mille aktiivsus võib olla seotud vähiriskiga (nt eesnäärme- või kolorektaalvähk).
NFIB	Kodeerib mitmes koes ekspresseeritavat transkriptsioonifaktorit. Geen asub 9. kromosoomi lühikeses õlas. Selles piirkonnas asuvad koopiaarvu variandid põhjustavad MACID-sündroomi tekkimist (makrotsefaalia ja intellektuaalse arengu häired) ning selle geenisiseseid variante on seostatud klosapiini metabolismiga.
NUDT15	Kodeerib nukleosiidifosfataasi ensüümi, mis muudab tiopuriini ravimite metaboliidid vähem tsütotoksiliseks vormiks.
SLCO1B1	Kodeerib OATP1B1 valku, mis hõlbustab plasmast statiinide omastamist maksas.
TPMT	Kodeerib tiopuriinmetüültransferaasi, mis vastutab tiopuriini ravimite metabolismi eest.
UGT1A1	Kodeerib ensüümi UDP-glükuronosüültransferaas 1-1, mis vastutab teatud ravimite (nt vähivastased ravimid) metaboliisimise ja bilirubiini eliminatsiooni eest.
VKORC1	Osaleb hüübimisfaktorite aktiveerimises ning omab pärilikke vorme, mis mõjutavad otseselt varfarini doseerimist.

I faasi ensüümid (ravimi modifitseerimine); II faasi ensüümid (ravimi konjugeerimine);
Transportvalgud; Hüübimisfaktorid; Muu

Kvaliteedikontroll

- SNP metoodika on verifitseeritud 1000 Genomes Project pärinevate DNA proovidega ning iga batchi analüüsil võetakse arvesse referentspaneeli tulemusi
- Igal analüüsil käib kaasas kontrollproov, mille tulemused on meile teada
- Igal aastal osaleme Instand 732 (MTHFR, C677T, A1298C), 775 (CYP2C), CYP2C19, VKORC1, TPMT) ja 777 (CYP2D6, DPD, IL28B) võrdluskatsete plaanis



INSTAND

Farmakogeneetika näidustus, proovimaterjal

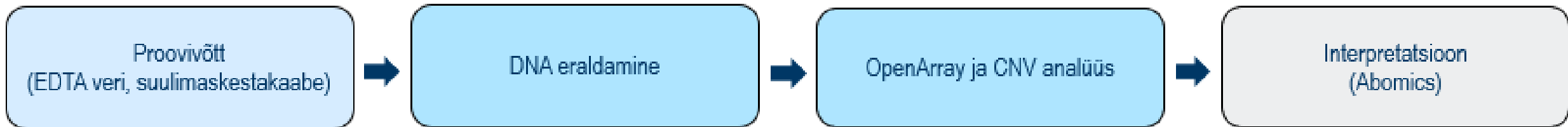
Näidustus: ravimravi alustamine, sobiva annuse määramine. Kahtlus ravimite efektiivsuses. Ravimi kõrvaltoimete ennetamine.

Uuritav materjal: EDTA veri, suulimaskestakaabe

Materjali säilitamine: toatemperatuuril 24h; 2-8 °C 5 päeva; kauem sügavkülmutatult

Vastuse saamise aeg: 21 tööpäeva

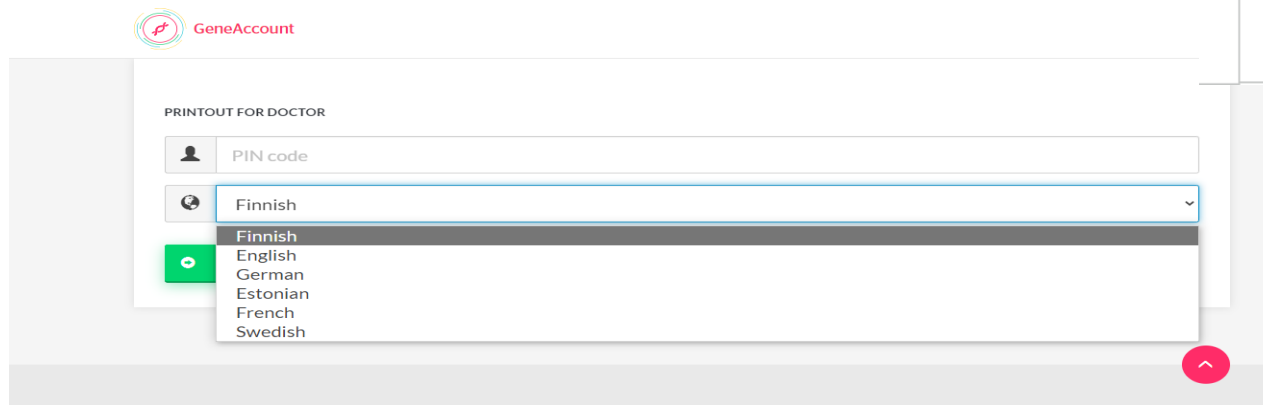
Hind: 315 €



Kuidas näen tulemusi?


- Genotüübi ja fenotüübi tulemused liiguvad digilukku
- Raport nähtav GeneAccount lehel


TPMT genotüüp	*1/*3		
TPMT metaboolne aktiivsus	Tavapärasest aeglasem metaboliseerija		
UGT1A1 genotüüp	*1/*28 or *37		
UGT1A1 metaboolne aktiivsus	Tavapärasest aeglasem metaboliseerija		
VKORC1 genotüüp	*1/*2		
VKORC1 geeniproducti funktsioon varfariini suhtes	Vähenenud geeniproducti funktsioon		
Paneeli tõlgendus (farmakogeneetiline profiil)	Detailseid ravimispetsiifilisi soovitusi loe järgnevast raportist: https://[redacted] PIN kood raporti avamiseks: [redacted]		




GeneAccount


PRINTOUT FOR DOCTOR

 PIN code

 Finnish



- Finnish
- English
- German
- Estonian
- French
- Swedish



Millest koosneb raport?



ANALÜÜSI KOKKUVÕTE

VERIFICATION 41 01.01.1988 41



Teil analüüsiti 29 geeni, millest 7 geen(i) võib mõjutada teie ravimi tõhusust või ohutust: **CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, NAT2, SLCO1B1, UGT1A1, VKORC1**



Teie geneetilised tegurid võivad mõjutada 82 ravimi tõhusust või ohutust.

SISUKORD

- Sissejuhatus
- Aruandesse lisatud ravimite kokkuvõte
- Ravimi soovitude klassifikatsioon
- Suuresti mõjutatavad ravimid terapeutilise valdkonna järgi
- Analüüsitud geenide ja nende prognoositavate fenotüüpide kokkuvõte
- Ravimipõhised soovitusel
- Geenipõhised tulemused ja nende prognoositavad fenotüübid
- Toorandmed

See on teie farmakogeneetilise analüüsi tulemuste aruanne. Aruanne sisaldab teavet analüüsitud geenivariantide ja nende mõju kohta ravimite ohutusele ja tõhususele. **Selle aruande põhjal ei tohi muuta kasutatavaid ravimeid ilma arstiga konsulteerimata. Võtke enne kasutatavate ravimite muutmist alati ühendust oma arstiga.**

Siinkohal on toodud lühike terminite loend, et aruannet paremini mõista:

- variant = muudatus geenis, mis erineb sagedasti esinevatest vormidest
- genotüüp = geenis sisalduvate teie geenivariantide loend
- fenotüüp = genotüübist tingitud omadus või toime, nt „kiire metaboliseerija“ või „suurenenud tekkerisk“

Aruanne on jagatud kolmeks suuremaks osaks: geenipõhised ravimisoovitused, üksikasjalikud genotüübi tulemused ja teie variantide toorandmed.

On väga oluline meeles pidada, et ravimitulemusi võivad mõjutada muud geneetilised variandid, mida pole sellesse aruandesse lisatud. Peale selle ka mitmed teised isiklikud tegurid, nt vanus, kehakaal, allergiad või ülitundlikkus, muud ravimid, toidud ja loodustooted, neeru- ja maksatalitus ning haigusseisundid mõjutavad ravivastust. Kuigi siin toodud geen on määratud tavapärase genotüübi ja fenotüübiga (s.t ei tuvastatud talitluse kõrvalekalletega variante), on siiski võimalus, et teil esineb kõrvalekaldega genotüüp, nt harva esinevad ja tuvastamatud variandid või tehniline viga. Teadus muutub ajapikku, mistõttu on oluline kontrollida kõige värskemaid soovitusi süsteemis GeneAccount.

Mõned siin toodud geenid mõjutavad märgatavalt ravimeid, kuigi nende genotüüp ja fenotüüp on tavapärased. Selle segadusse ajava teabe põhjuseks on asjaolu, et mõne ravimi korral on toodud väga olulised ravimite soovitusel olenemata tavapärasest genotüübist. Sellisel juhul tuleb arvestada ka tavapärase genotüübiga konkreetse ravimi määramisel ja annuse hindamisel. See kehtib nt geenide CYP2C9 ja VKORC1 kohta (varfariini soovitusel) ja CYP2D6 kohta (eliglustaadi ja atomoksetiini soovitusel). Samas geeni CYP3A5 korral on kõige sagedamini esinev fenotüüp euroopiidsetes populatsioonides „kehv metaboliseerija“ ja selle inimrühma kohta kehtivad ravimi infolehel toodud tavapärased annuse soovitusel. Seega on CYP3A5 toodud olulise geeni tulemusega loendis isikutele, kellel on „tavapärase metaboliseerija“ fenotüüp geeni CYP3A5 korral, sest selline genotüüp/fenotüüp muudab märgatavalt kindlate ravimite soovitusel.

Millest koosneb raport?

Ravimite loetelu

ARUANDESSE LISATUD RAVIMITE KOKKUVÕTE



KLIIINISELT OLULISE GENEETILISE VARIEERUVUSEGA RAVIMID

amifampridiin, amifampridiinfosfaat, ellglustaat, simvastatiin, siponimood, tetrabenaasiin



MÕNETI KLIIINISELT OLULISE GENEETILISE VARIEERUVUSEGA RAVIMID

atomoksetiin, atorvastatiin, estsitalopraam, fluvastatiin, Irinotekaan, lansoprasool, lovastatiin, omeprasool, pantoprasool, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, tsitalopraam, varfariin, vorikonasool



VÄHESE KLIIINISELT OLULISE GENEETILISE VARIEERUVUSEGA RAVIMID

agomelatiin, amitriptüülin, atasanaviir, atsenokumarool, bellinostaat, botsepreviir, brivaratsetaam, dapsoon, dekslansoprasool, desfluraan, diasepaam, digoksiin, doksepiin, dolutegraviiir, enfluraan, ertlotiniib, esomeprasool, fenprokumoon, fenütöin, flibanseriin, halotaan, hüdralaasiin, imipramiin, isofluraan, isoniasiid, karisoprodool, kinidiin, klobasaam, klomipramiin, klosapiin, kofeiin, kviniin, lakosamiid, metoksüfluraan, metotreksaat, metüültioniinium, moklobemiid, nilotiniib, nitrofurantoiin, olansapiin, ondansetroon, paroksetiin, pasopaniib, peginterferoon alfa-2a, peginterferoon alfa-2b, peglotikaas, primakviin, raltegraviiir, rasburikaas, ribaviriin, satsitusumaabgovitekaan, sertralliin, sevofluraan, suksametoonium, sulfadlaasiin, sulfametoksasool, sulfasalaasiin, tafenokviin, telapreviir, trimipramiin, vinkristiin



KLIIINISELT MITTEOLULISE GENEETILISE VARIEERUVUSEGA RAVIMID

alkohol, allopurinool, amfetamiin, amoksapiin, arformoterool, aripiprasool, aripiprasool lauroksiid, artikaiin, asatiopriin, askorbiinhape, atenolool, avatrombopaag, binimetiniib, bisoprolol, brekspiprasool, bupivakaiin, bupropioon, dabrafeniib, daklataasviir, darifenatsiin, deksamfetamiin, dekstrometorfaan, desipramiin, desvenlafaksiin, deutetrabenaasiin, diklofenak, donepesiid, dronabinool, duloksetiin, efavirens, elagooliks, eltrombopaag, erdafitiniib, etinüülöstradiol, fesoterodiin, flekainiid, fluoksetiin, fluorouratsiid, flupentiksool, flurbiprofeen, flutamiid, flutsütosiin, fluvoksamiin, foolhape, fosfenütöin, galantamiin, gefitiniib, glibenklamiid, glimepiriid, glipisiid, glütserüültrintraat, haloperidool, hüdrokodoon, hüdroksüklorokviin, ibuprofeen, loperidoon, indakaterool, irbesartaan, kabotegraviir, kapetsitabiin, kariprasiin, karvedilool, kloorpropamiid, klopidoogreel, klorokviin, kloroprokaiin, kodeiin, kvetiapiin, lesinuraad, levofloksatsiin, lidokaiin, lisdeksamfetamiin, lofeksidiin, loratadiin, lornoksikaam, losartaan, lusutrombopaag, mafeniid, meklisiin, meloksikaam, mepivakaiin, merkaptopuriin, metadoon, metoklopramiid, metoprolol, mirabegroon, mirtasapiin, mivakuurium, modafiniil, moksifloksatsiin, naatriumnitrit, nalidiksiinhape, nebivolool, nefasodoon, nevirapiin, norfloksatsiin, nortriptüülin, oksükodoon, olitseridiin, paliperidoon, palonosetroon, perfenasiin, pimosiid, ploglitasoon, piroksikaam, pitolisant, prasugreel, prilokaiin, probenetsiid, propafenoon, propranolool, protriptüülin, rabeprasool, ranolasiin, rimegepant, risperidoon, romiplostim, ropivakaiin, rosiglitasoon, rukaparilb, sertindool, simepreviir, sofosbuviir, sulfisoksasool, sünteetilised konjugeeritud östrogeenid, takrolimus, tamoksifeen, tamsulosiin, tegafuur, tenoksikaam, tetrakaiin, tiboloon, tilagrelor, tioguaniin, tiordasiin, tolasamiid, tolbutamiid, tolterodiin, tramadool, tropisetroon, tselekoksiib, tsevimeeliin, tsiprofloksatsiin, tsisplatiin, umeklidiniin, upadatsitiniib, valbenasiin, venlafaksiin, vortiooksetiin, zuklopentiksool, östradiol, östriool

Millest koosneb raport?

Ravimite soovitude klassifikatsioon

- D Farmakogeneetiline mitmekesisus mõjutab ravimite tõhusust või kõrvaltoimeid kliiniliselt olulisel määral. Soovitatav on teha geenianalüüs. Enne ravimi määramist kontrollige olemasolevaid analüüsitulemusi. Kontrollige analüüsitulemuste põhjal annuseid ja manustamist.
- C Farmakogeneetiline mitmekesisus mõjutab ravimite tõhusust või kõrvaltoimeid, mis on mõningal määral kliiniliselt oluline. Kui geenianalüüsi tulemused on olemas, kaaluge tulemuste põhjal ravimite või annuste kohandamist. Kui geenianalüüsi ei ole tehtud, kaaluge selle tellimist.
- B Farmakogeneetiline mitmekesisus võib mõjutada ravimite tõhusust või kõrvaltoimeid, kuid see on enamiku patsientide puhul kliiniliselt ebaoluline. Jälgige ravivastust ja võimalikke kõrvaltoimeid. Kui geenianalüüsi tulemused on olemas, kaaluge tulemuste põhjal ravimite või annuste kohandamist.
- A Farmakogeneetiline mitmekesisus ei mõjuta märkimisväärselt ravimite tõhusust ega kõrvaltoimeid.

Millest koosneb raport?

ANALÜÜSITUD GEENIDE JA NENDE PROGNOOSITAVATE FENOTÜÜPIDE KOKKUVÕTE

Geen	Diplo tüüp	Fenotüüp
ABCB1	WT/var	Võimalik kõrge P-GP ekspressioon (heterosügootne)
ABCG2	WT/WT	Tavapärane geeniproducti funktsioon
ALDH2	*1/*1	Tavapärane geeniproducti funktsioon
BCHE	WT/WT	Tavapärane geeniproducti funktsioon
CACNA1S	WT/WT	Ebasoodne vastuvõtlikkus pahaloomulisele hüpertermiale.
CYP1A2	*1/*1F	Kõrge indutseeritus
CYP2B6	*1/*1	Tavapärane metaboliseerija
CYP2C19	*1/*17	Kiire metaboliseerija
CYP2C8	*1/*1	Tavapärane ainevahetus
CYP2C9	*1/*1	Tavapärane metaboliseerija, aktiivsuse skoor 2

Millest koosneb raport?

kodeiin

B Selle genotüübiga on kodeiini metabolism morfiiniks vähenenud. Rahvusvahelise ekspertkogu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) soovitusel: raviks kasutada kodeiini ravimi infolehel toodud vanuse või kehakaalu põhise annust. Kui ravivastust ei saavutata ja opioidide kasutamine on põhjendatud, tuleb kaaluda mitte-tramadooli opioidi kasutamist.

CYP2D6: Tavapärasest aeglasem metaboliseerija

Millest koosneb raport?

GEENIPÕHISED TULEMUSED JA NENDE PROGNOOSITAVAD FENOTÜÜBID

Ravimi ohutus ja efektiivsus (ABCB1)

ABCB1-geen kodeerib P-glükoproteiini (P-gp), mis on oluline rakumembraani transporter. P-gp toimib mitmes elundisüsteemis kaitsetegurina (sh maos, sapiteedes ja hematoentsefaalbarjääris), kus see pärsib ühendite sisenemist, mistõttu mõjutab see ravimite kontsentratsioone. P-gp aktiivsust mõjutavad märgatavalt ravimid, mis seda inhibeerivad (nt atorvastatiin, kinidiin) või indutseerivad (nt rifampiin, karbamasepiin). Geenil on mitu teadaolevat sagedasti esinevat varianti, kuid nende geenivariantide mõju ravimisisaldustele ja ravivastustele on erinevates uuringutes vastuolulised. Muud P-gp aktiivsust mõjutavad ravimid tunduvad olevat olulisemad P-gp-ga seotud ravivastuste tekkimise tegurid.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (ABCG2)

ABCG2-geen kodeerib raku membraani valku, mis viib mitmeid molekule, sh ravimid, üle membraani laiali. ABCG2 transpordib osaliselt samu ravimeid, mida P-glükoproteiingi. Farmakogeneetika seisukohast on kahe paremini iseloomustatud alleeli variandi esinemissagedus eurooplastel ligikaudu 6-12%. Geeni erinevad variandid mõjutavad nt rosuvastatiini, atorvastatiini ja allopurinooli farmakokineetikat.

Ravimi ohutus ja efektiivsus (ALDH2)

Mitokondriaalne aldehüüdi dehüdrogenaas on ensüüm, mis oksüdeerib aldehüüde vastavateks karboksüülhapeteks. Ensüümi talitus võib olla pärsitud tänu geenivariantidele, mis avalduvad nt alkoholi tarbimise järgsete mürgistuse sümptomitena, mis tekivad atseetaldehüüdi metaboliitide akumulatsioonil. Enamikul eurooplastel on kaks peamist isoensüümi tüüpi, samas kui 50%-l kaguasialastest on üks tavapärase ALDH2-geeni koopia ja teine koopia, mis kodeerib inaktiivset mitokondriaalset isoensüümi. Ensüümi ebapiisava aktiivsuse tõttu võib väheneda ka glütserüültrinitraadi efektiivsus.



Võimalik kõrge P-GP ekspressioon (heterosügootne)

WT/var

17.03.2023 SYNLAB FINLAND OY

Analüüsiiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).



Tavapärase geeniproducti funktsioon

WT/WT

17.03.2023 SYNLAB FINLAND OY

Analüüsiiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).



Tavapärase geeniproducti funktsioon

*1/*1

17.03.2023 SYNLAB FINLAND OY

Analüüsiiti kokku 1 1-st üksiknukleotiidsetest polümorfismidest (SNP).

Millest koosneb raport?

TOORANDMED

Geen	RS	Genotüüp
ABCB1	rs1045642	T/C
ABCG2	rs2231142	G/G
ALDH2	rs671	G/G
BCHE	rs1799807	T/T
BCHE	rs1803274	C/C
BCHE	rs28933390	C/C
CACNA1S	rs1800559	C/C
CACNA1S	rs772226819	G/G
CYP1A2	rs12720461	C/C
CYP1A2	rs2069514	G/G
CYP1A2	rs35694136	T/T
CYP1A2	rs762551	C/A
CYP2B6	rs2279343	A/A
CYP2B6	rs28399499	T/T

Kuidas tellida?

- Elektroonselt läbi arsti programmi (Perearst2/3, LIISA, eKliinik jt). Kui analüüs on valmis, edastatakse arve suunavale kliinikule.
- Pabersaatekirjaga (programmi või elektroonse liidestuse puudumise korral). Kui analüüs on valmis, edastatakse arve suunavale kliinikule.
- Eraldi arsti suunav saatekiri tasulisele uuringule. Patsient saab analüüsi eest tasuda laboris, vastuse nägemise õigus on nii arstil kui patsiendil.

Saatekirjad on leitavad ja prinditavad SYNLABi kodulehel: www.synlab.ee/farmakogeneetika

Täna tähelepanu eest!

Farmakogeneetika roll psühhiaatri töös

Mari-Liis Laanetu
Confido Vaimse Tervise Kliinik
22.09.2023



Kuidas oleme harjunud ravima

- Iga inimese individuaalsus
- Ravimi sobivust näeme töö käigus
- Otsime ja vahetame





Kuidas oleme harjunud mõtlema ravimitest

- Retseptorid
- Ravimite klassid
- Ravimi metabolism organismis





Farmakogeneetika (farmakogenoomika)

- Kuidas DNA mõjutab konkreetse inimese vastust ravimile
- Personaalmeditsiini oluline osa
- Ravimi
 - Tõhusus
 - Ohutus
 - Annustamise soovitused





Vastavalt ravimi metabolismi efektiivsusele saab inimesed jaotada viieks aktiivsusgrupiks

- Ülikiire lagundaja
- Kiire lagundaja
- Tavapärane lagundaja
- Tavapärasest aeglasem lagundaja
- Aeglane lagundaja



Ensüüm on mitteaktiivne.
Ravimi liigne kontsentratsioon veres põhjustab kõrvaltoimete tekke riski.
Ravimite eelvormid ei aktiveeru, ravitoimet ei teki.
Soovitav on valida teine ravim.

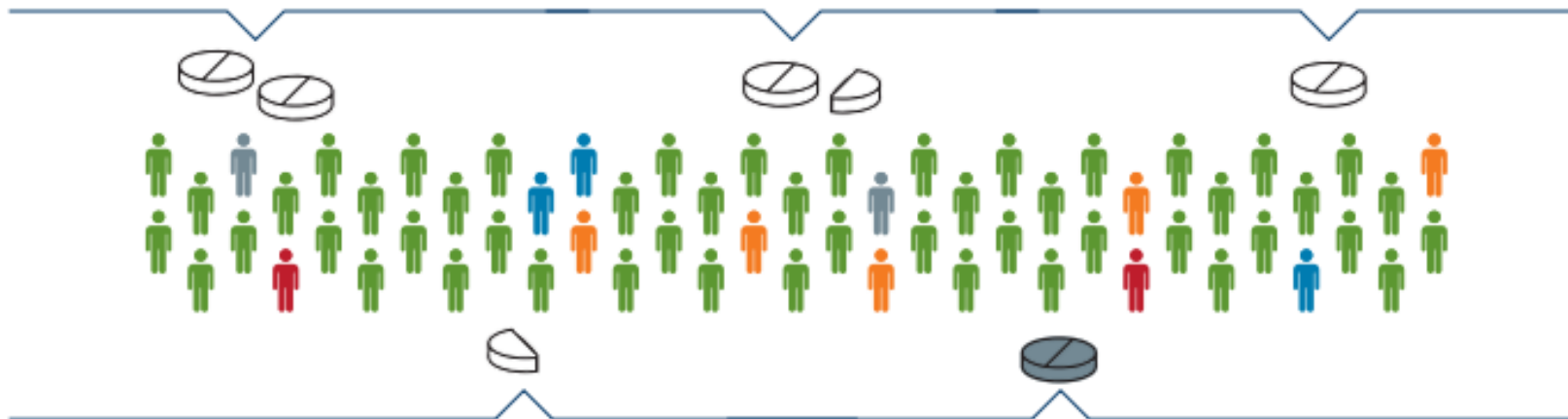
Aeglane lagundaja

Ensüümi aktiivsus on vähenenud.
Ravimi standardannust tuleks kohandada ravitoime saavutamiseks.
Risk muutuda aeglaseks metaboliseerijaks, kui samaaegselt kasutatakse inhibeerivaid ravimeid.

Tavapärasest aeglasem lagundaja

Ensüümi aktiivsus on normaalne.
Ravimite annuseid ja nende eelvorme võib määrata vastavalt standardjuhiste.

Tavapärane lagundaja



Kiire lagundaja

Kõrge ensüümi aktiivsus.
Ravimi standardannust tuleks kohandada ravitoime saavutamiseks.
Suurenenud risk ravimitoksilisuse esinemiseks.

Ülikiire lagundaja

Väga kõrge ensüümi aktiivsus.
Kui ravimit lagundab ensüüm, on selle tegelik kontsentratsioon madal ning selle ravitoime võib olla vähenenud.
Ettevaatust ravimite eelvormidega, mille liigne aktiveerumine võib põhjustada üleannustamise nähte.





Farmakogeneetiline DNA-paneel



- 27 geeni
- >200 ravimit:
 - Antidepressandid jm psühhotroopsed ravimid
 - Valuvaigistid
 - Antikoagulandid
 - Antibiootikumid, viiruse- ja seenevastased ravimid
 - Reumaatil., diabeedi-, hüpertooniaravimid
 - Tsütostaatikumid
 - PPI-d
 - Statiinid jne
- Rahvusvaheliselt tunnustatud annustamisoovitused



Mida see uuring meile annab ja mida me sealt ei saa

- Ohutus vs kõrvaltoimed
- Efektiivsus
- Annustamissoovitused
- Mille hulgast valida
- Parem arusaam sellest, mida me teeme ja näeme





Farmakogeneetiline analüüs ja depressioon



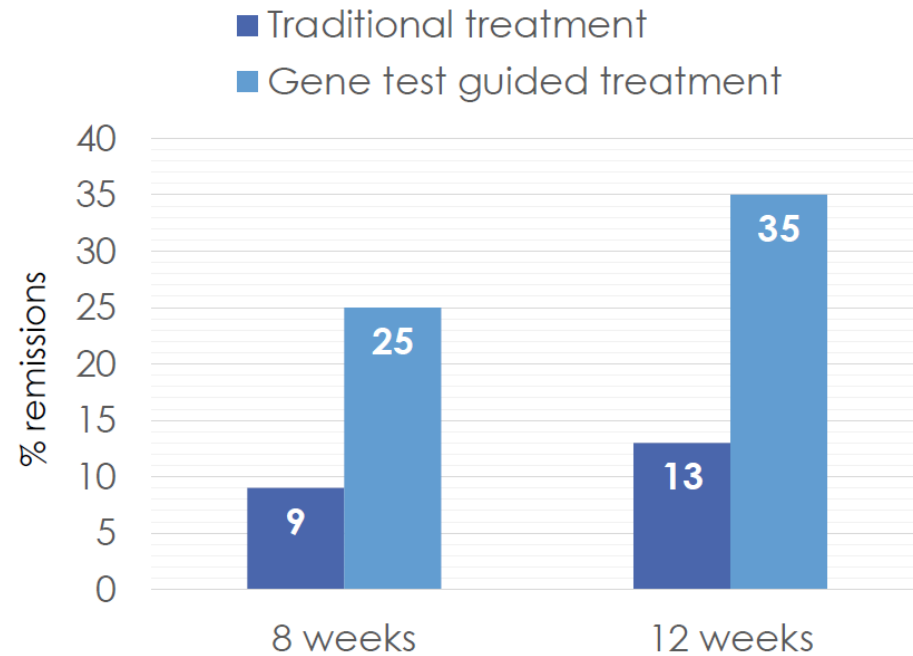
- Testitud patsientide ravivastus ja ravi talutavus oluliselt parem
- Süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüside alusel on vastavalt testitud patsientide tõenäosus saavutada sümptomite remissioon ehk haigusnähtude kadumine 1.71 korda kõrgem kui testimata patsientidel (1).

1. Bousman, C. A., Arandjelovic, K., Mancuso, S. G., Eyre, H. A., & Dunlop, B. W. (2019). Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Pharmacogenomics*, 20(01), 37-471.

Farmakogeneetiline analüüs ja depressioon



Treatment of depression



Bradley et al. [J Psychiatr Res.](#) 2018



Millal võiks farmakogeneetika analüüsile mõelda

- Enne ravi?
- Kui ravimite efekt pole ootuspärane
- Mitteootuspärased kõrvaltoimed





**Mis on minu praktikas
muutunud?**



Aitäh!



CONFIDO

Tervemalt elatud elu