

Farmakogeneetika – teadusest praktikasse

Lili Milani

Eesti geenivaramu



TARTU ÜLIKOOL
genoomika instituut



Home

Food

Drugs

Medical Devices

Radiation

Drugs

Home > Drugs > Science & Research (Drugs)

Table of
Labeling

f SHARE

TV

Back to [Pharmacogenomics](#)

Pharmacogenomics information may contain information that describes:

- Drug exposure
- Risk for adverse events
- Genotype-specific effects
- Mechanism of action
- Polymorphisms
- Trial design

The table below provides information on the labeling. The table also provides information on the actions. For

Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling

Drug	Therapeutic Area*	Biomarker†	Labeling Sections
Abacavir	Infectious Diseases	HLA-B	Boxed Warning, Dosage and Administration, Contraindications, Warnings and Precautions
Abemaciclib (1)	Oncology	ESR (Hormone Receptor)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
Abemaciclib (2)	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
Ado-Trastuzumab Emtrastuzumab	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Pharmacology, Clinical Studies
Afatinib	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reaction Clinical Studies
Alectinib	Oncology	ALK	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reaction Clinical Studies
Amitriptyline	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Anastrozole	Oncology	ESR, PGR (Hormone Receptor)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Drug Interactions, Clinical Studies
Arformoterol (1)	Pulmonary	UGT1A1	Clinical Pharmacology
Arformoterol (2)	Pulmonary	CYP2D6	Clinical Pharmacology
Aripiprazole	Psychiatry	CYP2D6	Clinical Pharmacology
Aripiprazole Lauroxil	Psychiatry	CYP2D6	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Arsenic Trioxide	Oncology	PML-RARA	Dosage and Administration, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Atezolizumab	Oncology	PD-L1	Indications and Usage

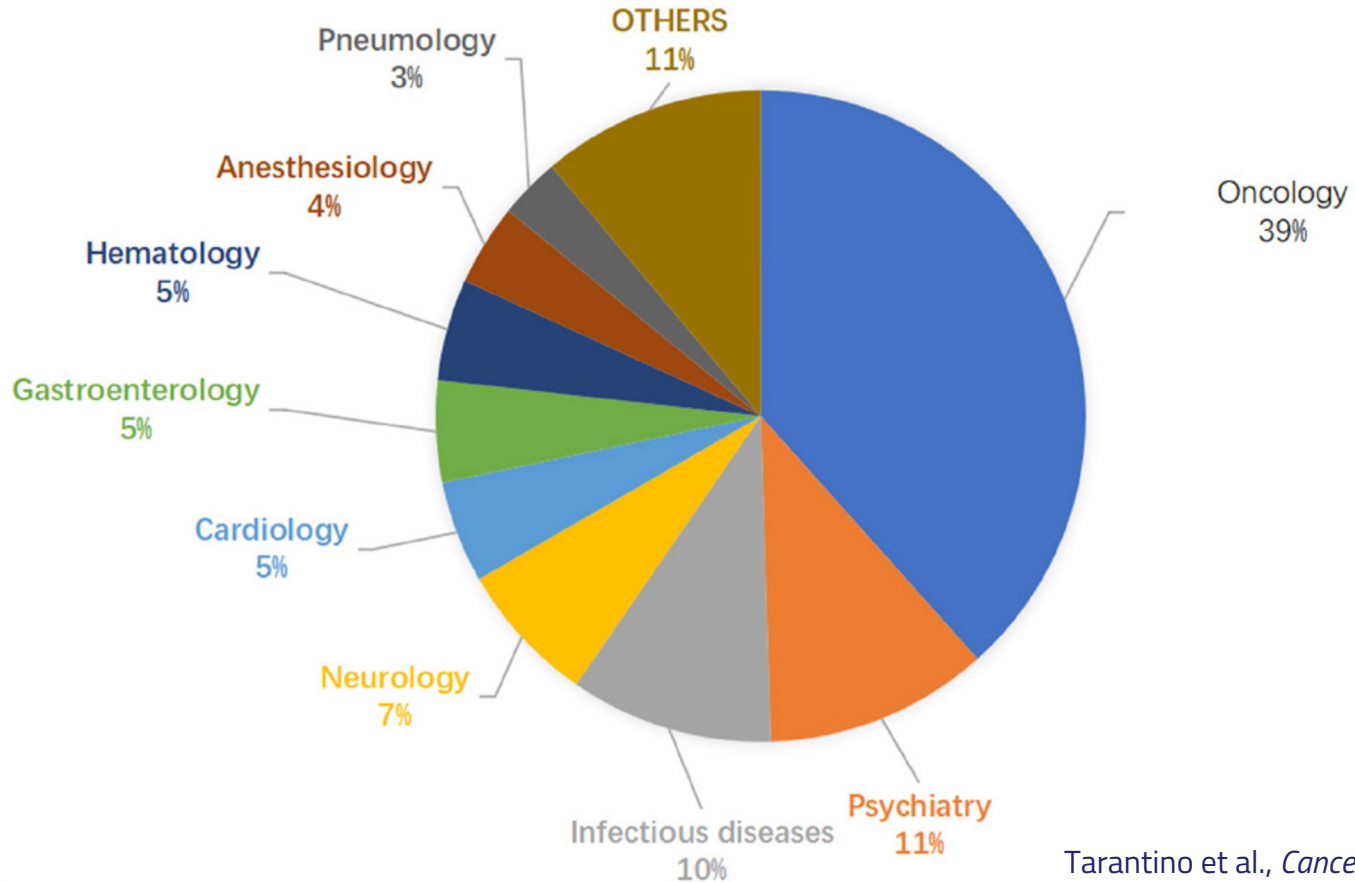
> 160 ravimi

infolehel

farmakogeneetilised

soovitused

PHARMACOGENOMIC LABELS PER MEDICAL BRANCH



Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu

Kõik proovid genotüpileeritud

ehk analüüsitud olulisemad
700 000 markerit kogu
genoomi ulatuses

3000 proovi sekveneeritud

ehk analüüsitud kõik 3,2
miljardit markerit kogu
genoomi ulatuses

210 000+
geenidonorit

Tervise- ja elustiiliandmed

riiklikest registritest
lisaks geeniandmetele ja
geenidonorite enda raporteeritud
andmetele

20% täisealisest
Eesti elanikkonnast on liitunud
geenivaramuga

5000+ tagasisidet
saanud geenidonorit

teadusprojektide raames;
koos geneetilise nõustamisega

Geeniandmete analüüs

Genotüpiseerimine

700 000 olulisema geneetilise markeri analüüs kogu DNA-st

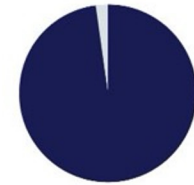
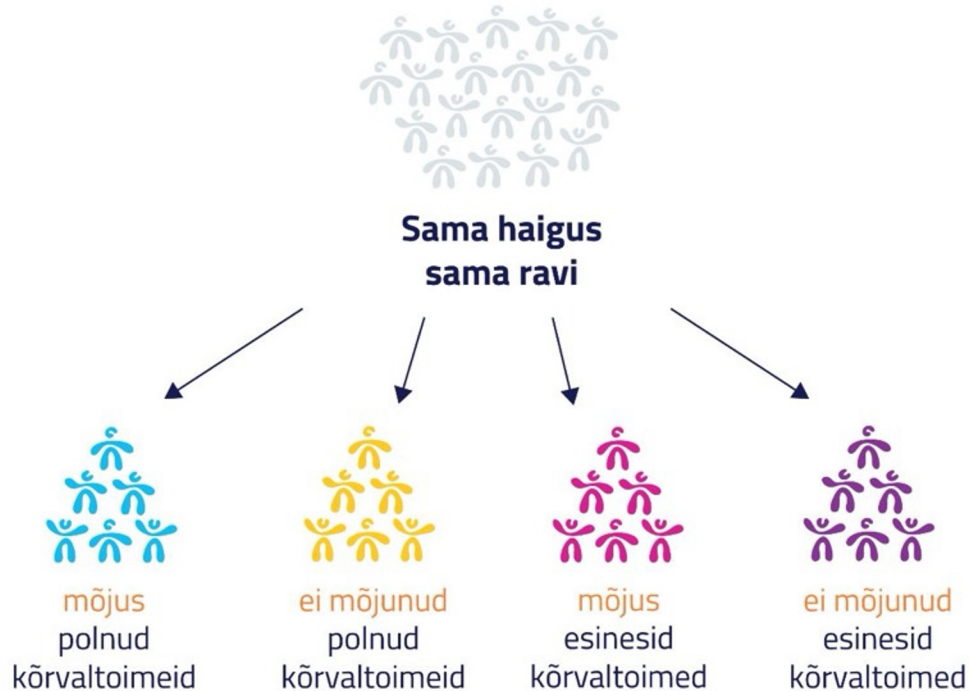


Sekveneerimine

Kogu DNA analüüs ehk 3,2 miljardi nukleotiidi kaardistamine



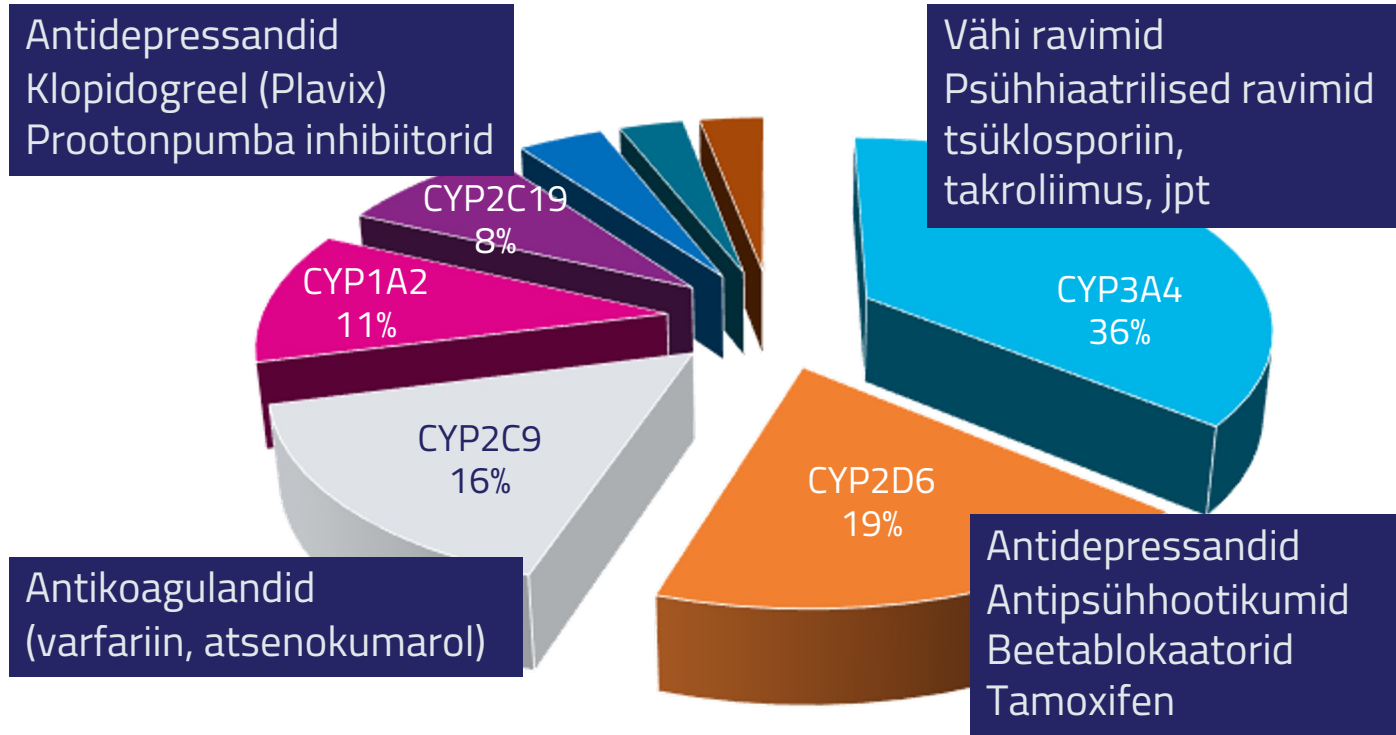
Farmakogeneetika - kuidas ravimid toimivad?



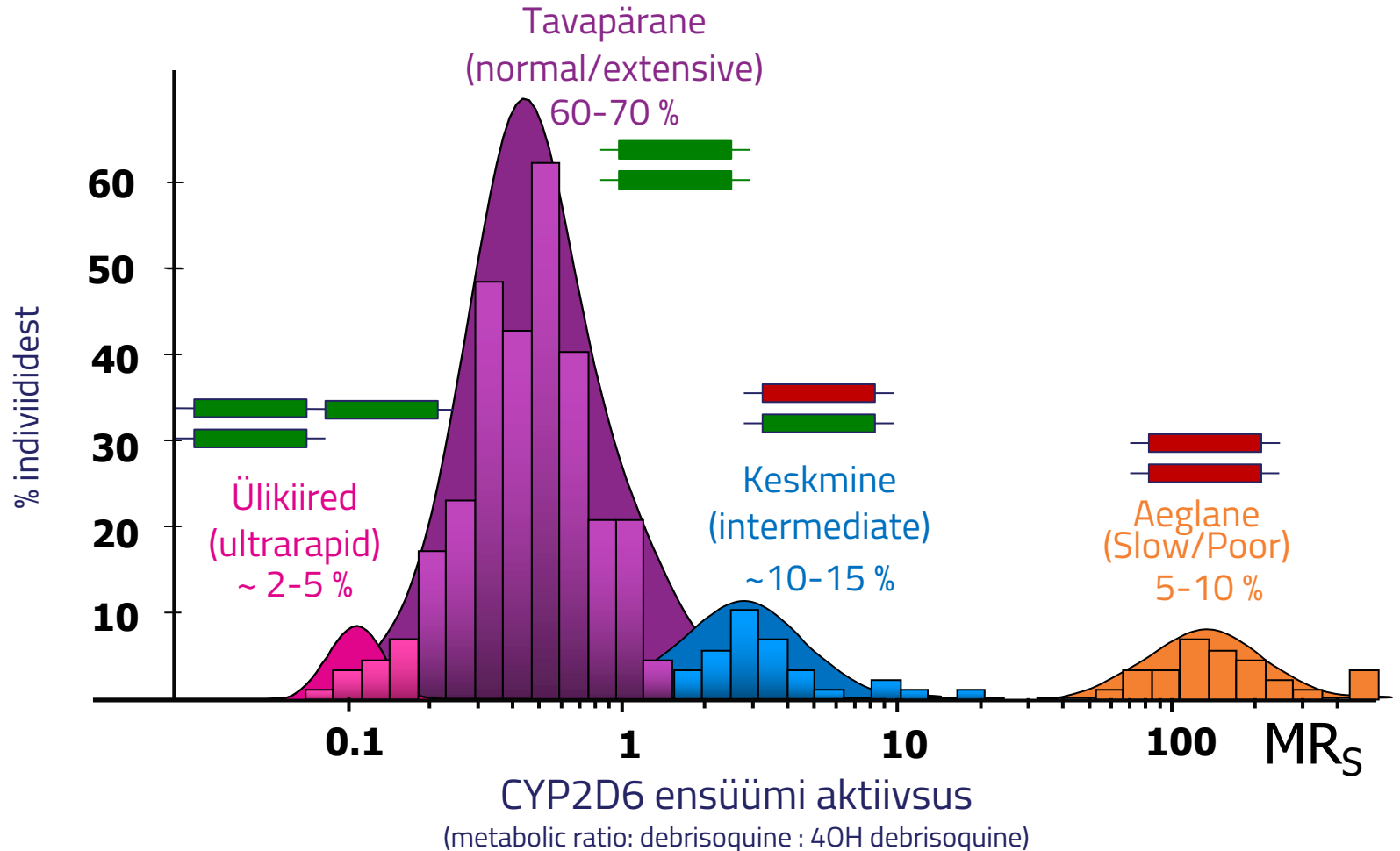
>98%

inimestest
kannavad
mutatsioone,
mis mõjutavad
ravimi toimimist

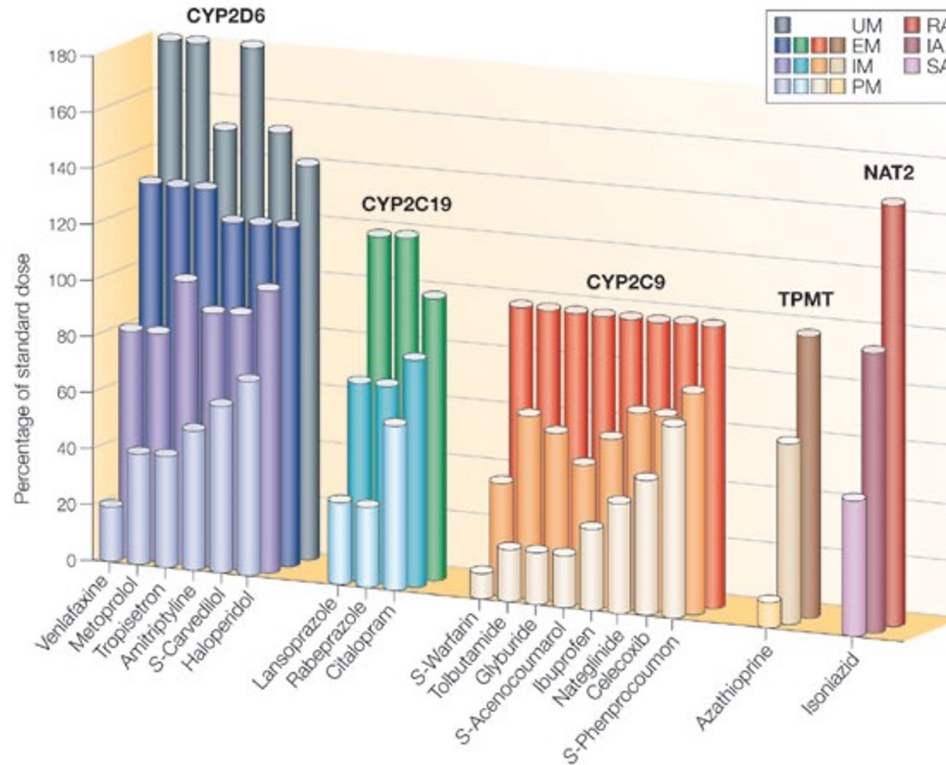
Tsütokroom P450 ensüümid: 80% ravimitest



CYP2D6 ensüümi aktiivsus eurooplastel

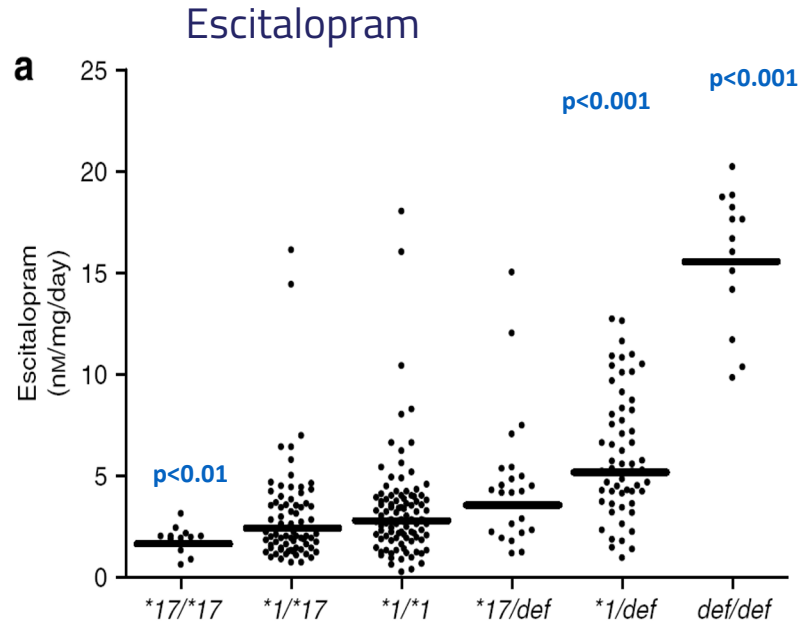


Genotüübipõhine annustamine



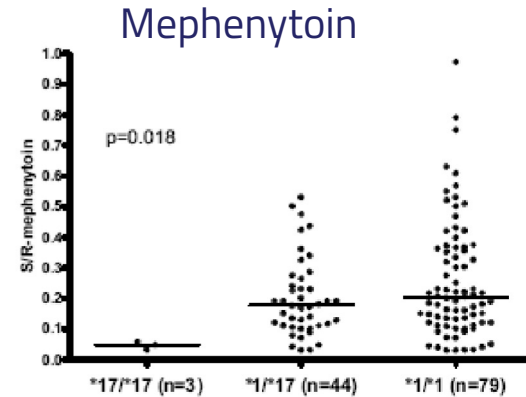
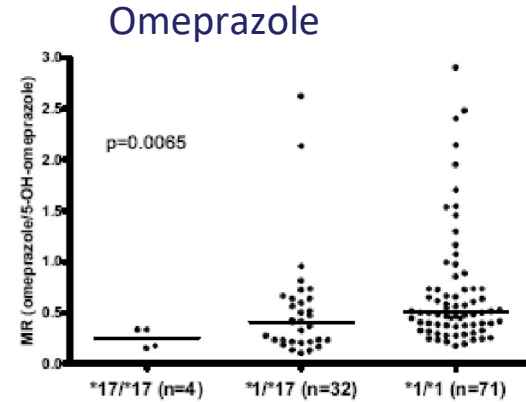
Kirchheiner et al, 2005
 Nat Rev Drug Discov

CYP2C19 genotüübi mõju ravimite lagundamisele



p-values in relation to *CYP2C19**1/*1

Rudberg *et al.*, 2007



Sim *et al.*, 2006

Regionaalhaigla



Tartu
Ülikooli
Kliinikum

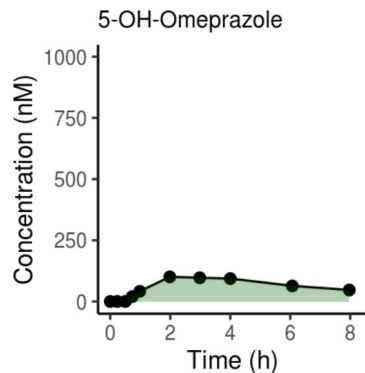
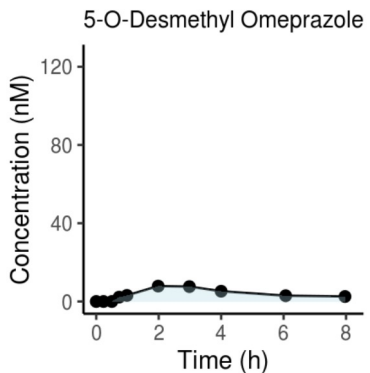
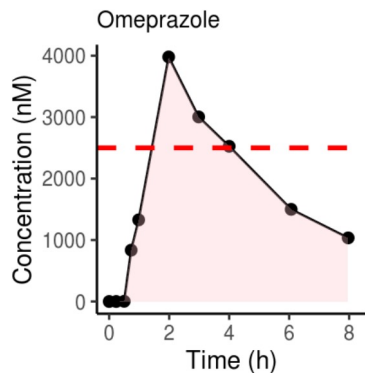
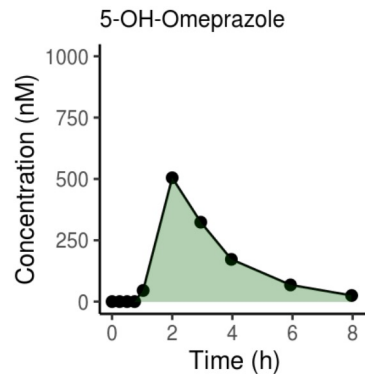
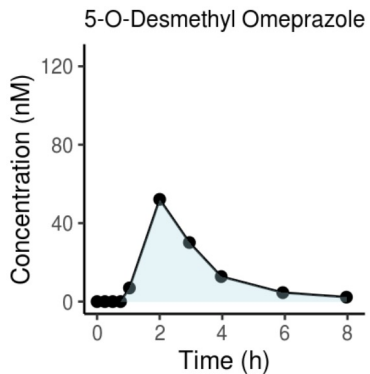
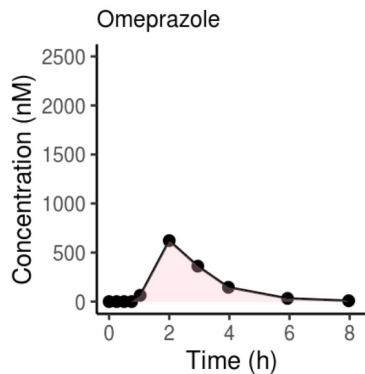
Dr Kersti Oselin
Dr Raul Kokassaar
+ uuringuõed



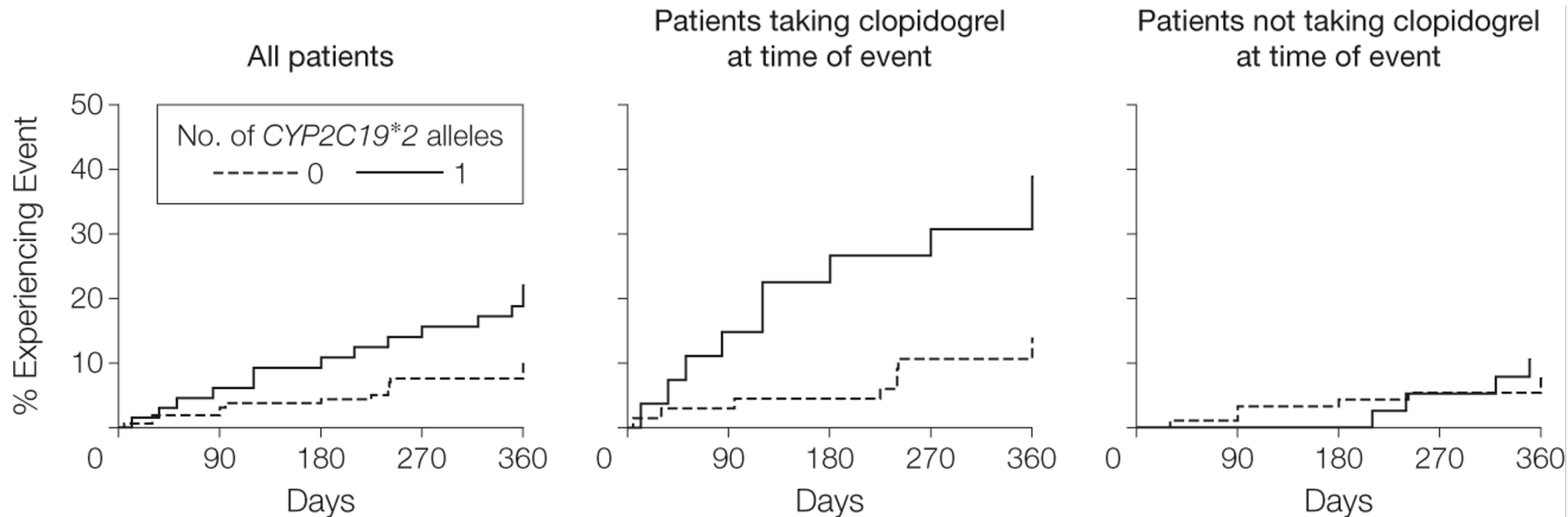
Dr Alar Irs
Dr Jana Lass
Dr Anette Caroline Kõre
+ uuringuõed



CYP2C19 ja omeprasool



Event-Free Survival Over 1 Year of Follow-up in Sinai Hospital of Baltimore Patients Treated With Clopidogrel Following Percutaneous Coronary Intervention, Stratified by CYP2C19*2 Genotype



No. at risk

No. of CYP2C19*2 alleles

0	158	154	150	144	143	66	64	62	58	57	92	90	88	87	86
1	67	61	56	53	50	27	23	18	17	16	40	38	38	36	33

Prospektiivsed uuringud?

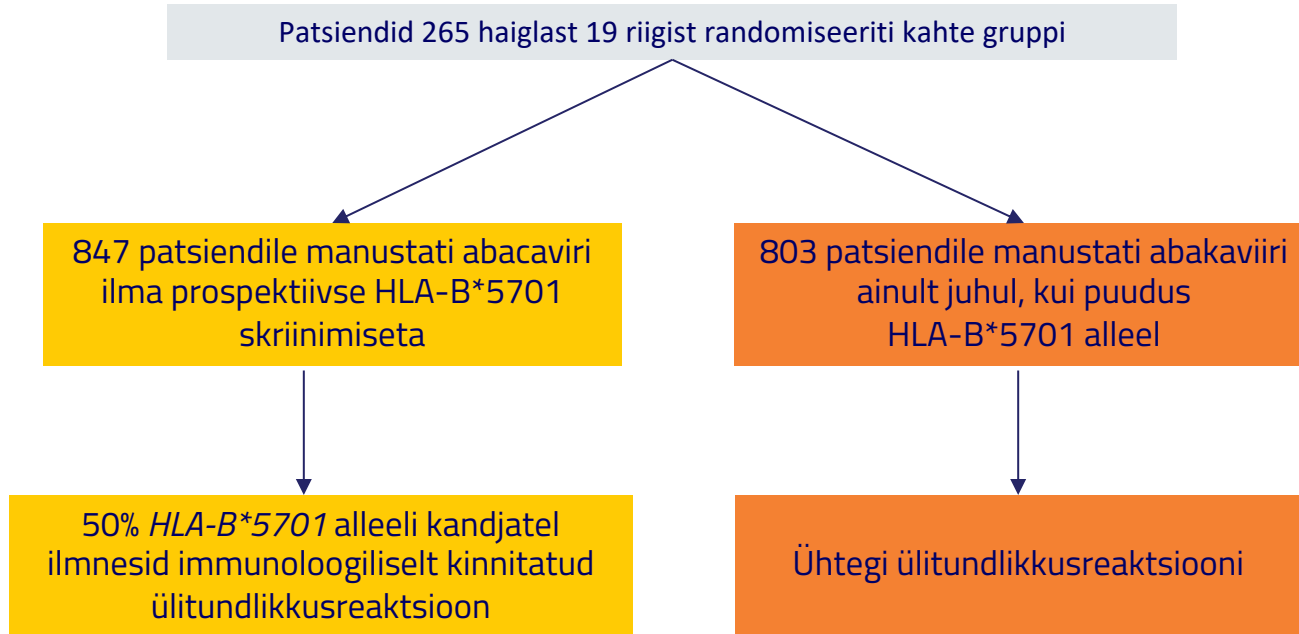
Abakaviiri ülitundlikkus



100% immunoloogiliselt kinnitatud ülitundlikkusreaktsiooniga patsientidest HLA-B*5701 alleeli kandjad.

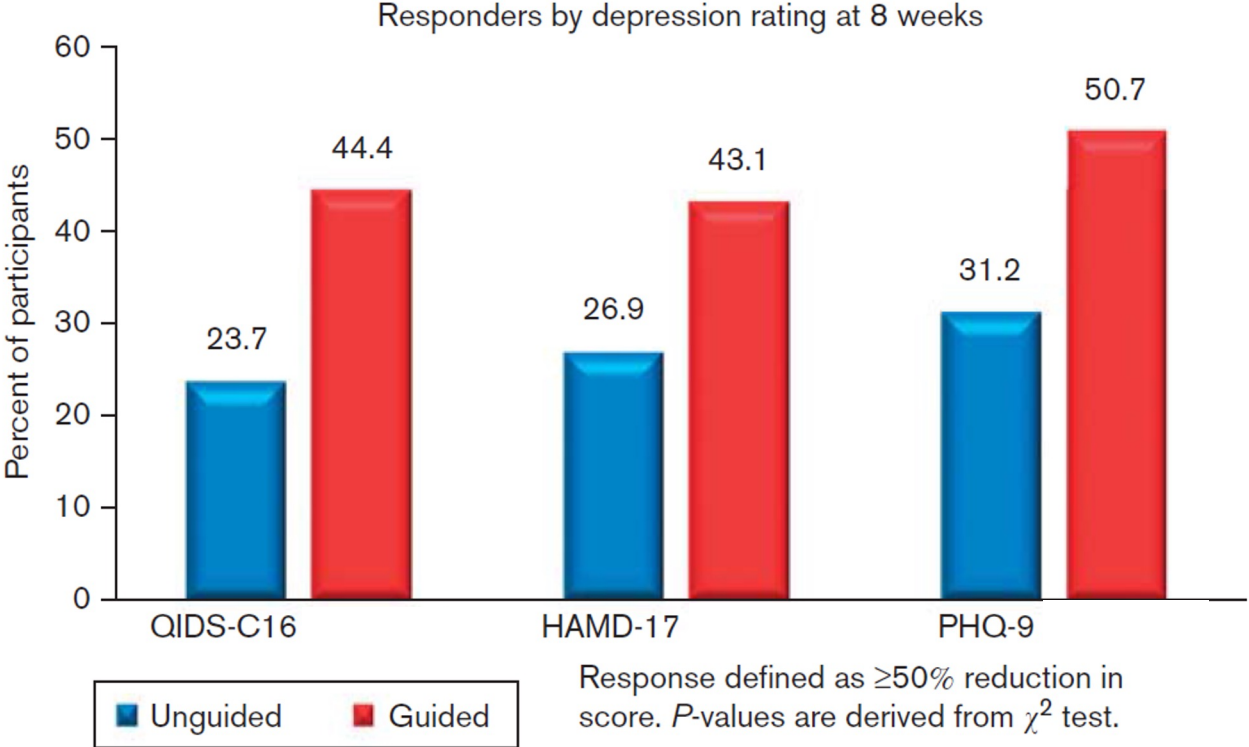
Saag et al, *Clin Infect Dis* 2008

Abakaviiri prospektiivne uuring



Mallal et al, NEJM 2008, 358

Genotüübipõhine vs tavaline annustamine

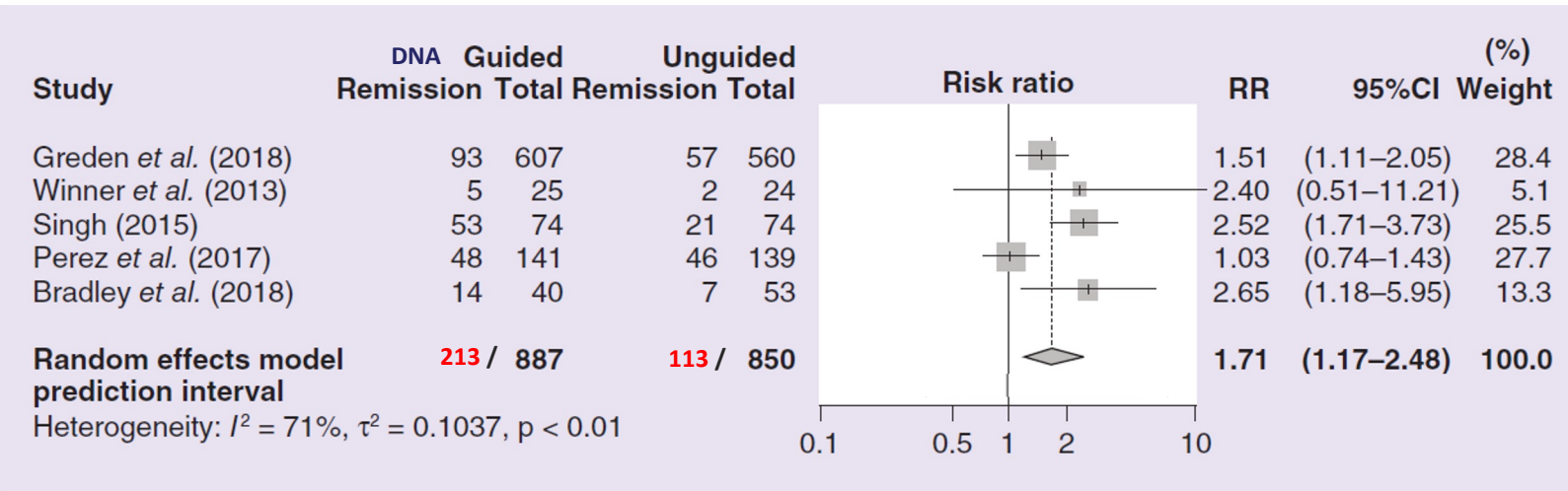


Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials

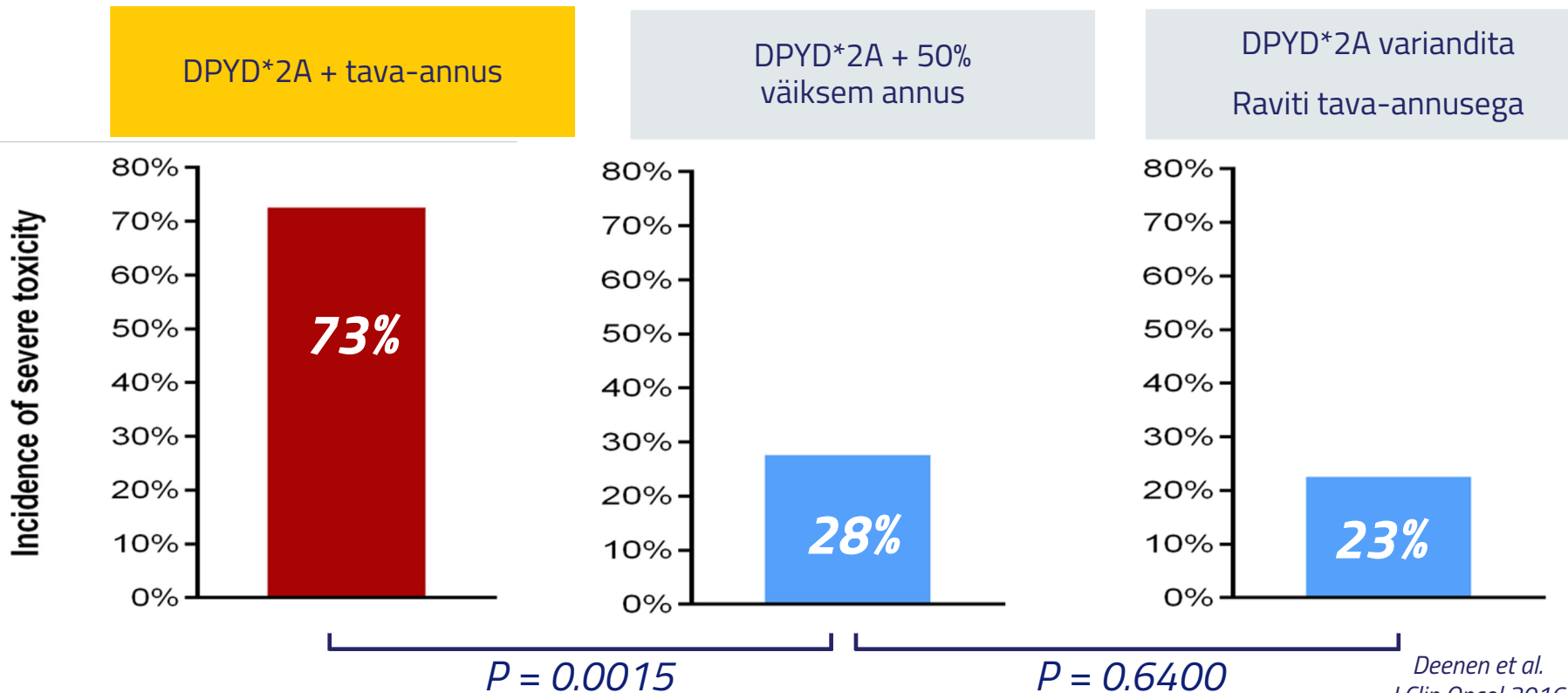


Chad A Bousman^{*,†,1,2,3}, Katarina Arandjelovic^{‡,4}, Serafino G Mancuso⁵, Harris A Eyre^{4,5,6}, & Boadie W Dunlop⁸

¹Departments of Medical Genetics, Psychiatry, & Physiology & Pharmacology, University of Calgary, Calgary, Alberta T2N 4N1, Canada



DPYD*2A genotüübi-põhine 5-FU/capecitabine annustamine



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, Lisanne 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

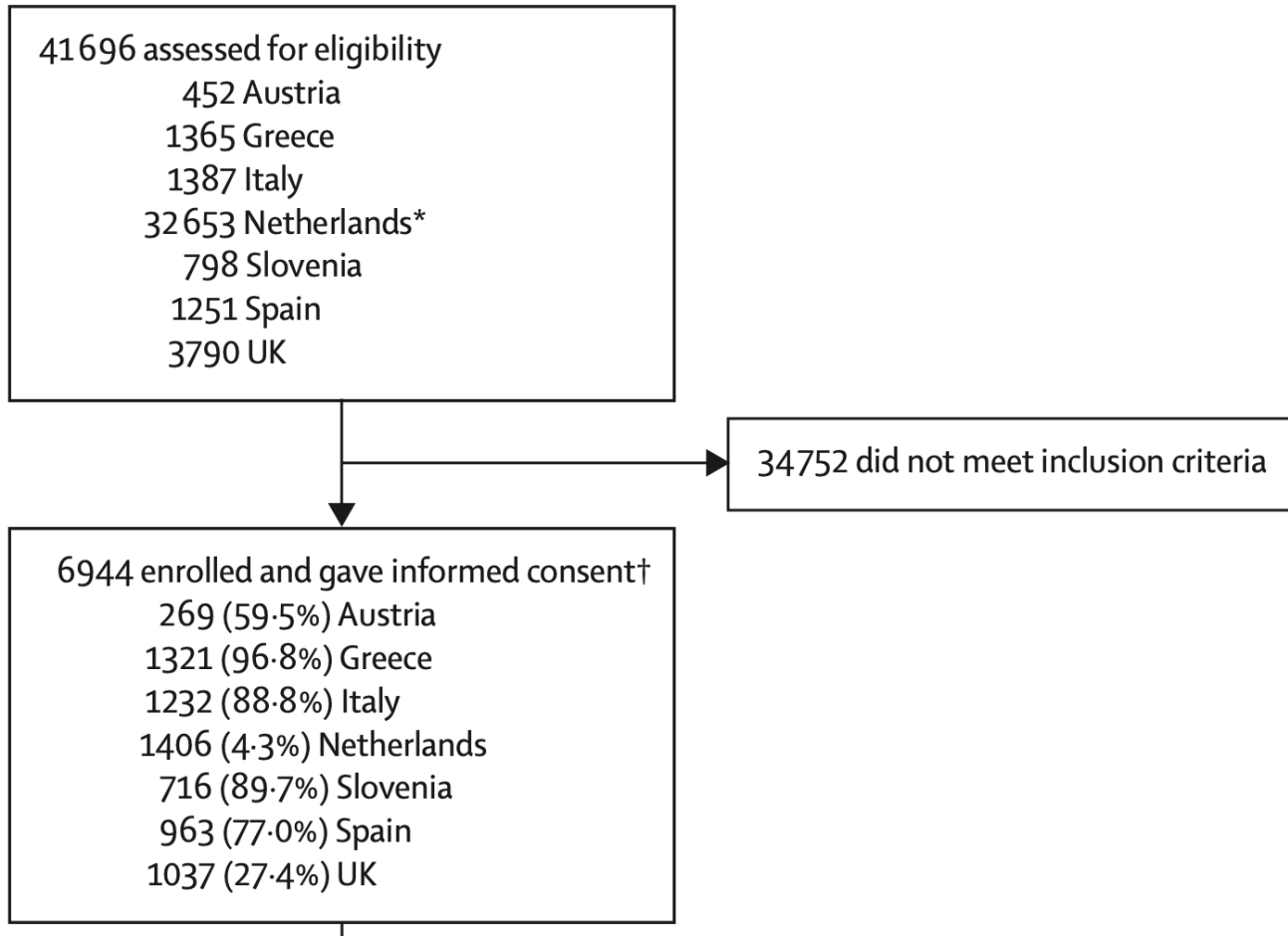
Background The benefit of pharmacogenetic testing before starting drug therapy has been well documented for several single gene–drug combinations. However, the clinical utility of a pre-emptive genotyping strategy using a pharmacogenetic panel has not been rigorously assessed.

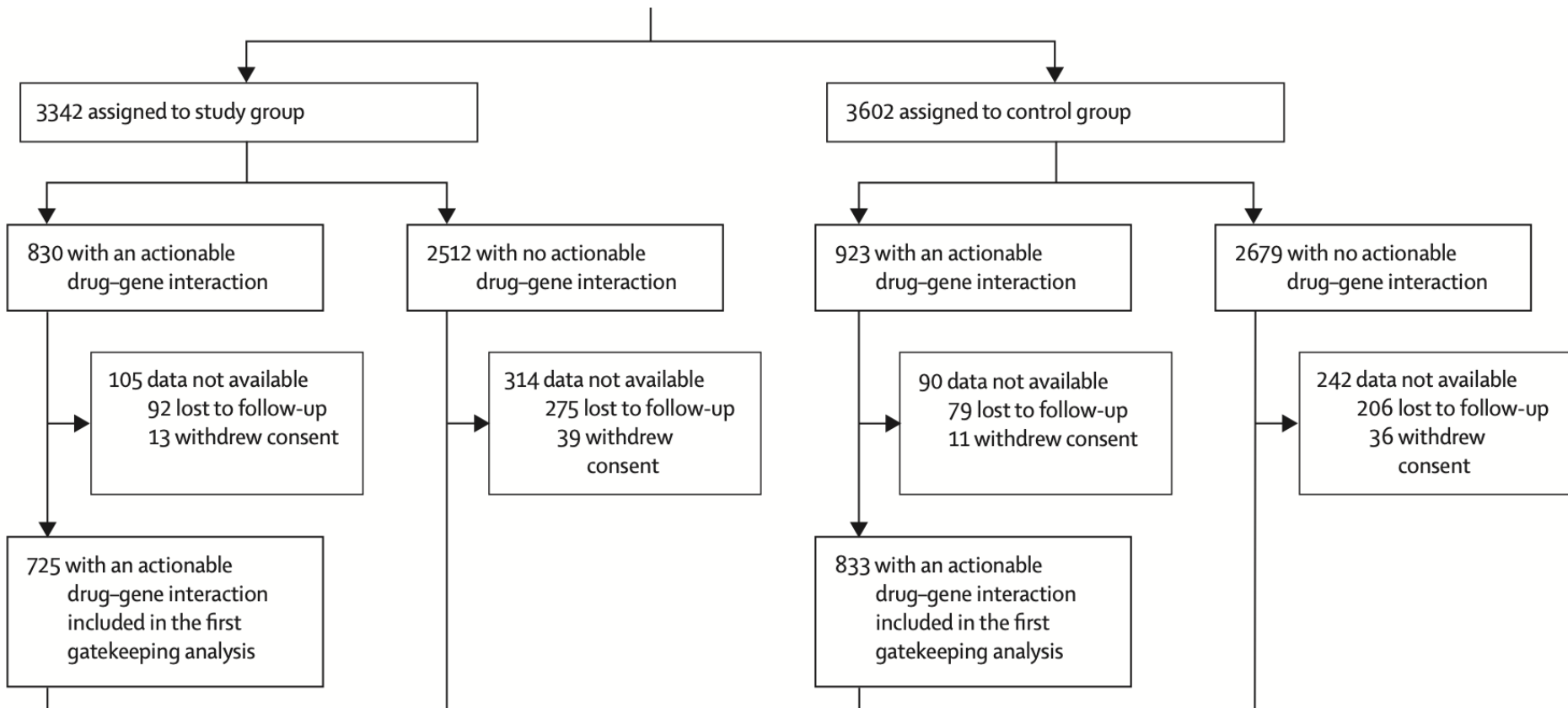
Lancet 2023; 401: 347–56

See [Comment](#) page 320

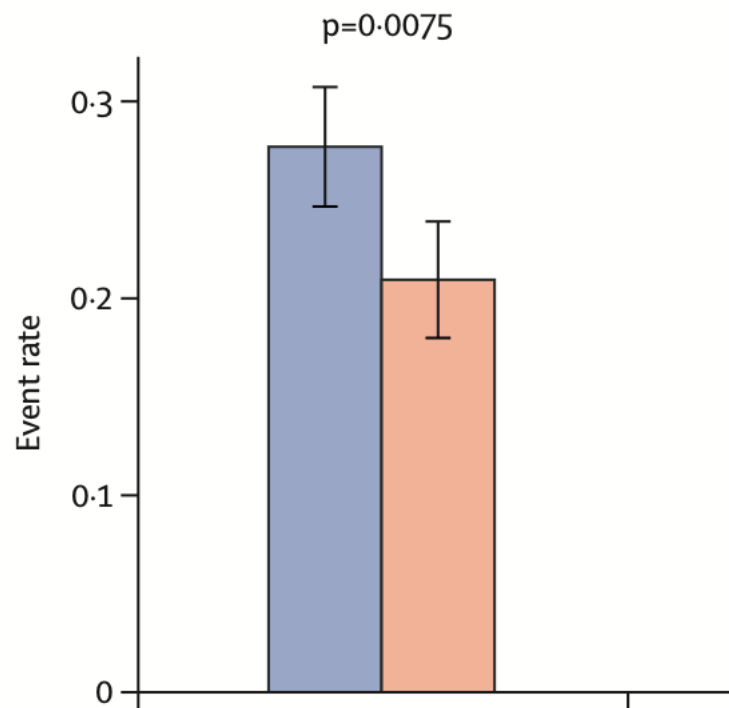
*Contributed equally







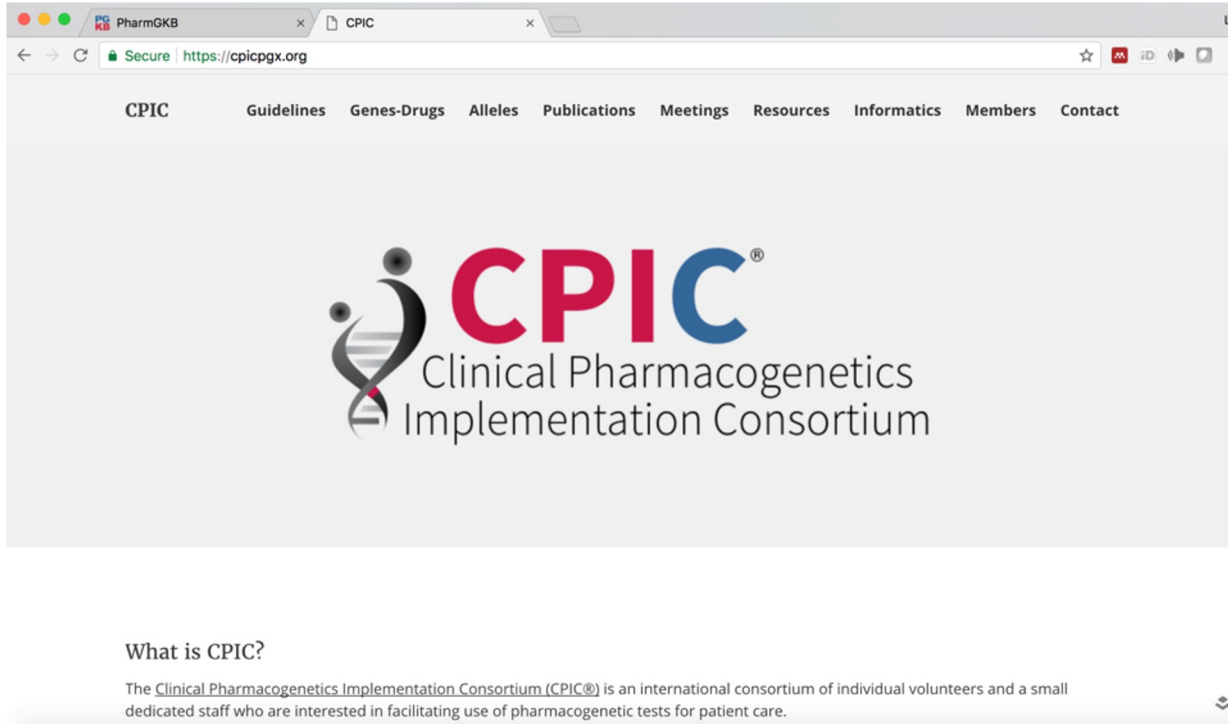
Control group Intervention group



Kliinilised käsitusjuhendid




Kliinilise farmakogeneetika rakendamise konsortsium



The image shows a screenshot of a web browser displaying the homepage of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). The browser's address bar shows the URL <https://cpicpgx.org>. The navigation menu includes links for CPIC, Guidelines, Genes-Drugs, Alleles, Publications, Meetings, Resources, Informatics, Members, and Contact. The main content area features the CPIC logo, which consists of a stylized DNA double helix and the text "CPIC Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium". Below the logo, there is a section titled "What is CPIC?" with a brief description of the consortium's mission.

CPIC Guidelines Genes-Drugs Alleles Publications Meetings Resources Informatics Members Contact

 **CPIC**[®]
Clinical Pharmacogenetics
Implementation Consortium

What is CPIC?

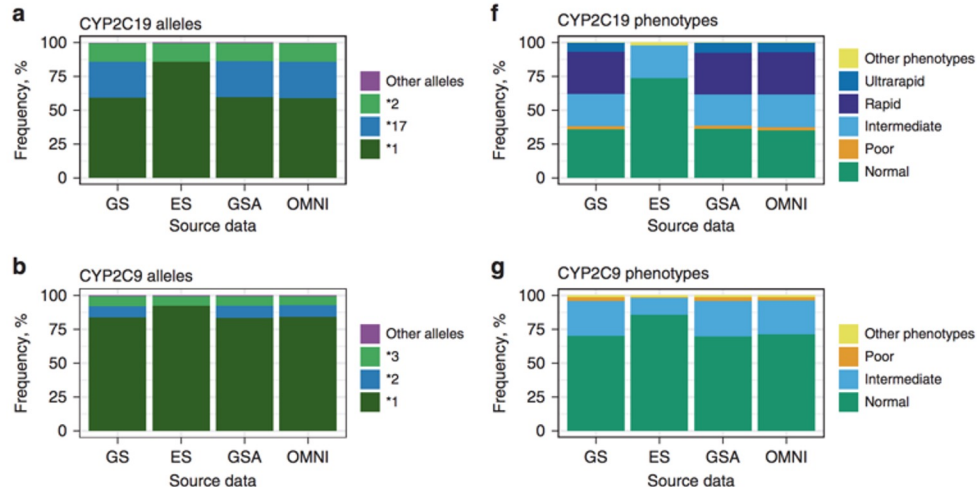
The [Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium \(CPIC®\)](#) is an international consortium of individual volunteers and a small dedicated staff who are interested in facilitating use of pharmacogenetic tests for patient care.

Open



Translating genotype data of 44,000 biobank participants into clinical pharmacogenetic recommendations: challenges and solutions

Sulev Reisberg, MSc^{1,2,3}, Kristi Krebs, MSc^{4,5}, Maarja Lepamets, MSc^{4,5}, Mart Kals, MSc⁴, Reedik Mägi, PhD⁴, Kristjan Metsalu, MSc⁴, Volker M. Lauschke, PhD⁶, Jaak Vilo, PhD^{1,2,3} and Lili Milani, PhD^{4,7}



Farmakogeneetika

Üheks põhjuseks, miks inimesed reageerivad ravimitele erinevalt on variatsioonid geenides, mis on vajalikud ravimi toimimiseks organismis. Praeguseks on tuvastatud mitmeid ravimivastuses olulisi geneetilisi markereid. Käesolevas testis määrati Teil 6 geeni markereid, mis mõjutavad 16 erinevat ravimi toimeainet.

Testitud geenivariantide põhjal on võimalik anda alljärgnevad suunised:

Geen	Genotüüp	Hinnang	Soovitus	Mõjutatud ravimi toimeained
CYP2C19	*2/*2	Aeglane ravimi lagundamine	!	Estsitalopraam, Tsitalopraam, Klopidoogrel, Sertraliin, Vorikonasool, Esomeprasool, Lansoprasool, Pantoprasool, Omeprasool, Klomipramiin, Amitriptüliin
CYP2C9	*1/*1	Tavapärane ravimi lagundamine	+	Fenütoin
CYP2C9; VKORC1	*1/*1; rs9923231 (AA)	Tavapärasest madalam doosisoovitus	!	Varfariin
CYP3A5	*3/*3	Aeglane ravimi lagundamine, Tavapärane muster	+	Takroliimus
DPYD	*1/*5	Tavapärane ravimi lagundamine	+	Kapetsitabiin, Fluorouratsiil
IFNL3	rs12979860 (CC)	Tavapärane ravimi toime	+	Alfa-2b-peginterferoon, ribaviin
SLCO1B1	rs4149056 (TT)	Tavapärane müopaatia risk	+	Simvastatiin
TPMT	*1S/*1	Tavapärane ravimi lagundamine	+	Tioguaaniin, Merkaptopuriin, Asatiopriin

+ - Tarvitada tavapäraselt.
 ! - Tarvitada ettevaatusega, võib vajada doosi muutmist.
 ! - Tarvitada väga ettevaatlikult, oht kõrvaltoimeteks.

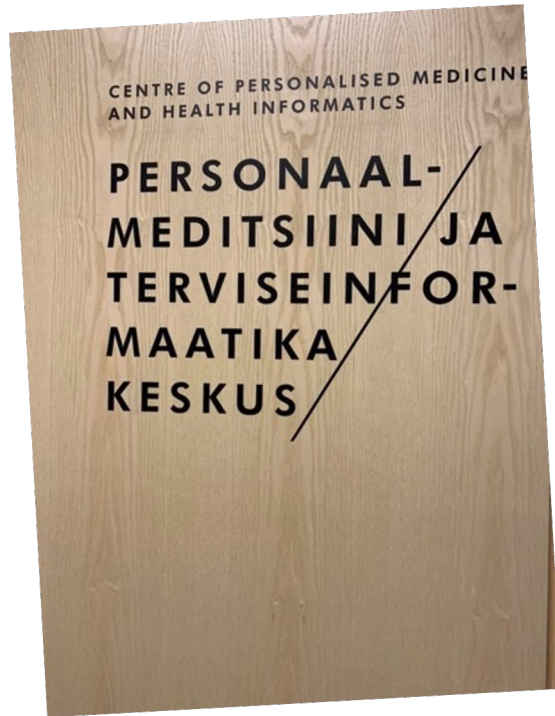
CYP2C19	*1/*17	Vorikonasool	Kiire lagundamise tõttu, esineb tavapärase vorikansooli annuse juures mõõdukas võimalus, et ei saavutata vajalikku toimeiane taset ning ravi ebaõnnestub.	Kaaluda alternatiivse ravimi tarvitamist, mida peamiselt ei lagunda CYP2C19. Nt isavukonasool, liposomaalne amfoteritsiin ja posakonasool toimainet sisaldavad ravimid.
CYP2D6	*4/*4	Fluvoksamiin	Märkimisväärselt vähenenud ravimi lagundamine. Kõrgemad plasmakontsentratsioonid suurendavad riski ravimikõrvaltoimeteks.	Alustada ravi tavapärasest 25-50%-i madalama annusega, jälgida toimet või kasutada alternatiivset ravimit, mida ei metaboliseeri CYP2D6.
CYP2D6	*4/*4	Kodeiin	Märkimisväärselt vähenenud morfiini moodustumine ja seetõttu ebapiisav valu leevendamine.	Vältida kodeiini tarvitamist ebapiisava toime tõttu. Alternatiivsed toimeained, mida ei mõjuta CYP2D6 fenotüüp on morfiin ja mitteopioidsed analgeetikumid. Tramadool ja mingil määral ka hüdrokodoon ning oksükodoon ei ole nii head alternatiivid, kuna nende metabolismi mõjutab CYP2D6 aktiivsus, mistõttu tuleks neid toimeaineid vältida.
CYP2D6	*4/*4	Nortriptüliin	Märkimisväärselt vähenenud ravimi lagundamine. Kõrgemad plasmakontsentratsioonid suurendavad riski ravimikõrvaltoimeteks.	Vältida tritsükliliste ravimite kasutamist võimalike kõrvaltoimete esinemise tõttu. Kaaluda alternatiivset ravimit, mida ei lagunda CYP2D6. Kui TCA on õigustatud, vähendada algannust 50%-i. Jälgida ravi kulgu.
CYP2D6	*4/*4	Ondansetroon	Väga vähe on andmeid aeglase ravimi lagundajate kohta.	Alustada ravi tavapärase annusega.
CYP2D6	*4/*4	Paroksetiin	Märkimisväärselt vähenenud ravimi lagundamine. Kõrgemad plasmakontsentratsioonid suurendavad riski ravimikõrvaltoimeteks.	Kaaluda alternatiivse ravimi tarvitamist, mida ei lagunda CYP2D6. Kui paroksetiin on siiski näidustatud, kaaluda 50%-i tavapärase annuse alandamist.



Otsustustoe tarkvara



Projekt "PerMed"



- Sotsiaalministeerium
- Tervise Arengu Instituut
- Tervise ja Heaolu Infosüsteemide Keskus
- Tartu Ülikool (ATI, EGV)

- Arstide/spetsialistide tööühmad

Sr	Number	Kinnitatud	Annuleeritud
	2077528207	19.07.2021 11:50	
	3077528207	19.07.2021 11:50	

+ Lisa paberretsepti number - Kustuta paberretsepti number

Soodustus

50%
 75%
 90%
 100%
 täishind

Kindlustatuse staatus

EV kindlustatu
 EL kindlustatu
 mitte-EL kindlustatu
 kindlustamata
 määramata

Pension

töövõimetus
 muu
 vanadus
 puudub

Ravimpreparaat

ATC: C09BX01 **Perindoprilum+Amlodipinum+Indapami dum**

Nimetus:

Ravimvorm: tablett

Hulk pakendis: 30TK

mitte asendada, []

Annustamine detailselt

Ühekordne annus: 1 tablett

Annustuskordi ajahüvikus: 1 x päevas

Ravikuuri tüüp: Pidev Kestvus päevades: []

Sivi koostatud retsepte... Sivi Retseptikeskuse retsepte... []

PATSIENT Koostamise kuupäev: 19.07.2021

Eesnimi: []

Perekonn: []

Isikukood: []

Ravilugu nr: 40

Volitusliik avalik privatne volitatud

Retsepti liik R N

+ Lisa uus retsept

Kordsus: 1 2 3

Kehtivus päevades: 180

Diagnoos: I11.9 Südamekahjustusega

+ Toimeaine... + Ravimpreparaat... + Ravimsegu...

Toimeaine nimetus	Kontsentratsioon
> Sertraliin	50mg

Väljakirjutatud ühikute koguarv 60 TK Orig. arv 2

Lisainfo/selgitus: Müügiloa taotlus... Tüüpil...

hommikul

[]

EG Sertraliin - CYP2C19 aeglane lagundaja

Andmete allikas: Tartu Ülikool (Geenivaramu)
 Proovi võtmise aeg: 17.1.2004 12:46
 Arutamise aeg: 2.4.2021 10:34
 Mudel ja viitenumber: PGX-v1-1234567890

Toimeaine: Sertraliin

Ravisoovitus: Vähendada soovitatud algannust 50% võrra ning tiitrida kuni ravimvastuse saamiseni või valida mõni muu alternatiivne toimeaine, mis ei ole peamiselt metaboliseeritud CYP2C19 poolt.

Mõju toimeainele: Ravimi vähenenud lagundamine, mistõttu tavapärase ravimi annuse korral on tõusnud plasmakontsentratsioon ja võivad tekkida kõrvalmõjud.

Fenotüübiga seotud toimeained: Amitriptüülin, tsitalopraam, klomipramiin, klopidogreel, dekslansoprasool, doksepiin, estsitlagraam, imipramiin, lansoprasool, omeprasool, pantoprasool, sertraliin, trimipramiin, vorkonasool. (Nimekirja automaatselt uuenev)

Fenotüübi kirjeldus: CYP2C19 ensüüm osaleb mitmete ravimite lagundamises. Sellise fenotüübiga patsientide CYP2C19 ensümaatiline aktiivsus on aeglasem, mistõttu on trombotsüütide inhibeerimine oluliselt vähenenud ning trombotsüütide agregatsioon tõusnud.

Loe lähemalt: <https://geenifesteridravisoovifused.org/CYP2C19>



Euroopa Liit
Euroopa
Regionaalarengu Fond



Eesti
tuleviku heaks

CE-märgisega meditsiiniseadmed



Täna tähelepanu eest!

