

# PRINCIPI FARMAKOGENETIKE – OD GENETSKE VARIABILNOSTI DO TERAPEVTSKIH PRIPOROČIL

## PRINCIPLES OF PHARMACOGENETICS – FROM GENETIC VARIABILITY TO THERAPEUTIC RECOMMENDATIONS

AVTORJA / AUTHORS:

asist. dr. Sara Redenšek, mag. farm.

prof. dr. Vita Dolžan, dr. med, spec. lab. med. gen.

*Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,  
Inštitut za biokemijo, Laboratorij za farmakogenetiko,  
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: vita.dolzhan@mf.uni-lj.si

## 1 UVOD

Ljudje se na zdravila v smislu učinkovitosti in pojava neželenih učinkov ne odzivajo enako. Približno 5 do 13 % bol-

### POVZETEK

Približno 20 do 30 % variabilnosti v odgovoru na zdravljenje v smislu učinkovitosti in pojava neželenih učinkov lahko pripišemo spremembam v genih za presnovne encime, prenašalce in tarče zdravilnih učinkovin. Na podlagi rezultatov velikega števila farmakogenetskih raziskav so strokovnjaki že oblikovali farmakogenetska priporočila za 112 parov gen-zdravilna učinkovina. Večina dosedanjih raziskav se je osredotočala le na posamezne pare gen-zdravilna učinkovina, v zadnjem času pa teče kar nekaj prospektivnih raziskav, ki temeljijo na pre-emptivnem oz. vnaprejšnjem farmakogenetskem testiranju. Ena takšnih raziskav je raziskava PRE-PARE, ki poteka tudi v Sloveniji. V sklopu te raziskave poteka vnaprejšnje farmakogenetsko testiranje za nabor 48 genetskih različic v 13 farmakogenih, na podlagi rezultatov pa izdelava priporočil za 40 vključitvenih zdravilnih učinkovin. Glavni namen raziskave je proučiti, ali je zdravljenje, ki je v skladu s priporočili prilagojeno farmakogenetskimi značilnostim posameznika, varnejše od dosedanjega načina zdravljenja, ali je stroškovno učinkovitejše in ali doprinese k večji kakovosti življenja bolnikov.

### KLJUČNE BESEDE:

K posamezniku usmerjena medicina, farmakogenetska priporočila, polimorfizem posameznega nukleotida, vnaprejšnje testiranje, par gen-zdravilna učinkovina

### ABSTRACT

It is estimated that 20 to 30% of variability in drug response in terms of efficacy and occurrence of adverse events is attributed to genetic variability in metabolic enzymes, transporters and drug targets. Various pharmacogenetic studies have already been performed and pharmacogenetic recommendations for 112 gene-drug pairs have already been proposed based on their results. The majority of studies have evaluated individual gene-drug pairs, but lately prospective studies based on preemptive pharmacogenetic testing have been undertaken. A part of such study named PREPARE is currently ongoing in Slovenia. There are 13 pharmacogenes with 48 genetic variants and 40 index drugs included in the

study. The main goal of this study is to explore whether treatment according to the pharmacogenetic guidelines is safer, financially more efficient and increases the quality of patient's life more compared to the treatment according to the regular guidelines.

#### KEY WORDS:

Personalised medicine, pharmacogenetic recommendations, single nucleotide polymorphism, pre-emptive testing, gene-drug pair

nikov doživi neželene učinke zaradi zdravljenja oz. je zdravljenje pri njih neučinkovito. Kljub upoštevanju smernic zdravljenja je pogosto potrebno odmerik zdravila prilagoditi ali pa zdravilo celo zamenjati (1).

Na interindividualne razlike v odgovoru na zdravljenje vpliva več dejavnikov, kot so starost, telesna masa, spol, etnična pripadnost, osnovna bolezen in pridružene bolezni, prehrana, človekove razvade in druga zdravila. Kar 20 do 30 % lahko k tej variabilnosti prispevajo genetski dejavniki, zlasti genetske različice v genih za presnovne encime, prenašalce in tarče zdravilnih učinkovin, t. i. farmakogeni (1, 2). Raziskovalci med pristopi, ki bi omogočili k posamezniku usmerjeno zdravljenje, veliko pozornosti posvečajo genetskimi značilnostim posameznika. Veliko je že znanega o vplivu genetske variabilnosti presnovnih encimov, prenašalcev in tarčnih proteinov na odgovor na zdravljenje, v zadnjem času pa raziskujejo tudi variabilnost v genih, ki sodelujejo pri razvoju in poteku bolezni (1). Med genetskimi različicami so najpogostejši polimorfizmi posameznih nukleotidov (SNP, *single nucleotide polymorphism*), kjer gre za zamenjavo enega nukleotida v genetskem zapisu, tako da je v populaciji moč najti dva ali več različnih alelov na določenem lokusu. Poleg SNP h genetski variabilnosti prispevajo tudi insercije in delecije posameznih nukleotidov, spremenljivo število tandemskih ponovitev, mikrosateliti ter delecije in duplikacije delov genov, celih genov ali kromosomskih regij. Genetske različice farmakogenov preko vpliva na izražanje ali delovanje encimov, prenašalcev in tarč zdravilnih učinkovin lahko vodijo do sprememb v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravilne učinkovine, s tem pa lahko vplivajo tudi na učinkovitost zdravilne učinkovine in na pojav neželenih učinkov (2).

Do sedaj je največ farmakogenetskih raziskav proučevalo genetske različice citokromov P450 (CYP). V prvi fazi presnove zdravilnih učinkovin v jetrih sodelujejo encimi iz družin CYP1, CYP2 in CYP3. Glede na rezultate farmakogenetskih

raziskav so z vidika vpliva genetskih različic na presnovo zdravilnih učinkovin najpomembnejši naslednji predstavniki CYP (3): CYP2D6, CYP2C9 in CYP2C19. Glede na genotip presnovnih encimov ločimo štiri različne fenotipe: počasni presnavljalci (PM, *poor metabolisers*), srednje hitri presnavljalci (IM, *intermediate metabolisers*), hitri presnavljalci (EM, *extensive metabolisers*) in ultra hitri presnavljalci (UM, *ultrarapid metabolisers*) (4, 5). Poleg genetske variabilnosti CYP pa na odgovor na zdravljenje lahko vpliva tudi genetska variabilnost prenašalcev in tarčnih molekul, kot so direktne proteinske tarče zdravilnih učinkovin, signalne molekule in proteini, vključeni v patogenezo bolezni (6–8).

Številne farmakokinetične raziskave, genetske asociacijske raziskave, randomizirane klinične raziskave in meta-analize le-teh so dokazale vpliv variabilnosti nekaterih kandidatnih genov na odgovor na zdravljenje in omogočile oblikovanje farmakogenetskih priporočil za prilagajanje zdravljenja genetskimi značilnostim posameznika. Farmakogenetsko testiranje posameznika pred pričetkom zdravljenja, t. i. pre-emptivno oz. vnaprejšnje farmakogenetsko testiranje, bi lahko lečečemu zdravniku omogočilo izbiro zdravila in odmerka glede na farmakogenetske značilnosti posameznika v skladu z aktualnimi farmakogenetskimi priporočili. Pomembno je, da rezultat farmakogenetskega testiranja, ki kaže na genetsko spremembo, ponudi ukrep v obliki prilagoditve zdravljenja, ki je sicer enako ali bolj učinkovito in prinaša manjše tveganje za pojav neželenih učinkov (9).

Namen prispevka je predstaviti delovne skupine, ki na podlagi obstoječih podatkov oblikujejo farmakogenetska priporočila, podatkovne farmakogenetske zbirke, primera farmakogenetskih priporočil za pogosto predpisani zdravilni učinkovini in evropski projekt implementacije vnaprejšnjega farmakogenetskega testiranja v klinično prakso PREPARE.

## 2 MEDNARODNE DELOVNE SKUPINE ZA FARMAKOGENETIKO

Skupine strokovnjakov z multidisciplinarnih področij so oblikovale mednarodne delovne skupine, da bi enotno pregledale in ovrednotile farmakogenetske podatke različnih farmakogenetskih raziskav. Delovne skupine skušajo prenesti rezultate farmakogenetskih testiranj v klinično uporabo z oblikovanjem prosto dostopnih, s strani strokovnjakov ovrednotenih, na dokazih temelječih in sproti posodabljenih priporočil za zdravljenje, prilagojeno genetskimi značilnostim posameznika (10). Priporočila so oblikovana le za pomoč



zdravnikom pri predpisovanju zdravil. Zdravnik je odgovoren za izbor zdravljenja, ki je najbolj optimalno za posameznega bolnika (3).

## 2.1 NIZOZEMSKA DELOVNA SKUPINA ZA FARMAKOGENETIKO

Nizozemsko delovno skupino za farmakogenetiko (DPWG, *Dutch Pharmacogenetics Working Group*) so ustanovili leta 2005. Sestavljena je iz kliničnih farmacevtov, zdravnikov, kliničnih farmakologov, epidemiologov in toksikologov in oblikuje priporočila za zdravljenje na podlagi dognanj s področja farmakogenetike. Raziskave, ki jih pri oblikovanju priporočil upoštevajo, morajo dosegati zadosten nivo kakovosti in klinične relevantnosti. Po pregledu literature skupina oblikuje priporočila za zdravljenje za določene pare gen-zdravilna učinkovina, ki svetujejo (i) prilagoditev odmerka, (ii) spremljanje bolnika zaradi višjega tveganja za neučinkovitost zdravljenja ali razvoj neželenih učinkov ali (iii) zamenjavo zdravilne učinkovine. Prizadevajo si, da bi farmakogenetska priporočila vključili v elektronsko zdravstveno kartoteko (11). Do sedaj so oblikovali priporočila za 49 različnih zdravilnih učinkovin (3).

## 2.2 KONZORCIJ ZA IMPLEMENTACIJO KLINIČNE FARMAKOGENETIKE

Konzorcij za implementacijo klinične farmakogenetike (CPIC, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) so ustanovili leta 2009. Sestavljajo ga strokovnjaki s področij farmakogenetike, farmakogenomike in laboratorijske medicine. Člani konzorcija želijo povezati genetsko variabilnost z odgovorom na zdravljenje, s terapevtskim indeksom zdravila in z napredovanjem bolezni ter na ta način oblikovati priporočila, kako ravnati v primeru, ko je bolnik nosilec določene genetske različice. Rezultati raziskav, ki jih člani konzorcija upoštevajo pri oblikovanju priporočil, morajo zadostiti določenim kriterijem kakovosti in klinične relevantnosti (10). Do sedaj so oblikovali priporočila za 60 zdravilnih učinkovin (3). Prav tako kot pri DPWG je tudi pri CPIC glavni in končni cilj vključitev priporočil v elektronsko zdravstveno kartoteko za čim večjo dostopnost teh podatkov zdravnikom. V ta namen so leta 2013 oblikovali delovno skupino informatikov, ki skrbi za implementacijo priporočil v medicinske programe na uporabniku prijazen način (12). CPIC se zavzema tudi za standardizacijo nomenklature funkcionalnega statusa alelov in fenotipov, ki so določeni na podlagi genotipa, odvisno od funkcije proteina (13).

## 2.3 KANADSKO FARMAKOGENOMSKO ZDRUŽENJE ZA VARNOST ZDRAVIL

Kanadsko farmakogenomsko združenje za varnost zdravil (CPNDS, *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety*) so ustanovili leta 2004. Sestavlja ga multidisciplinarna skupina znanstvenikov in zdravnikov. Glavna cilja združenja sta poročanje o vplivu genetske variabilnosti na razlike v odgovoru na zdravljenje in implementacija znanja o farmakogenomiki za izboljšanje varnosti in učinkovitosti zdravil pri otrocih. Združenje ne stremi le k sintezi do sedaj pridobljenega znanja, temveč je neposredno vključeno v raziskave na področju farmakogenomike. V največji meri se ukvarjajo s pojavljanjem neželenih učinkov in njihovimi vzroki na genetskem nivoju (14).

## 3 FARMAKOGENETSKE PODATKOVNE ZBIRKE

Najpomembnejša podatkovna zbirka na področjih farmakogenetike in farmakogenomike je Podatkovna zbirka farmakogenomike (PharmGKB, *The Pharmacogenomics Knowledge Base*), ki so jo ustanovili leta 2000 (15). V njej so objavljena vsa najnovejša farmakogenetska priporočila, ki so jih oblikovali DPWG, CPIC, CPNDS in drugi. PharmGKB vsebuje informacije farmakogenetske narave za 409 zdravilnih učinkovin, ki so jih odobrile ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA, *Food and Drug Administration*), Evropska agencija za zdravila (EMA, *European Medicines Agency*), Japonska agencija za zdravila in medicinske pripomočke (PMDA, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*) in Združenje za zdravstvene storitve (HCSC, *Health Care Service Corporation*). Podani so tudi podatki o klinično pomembnih genetskih različicah, ki so v farmakogenetskih raziskavah že bile povezane z odgovorom na zdravljenje. Trenutno je v zbirki navedenih 165 priporočil za zdravljenje glede na že določene genetske različice. Kuratorji zbirke so oblikovali seznam 68 pomembnih genov, ki vplivajo na odgovor na zdravljenje. Pomemben doprinos zbirke so tudi shematsko prikazane interaktivne biološke poti, ki so vključene v farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravilnih učinkovin. Trenutno je takšnih shem 153 (3, 15). Leta 2002 so vzpostavili Nomenklaturno podatkovno zbirko genetskih različic citokromov P450 (*The Human Cytochrome P450 (CYP) allele Nomenclature Database*), ki ureja nomenklaturo CYP po principu oznak različic gena z \*.

Leta 2017 so to zbirko premestili pod okrilje zbirke Konzorcija za farmakogenetske različice (PharmVar, *Pharmacogene Variation Consortium*) (4). V tej zbirki najdemo podatke o genetskih različicah genov za presnovne encime CYP, ki se jim bodo v prihodnosti pridružile tudi genetske različice drugih genov, kot so geni za prenašalce in geni, ki vplivajo na farmakodinamiko zdravilnih učinkovin. Kuratorji zbirke skrbijo za redne posodobitve seznama znanih alelov posameznih genov, ki vplivajo na odgovor na zdravljenje, in za popis funkcij posameznih genetskih različic. Prizadevajo si tudi za standardizacijo nomenklature alelov CYP (4, 15). Nomenklaturu, ki jo predlaga PharmVar, uporabljajo tudi člani konzorcijev CPIC in DPWG.

## 4 PRIMERA FARMAKOGENETSKIH PRIPOROČIL ZA IZBRANA PARA GEN-ZDRAVILNA UČINKOVINA

Farmakogenetska priporočila, ki so jih oblikovale delovne skupine DPWG, CPIC in CPNDS, so bila v času priprave tega prispevka podana za 84 zdravilnih učinkovin in 23

genov, ki tvorijo 112 parov gen-zdravilna učinkovina (3). Spodaj predstavljamo dva primera parov gen-zdravilna učinkovina za zdravilni učinkovini, ki ju pogosto predpisujemo tudi v Sloveniji.

### 4.1 CYP2D6 IN TRAMADOL

Tramadol spada v skupino opioidnih analgetikov. V prvi fazi jetrne presnove se presnavlja preko CYP2D6, CYP2B6 in CYP3A4. Gre za reakcije O- in N-demetilacije, pri čemer nastane pet različnih demetiliranih presnovkov. O-desmetiltramadol, ki nastaja preko encima CYP2D6, je najpomembnejši presnovek in je farmakološko bolj učinkovit od tramadola. Če ima bolnik zaradi spremembe v genetskem zapisu spremenjeno hitrost presnavljanja preko tega encima, se lahko odgovor na zdravljenje spremeni tako v smislu učinkovitosti kot tudi pojava neželenih učinkov, kot so slabost, bruhanje, zaprtje, depresija dihanja, zmedenost in zadrževanje urina (preglednica 1) (16).

### 4.2 CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 IN VARFARIN

Varfarin je eden izmed najpogosteje predpisovanih anti-koagulantov. Po mehanizmu delovanja je antagonist vitamina K, kar pomeni, da zavira delovanje podenote 1 en-

*Preglednica 1: Priporočila DPWG za prilagajanje zdravljenja s tramadolom glede na fenotip CYP2D6 (3).*

*Table 1: DPWG guidelines for adjustment of treatment with tramadol according to the CYP2D6 phenotype (3).*

Fenotip CYP2D6 (Genotip)	Večja verjetnost za neželen izid zdravljenja brez upoštevanja priporočil	Priporočila, ki temeljijo na rezultatih farmakogenetskih testiranj
Počasen presnavljalec (dva neaktivna alela (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42))	Neučinkovito zdravljenja bolečina	Bodi pozoren na zmanjšano učinkovitost. Če učinek ni zadosten, izberi drug analgetik neopioidnega tipa.
Srednje hiter presnavljalec (dva alela z zmanjšano funkcijo (*9, *10, *17, *29, *36, *41); en aktiven (*1, *2, *33, *35) in en neaktiven (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42) alel; en alel z zmanjšano funkcijo (*9, *10, *17, *29, *36, *41) in en neaktiven alel (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42))	Neučinkovito zdravljenja bolečina	Bodi pozoren na zmanjšano učinkovitost. Če učinek ni zadosten, povišaj odmere ali izberi drug analgetik neopioidnega tipa.
Hiter presnavljalec	/	Ni priporočil
Ultra hiter presnavljalec (duplikacija gena v odsotnosti neaktivnega alela (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42) ali alela z zmanjšano funkcijo (*9, *10, *17, *29, *36, *41))	Pojav neželenih učinkov	Zmanjšaj odmerek za 30 % in bodi pozoren na pojav neželenih učinkov (npr. slabost, bruhanje, zaprtje, depresija dihanja, zmedenost, zadrževanje urina) ali izberi drug analgetik neopioidnega tipa.



cimskega kompleksa vitamin K epoksid reduktaze (VKORC1). Slednji katalizira redukcijo vitamin K-2,3-epoksida v aktivno obliko vitamina K, ki je pomemben kofaktor zorenja faktorjev strjevanja krvi. Varfarin tako zmanjša koncentracijo aktivne oblike vitamina K. Terapevtsko okno varfarina je zelo ozko, zato se lahko kljub pogostemu sledenju bolnika in prilagajanju zdravljenja glede na protrombinski čas pojavijo neželeni učinki, kot so krvni strdki ali krvavitve. Varfarin je racemna zmes R- in S-varfarina. Bolj učinkovit je S-varfarin, ki se v neaktivno obliko presnavlja preko CYP2C9 (1).

Določene genetske različice *VKORC1* in *CYP2C9* so bile povezane s potrebo po nižjih odmerkih varfarina. *CYP2C9* \*2 in \*3, ki sta najpogostejša polimorfna alela tega encima v evropski populaciji, zmanjšata funkcijo encima. S tem se zmanjša presnova varfarina, kar pomeni, da so pri nosilcih teh dveh alelov potrebni manjši odmerki za vzdrževanje optimalne plazemske koncentracije in doseganje terapevtskega učinka. Nosilci alela *VKORC1* rs9923231 A imajo zmanjšano izražanje tega gena, kar vodi v zmanjšano tvorbo aktivne oblike vitamina K. Ti bolniki so bolj občutljivi na delovanje varfarina in imajo s tem višje tveganje za pojav krvavitve. Posledično potrebujejo nižje odmerke za optimalen terapevtski učinek kot nosilci alela G (16, 17). Asociacijske raziskave celotnega genoma so pokazale, da na odgovor na zdravljenje z varfarinom vpliva tudi gen za encim CYP4F2. Ta katalizira pretvorbo vitamina K v hidroksiliran vitamin K. Pri nosilcih alela *CYP4F2* rs2108622 A je funkcija encima zmanjšana, kar pomeni, da je na voljo več vitamina K za koagulacijsko kaskado, iz česar sledi, da je potrebno za želen terapevtski učinek odmerke varfarina zvišati (17, 18).

Odmerek varfarina za posameznega bolnika se lahko prilagaja s pomočjo algoritma, ki poleg nekaterih demografskih, kliničnih in okoljskih dejavnikov upošteva tudi zgoraj naštet genetske dejavnike in je dostopen na spletni strani [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org) (19, 20). Odmerek varfarina glede

na genotip *CYP2C9* in *VKORC1* lahko prilagajamo, kot je navedeno v preglednici 2. Takšen način prilagajanja priporoča tudi FDA (3).

## 5 RAZISKAVA PREPARE V OKVIRU PROJEKTA VSESPLOŠNA FARMAKOGENOMIKA

Randomizirane kontrolirane raziskave so že primerjale zdravljenje, prilagojeno glede na farmakogenetska priporočila, s standardnim zdravljenjem. Vendar je večina dosedanjih raziskav proučevala vpliv le nekaj genetskih različic na odgovor na posamezno zdravlilno učinkovino.

Pregled parov gen-zdravilna učinkovina, za katere mednarodne skupine CPIC, DPWG in CPNDS podajajo priporočila, pokaže, da je v teh priporočilih najpogosteje zastopanih 13 genov. Po nekaterih raziskavah naj bi 95 % evropske populacije nosilo vsaj eno genetsko različico, ki dokazano vpliva na odgovor na zdravljenje (22), zato se v zadnjem času vse bolj uveljavlja zamisel o vnaprejšnjem farmakogenetskem testiranju. Pri tovrstnem testiranju bi že pred začetkom zdravljenja preverili variabilnost več genov, ki dokazano vplivajo na odgovor na zdravljenje s paleto različnih zdravilnih učinkovin. Na takšen način bi lahko genetsko informacijo za namen prilagoditve terapije uporabili že ob uvedbi le-te (23).

Pod okriljem programa Obzorja 2020 in Konzorcija za vesplošno genomiko (*UPGx Consortium*) poteka projekt Vesplošna farmakogenomika, ki je sestavljen iz štirih stebrov. Prvi steber predstavlja razvoj programske in tehnološke platforme za izvedbo raziskave ter izobraževanje zdravstvenih delavcev. Drugi steber predstavlja klinična raziskava z naslovom »*PREemptive Pharmacogenomic testing for prevention of Adverse drug REactions (PREPARE) study*«. Tretji steber se osredotoča na identifikacijo novih genetskih

**Preglednica 2:** Priporočeni dnevni odmerki (mg/dan) za dosego tarčnega mednarodnega umerjenega razmerja (INR, international normalised ratio) glede na genotip *CYP2C9* in *VKORC1* (3).

**Table 2:** Recommended warfarin daily dose (mg/day) to achieve the target international normalised ratio (INR) according to the genotype *CYP2C9* and *VKORC1* (3).

<i>VKORC1</i> rs9923231	<i>CYP2C9</i> *1/*1	<i>CYP2C9</i> *1/*2	<i>CYP2C9</i> *1/*3	<i>CYP2C9</i> *2/*2	<i>CYP2C9</i> *2/*3	<i>CYP2C9</i> *3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

Genotip *CYP2C9* je zapisan z nomenklaturo z uporabo \*. Vse znane različice je moč najti v podatkovni zbirki PharmVar (4, 21).



različic, ki bi lahko vplivale na odgovor na zdravljenje in prispevale k interakcijam med zdravilnimi učinkovinami in med zdravilnimi učinkovinami in geni. Četrty steber pa se osredotoča na etična vprašanja, povezana z implementacijo farmakogenetskega testiranja v klinični praksi (22).

Raziskava PREPARE je mednarodna prospektivna, randomizirana, kontrolirana raziskava, v katero je trenutno vključenih že več kot 6000 bolnikov iz sedmih evropskih držav, med katerimi je tudi Slovenija. Nabor genetskih označevalcev sestavlja 48 genetskih različic v 13 farmakogenih (preglednica 3). Vključenih zdravilnih učinkovin je 40 (preglednica 3). Glavni namen raziskave je proučiti, ali je zdravljenje, ki je v skladu s priporočili prilagojeno farmakogenetskim značilnostim posameznika, varnejše od dosedanjega načina zdravljenja, ali je stroškovno učinkovitejše in ali doprinese k večji kakovosti življenja bolnikov (22).

Bolnik je povabljen v raziskavo, ko mu zdravnik prvič predpiše eno izmed vključitvenih zdravilnih učinkovin. Bolnike za namen ugotavljanja pojava neželenih učinkov raziskovalci sledijo še tri mesece po vključitvi. Ob sledenju preverijo vrsto in resnost morebitnega neželenega učinka in vzročno povezanost zdravilne učinkovine z neželenim učinkom. Raziskava je razdeljena na dve obdobji vključevanja, in sicer na kontrolno in študijsko obdobje. Obe obdobji trajata 18 mesecev. Bolniki, ki so v raziskavo vključeni znotraj študijskega obdobja, prejmejo rezultate vnaprejšnjega farmakogenetskega testiranja ob začetku zdravljenja z določeno vključitveno zdravilno učinkovino, s čimer zdravniki dobijo možnost takojšnje prilagoditve odmerka ali izbire zdravilne učinkovine glede na genetske značilnosti bolnika. Bolnike, ki jih v raziskavo vključijo znotraj kontrolnega obdobja, zdravijo po običajnih smer-

nicah zdravljenja, farmakogenetsko testiranje pa za vse vključene bolnike izvedejo istočasno, in sicer ob koncu kontrolnega obdobja, ko bolnik in lečeči zdravnik prejmeta farmakogenetski izvid. Lečeči zdravnik prejme rezultate v obliki farmakogenetskega izvida s priporočili za zdravljenje za vse vključitvene zdravilne učinkovine glede na bolnikov genotip in fenotip farmakogenov iz preglednice 3. Bolnik poleg izvida prejme tudi kartico z varnostno kodo (*Safety-Code card*) (slika 1), na kateri so navedene vse zdravilne učinkovine, za katere bolnik glede na priporočila potrebuje prilagoditev zdravljenja, in koda QR, s katero bolnik lahko dostopa do elektronske verzije farmakogenetskega izvida (22).

PREPARE je prva tovrstna raziskava, ki upošteva farmakogenetska priporočila DPWG in ne smernic CPIC, po katerih so izvedli že kar nekaj drugih raziskav (22). Je tudi prva tovrstna raziskava, ki je izvedena v evropskem prostoru, kar je tudi razlog za upoštevanje priporočil DPWG, ki izhajajo z Nizozemske. Ostale raziskave so namreč izvedli v Združenih državah Amerike in so zato upoštevale priporočila tamkajšnjega konzorcija CPIC. Nekatere izmed raziskav so se tako kot raziskava PREPARE osredotočile na primerjavo izida zdravljenja z upoštevanjem farmakogenetskih priporočil v primerjavi z zdravljenjem po običajnih smernicah in na razvoj samega testiranja (24–27). Druge raziskave so obravnavale praktični vidik implementacije farmakogenetike in farmakogenomike v vsakodnevno klinično prakso z razvijanjem sistemov za prenos rezultatov farmakogenetskih testov v elektronsko klinično dokumentacijo in za interpretacijo rezultatov in pomoč pri kliničnem odločanju na podlagi le-teh (28, 29). Ugodni rezultati raziskav, ki proučujejo prednosti upoštevanja farmakogenetskih priporočil pri izidu zdravljenja, bi v vsakodnevno klini-

**QR code**

Laboratorij za farmakogenetiko  
+386 1 543 7665  
Inštitut za biokemijo  
Medicinska fakulteta  
Univerza v Ljubljani  
Vrazov trg 2 1000 Ljubljana

**safety-code**  
The Medication Safety Code Initiative  
Sodelujem v študiji UPGx PREPARE  
(študijska skupina). Za več informacij  
obiščite spletno stran  
[www.upgx.eu/study](http://www.upgx.eu/study)  
Za zdravstvene delavce:  
Odčitajte QR kodo za informacije o  
priporočenih odmerkih zdravil, ki  
temeljijo na rezultatih  
farmakogenomske analize pri tem  
bolniku.

U-PGx [www.safety-code.org](http://www.safety-code.org)

Ime: **Ime Priimek**  
Datum rojstva: **29. 02. 1997** ID bolnika: **29021997**

<b>Gen, status</b>	<b>Priporočamo prilagoditev zdravljenja z:</b>
<b>CYP2C19</b>	<b>Clopidogrel, Sertraline</b>
<b>Poor metabolizer</b>	
<b>Ostali pomembni geni</b>	<b>TPMT (Low activity), VKORC1 (rs9923231 AA), SLCO1B1 (rs4149056 CT), CYP2D6 (Poor metabolizer),</b> <b>Za več informacij odčitajte QR kodo ali obiščite spletno stran.</b>

Datum tiska: 31.01.2017

Slika 1: Kartica z varnostno kodo (22).

Figure 1: Safety-code card (22).

Preglednica 3: Seznam parov gen-zdravilna učinkovina, ki so vključeni v raziskavo PREPARE (22).

Table 3: List of gene-drug pairs included in the study PREPARE (22).

Skupina zdravilnih učinkovin	Zdravilna učinkovina	Farmakogen	Fenotip/genotip s priporočili
<b>Antiarritmiki</b>	Flekainid	CYP2D6	PM, IM
	Propafenon	CYP2D6	PM, IM, UM
<b>Analgetiki</b>	Kodein	CYP2D6	PM, IM, UM
	Tramadol	CYP2D6	PM, IM, UM
<b>Protitumorne učinkovine</b>	Kapecitabin	DPYD	Ocena aktivnosti gena < 2
	Fluorouracil	DPYD	Ocena aktivnosti gena < 2
	Irinotekan	UGT1A1	PM, *28/*28
	Tamoksifen	CYP2D6	PM, IM
	Tegafur	DPYD	Ocena aktivnosti gena < 2
<b>Antikoagulanti</b>	Acenokumarol	VKORC1	rs9934438 – genotip TT
	Klopidogrel	CYP2C19	PM, IM
	Fenprokumon	VKORC1	rs9934438 – genotip TT
	Varfarin	CYP2C9 VKORC1	*1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3, IM, PM, rs9934438 – genotip TT
<b>Antidepresivi</b>	Citalopram	CYP2C19	PM, IM
	Escitalopram	CYP2C19	PM, IM, UM
	Paroksetin	CYP2D6	UM
	Sertralin	CYP2C19	PM, IM
	Venlafaksin	CYP2D6	PM, IM, UM
	Amitriptilin	CYP2D6	PM, IM, UM
	Klomipramin	CYP2D6	PM, IM, UM
	Doksepin	CYP2D6	PM, IM, UM
	Imipramin	CYP2D6 CYP2C19	PM, IM, UM PM
	Nortriptilin	CYP2D6	PM, IM, UM
<b>Antiepileptiki</b>	Fenitoin	CYP2C9	IM, PM, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3
<b>Antihipertenzivi</b>	Metoprolol	CYP2D6	PM, IM, UM
<b>Protimikrobne učinkovine</b>	Efavirenz	CYP2B6	PM, IM
	Flukloksacilin	HLAB	HLAB*5701 pozitiven
	Vorikonazol	CYP2C19	PM, IM
<b>Antipsihotiki</b>	Aripiprazol	CYP2D6	PM
	Haloperidol	CYP2D6	PM, UM
	Pimozid	CYP2D6	PM, IM
	Zuklopentiksol	CYP2D6	PM, IM, UM
<b>Hipolipemiki</b>	Atorvastatin	SLCO1B1	rs4149056 – genotipa TC in CC
	Simvastatin	SLCO1B1	rs4149056 – genotipa TC in CC
<b>Imunosupresivi</b>	Azatioprin	TPMT NUDT15	PM, IM PM, IM
	Merkaptopurin	TPMT NUDT15	PM, IM PM, IM
	Takrolimus	CYP3A5	Homozigotni ali heterozigotni ekspresorji
	Tiogvanin	TPMT NUDT15	PM, IM PM, IM
	<b>Drugo</b>	Atomoksetin	CYP2D6
	Zdravila z estrogeni	F5	rs6025 - homozigoti za polimorfni alel ali heterozigoti

PM – Počasen presnavljalec

IM – Srednje hiter presnavljalec

UM – Ultra hiter presnavljalec

čno prakso lahko uvedli zelo dragoceno orodje, s katerim bi se izboljšala učinkovitost zdravljenja in zmanjšala pojavnost neželenih učinkov. Zdravnik bi ob odločitvi, da bolniku predpiše zdravilno učinkovino, za katero obstajajo farmakogenetska priporočila, bolnika napotil na farmakogenetsko testiranje. Na podlagi izvidov testiranja in s tem na podlagi farmakogenetskih značilnosti bolnika pa bi zdravnik po posvetu s kliničnim farmacevtom bolniku nato predpisal ustrezno zdravilno učinkovino v ustreznem odmerku.

## 6 IMPLEMENTACIJA FARMAKOGENETSKEGA TESTIRANJA V KLINIČNO PRAKSO IN PRILOŽNOST ZA VKLJUČITEV FARMACEVTA

Veliko raziskav je že potrdilo klinično uporabnost farmakogenetskih priporočil, vendar kljub temu v vsakodnevni klinični praksi teh priporočil še ne uporabljamo. Ena izmed ključnih težav je pomanjkljivo izobraževanje zdravnikov, farmacevtov in drugih zdravstvenih delavcev, da bi znali identificirati bolnike, ki tovrstno testiranje potrebujejo, obrazložiti genetske podatke in uporabiti rezultate in priporočila pri vsakodnevnom delu (30–33). Poleg tega trenutno ni ustrezne programske infrastrukture za shranjevanje genetskih podatkov in za njihovo interpretacijo, ki bi omogočila, da bi bili ti podatki zdravniku in farmacevtu na voljo takrat, ko jih potrebuje za prilagoditev terapije (30, 32). Ovira, ki jo bo potrebno razrešiti, je tudi kritje stroškov farmakogenetskega testiranja s strani zdravstvene zavarovalnice (9, 30, 32, 34). Ob genetskih testih se porajajo etična vprašanja, kot so zaupnost podatkov, diskriminacija, stigmatizacija in vprašanja sekundarnih odkritij (30, 35). Priporočila, podana s strani različnih delovnih skupin, kot sta DPWG in CPIC, se v posameznih primerih razlikujejo, kot npr. glede zdravljenja s tamoksifenom in escitalopramom. Priporočila bi bilo potrebno pred implementacijo v klinično prakso uskladiti (3, 36). Klinični laboratoriji so že sedaj v splošnem dobro opremljeni za izvajanje farmakogenetskih testiranj, vendar bi bilo potrebno postopke standardizirati posebej za ta namen (36).

Pri uvedbi farmakogenetskih priporočil v smernice zdravljenja bi lahko veliko vlogo imeli farmacevti, še posebej klinični farmacevti in farmacevti svetovalci. Pri prilagajanju terapije je namreč potrebno narediti celoten farmakoterapijski pregled posameznikovega zdravljenja in upoštevati

interakcije med zdravilnimi učinkovinami. Nekatere zdravilne učinkovine so zaviralci ali induktorji CYP, kar prav tako pomembno vpliva na odgovor na zdravljenje. Prav tako je interakcije med zaviralci in substrati encimov potrebno upoštevati pri različno hitrih presnavljajcih (16). Klinični farmacevti in farmacevti svetovalci so s svojim širokim znanjem urejanja in optimizacije obsežnih terapevtskih shem posameznim bolnikom primerno usposobljeni za podporo pri implementaciji farmakogenetskih podatkov v klinično odločanje glede zdravljenja bolnika (37).

Ameriško združenje kliničnih farmacevtov (ASHP, *American Society of Health-system Pharmacists*) vidi vlogo farmacevtov pri implementaciji farmakogenetike in farmakogenetike v vsakodnevno klinično prakso na različnih ravneh, kot so (i) obvladovanje in razumevanje področja za ustrezno svetovanje glede skrbi za bolnika, (ii) prepoznavanje bolnikov, ki potrebujejo farmakogenomsko testiranje za varnejše, učinkovitejše in stroškovno ugodnejše zdravljenje, (iii) interpretacija rezultatov farmakogenomskega testiranja in podpora zdravniku pri vodenju zdravljenja, (iv) optimizacija terapije glede na rezultate testiranja, (v) izobraževanje in podajanje rezultatov testiranja zdravnikom in bolnikom in (vi) raziskovanje na področju farmakogenetike (32). Ponekod, npr. v Kanadi, na Nizozemskem in v Združenih državah Amerike, se farmacevti že aktivno vključujejo v proces implementacije farmakogenetskega in farmakogenomskega testiranja v klinično odločanje o zdravljenju bolnikov z zdravilnimi učinkovinami, za katera že obstajajo farmakogenetska priporočila (30, 32, 37–39). Raziskave kot ključno pri vključevanju farmacevtov v klinično odločanje o zdravljenju na podlagi farmakogenetskih testov izpostavljajo predvsem zgodnje izobraževanje na tem področju (40).

## 7 SKLEP

Principi k posamezniku usmerjene medicine se vedno bolj uveljavljajo v klinični praksi. Vnaprejšnje farmakogenetsko testiranje je eden izmed načinov, kako lahko pri posamezniku na podlagi farmakogenetske informacije optimiziramo terapevtsko shemo, izboljšamo učinkovitost zdravljenja in zmanjšamo pojav neželenih učinkov. Rezultati vnaprejšnjega farmakogenetskega testiranja so aktualni vse življenje in so tako lahko dostopni že takoj ob začetku zdravljenja z zdravilno učinkovino, za katero so na voljo farmakogenetska priporočila. V prihodnosti je potrebnih še več prospe-





ktivnih raziskav, kot je raziskava PREPARE, da bo možno dodobra oceniti in dokazati prednosti upoštevanja farmakogenetskih priporočil tako v smislu boljšega odgovora na zdravljenje kot tudi v smislu farmakoekonomske učinkovitosti.

## 8 LITERATURA

1. Lauschke VM, Milani L, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic Biomarkers for Improved Drug Therapy-Recent Progress and Future Developments. *Aaps J*. 2017;20(1):017-0161.
2. Dolžan V. Genetic polymorphisms and drug metabolism. *Zdravniški vestnik*. 2007;76:11-5-11-12.
3. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7.
4. Gaedigk A, Ingelman-Sundberg M, Miller NA, Leeder JS, Whirl-Carrillo M, Klein TE. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):399-401.
5. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics*. 2010;4(4):278-81.
6. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):423-8.
7. Zamboni CF, Pengo V, Padrini R, Basso D, Schiavon S, Fogar P, et al. VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genetic-based algorithm for warfarin dosing: an Italian retrospective study. *Pharmacogenomics*. 2011;12(1):15-25.
8. Dean L. Abacavir Therapy and HLA-B\*57:01 Genotype.
9. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015;526(7573):343-50.
10. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(3):464-7.
11. Swen JJ, Wilting I, de Goede AL, Grandia L, Mulder H, Touw DJ, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(5):781-7.
12. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM, Muller DJ, Whirl-Carrillo M, Gong L, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab*. 2014;15(2):209-17.
13. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med*. 2017;19(2):215-23.
14. Ross CJ, Visscher H, Sistonen J, Brunham LR, Pussegoda K, Loo TT, et al. The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety: a model for safety pharmacology. *Thyroid*. 2010;20(7):681-7.
15. Sim SC, Altman RB, Ingelman-Sundberg M. Databases in the area of pharmacogenetics. *Hum Mutat*. 2011;32(5):526-31.
16. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-73.
17. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397-404.
18. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, Eriksson N, Soranzo N, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *Plos Genet*. 2009;5(3):20.
19. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(3):326-31.
20. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009;360(8):753-64.
21. Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Oscarson M, Nebert DW. Human cytochrome P450 (CYP) genes: recommendations for the nomenclature of alleles: Pharmacogenetics. 2000 Feb;10(1):91-3. doi: 10.1097/00008571-200002000-00012.
22. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Davila-Fajardo CL, Deneer VH, et al. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(3):341-58.
23. Weitzel KW, Cavallari LH, Lesko LJ. Preemptive Panel-Based Pharmacogenetic Testing: The Time is Now. *Pharm Res*. 2017;34(8):1551-5.
24. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, Schildcrout JS, Peterson JF, Pulley J, et al. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):423-31.
25. Johnson JA, Burkley BM, Langae TY, Clare-Salzler MJ, Klein TE, Altman RB. Implementing personalized medicine: development of a cost-effective customized pharmacogenetics genotyping array. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):437-9.
26. Pulley JM, Denny JC, Peterson JF, Bernard GR, Vnencak-Jones CL, Ramirez AH, et al. Operational implementation of prospective genotyping for personalized medicine: the design of the Vanderbilt PREDICT project. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(1):87-95.
27. O'Donnell PH, Danahey K, Jacobs M, Wadhwa NR, Yuen S, Bush A, et al. Adoption of a clinical pharmacogenomics implementation program during outpatient care--initial results of the University of Chicago "1,200 Patients Project". *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;1:68-75.
28. Hicks JK, Stowe D, Willner MA, Wai M, Daly T, Gordon SM, et al. Implementation of Clinical Pharmacogenomics within a Large Health System: From Electronic Health Record Decision Support to Consultation Services. *Pharmacotherapy*. 2016;36(8):940-8.
29. Gottesman O, Scott SA, Ellis SB, Overby CL, Ludtke A, Hulot JS, et al. The CLIPMERGE PGx Program: clinical implementation of personalized medicine through electronic health records and genomics-pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(2):214-7.
30. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, Caudle KE, Broeckel U, Howard SC, et al. Preemptive clinical

- pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55:89-106.*
31. Just KS, Turner RM, Dolzan V, Cecchin E, Swen JJ, Gurwitz D, et al. Educating the Next Generation of Pharmacogenomics Experts: Global Educational Needs and Concepts. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(2):313-6.
  32. Wang YT, Merl MY, Yang J, Zhu ZX, Li GH. Opportunities for pharmacists to integrate pharmacogenomics into clinical practice. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(2):169-78.
  33. Gurwitz D, Zika E, Hopkins MM, Gaisser S, Ibarreta D. Pharmacogenetics in Europe: barriers and opportunities. *Public Health Genomics.* 2009;12(3):134-41.
  34. Rigter T, Jansen ME, de Groot JM, Janssen SWJ, Rodenburg W, Cornel MC. Implementation of Pharmacogenetics in Primary Care: A Multi-Stakeholder Perspective. *Front Genet.* 2020;11(10).
  35. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. Requirements for comprehensive pharmacogenetic genotyping platforms. *Pharmacogenomics.* 2016;17(8):917-24.
  36. Caudle KE, Keeling NJ, Klein TE, Whirl-Carrillo M, Pratt VM, Hoffman JM. Standardization can accelerate the adoption of pharmacogenomics: current status and the path forward. *Pharmacogenomics.* 2018;19(10):847-60.
  37. Owusu-Obeng A, Weitzel KW, Hatton RC, Staley BJ, Ashton J, Cooper-Dehoff RM, et al. Emerging roles for pharmacists in clinical implementation of pharmacogenomics. *Pharmacotherapy.* 2014;34(10):1102-12.
  38. Bank PCD, Swen JJ, Schaap RD, Klootwijk DB, Baak-Pablo R, Guchelaar HJ. A pilot study of the implementation of pharmacogenomic pharmacist initiated pre-emptive testing in primary care. *Eur J Hum Genet.* 2019;27(10):1532-41.
  39. van der Wouden CH, Paasman E, Teichert M, Crone MR, Guchelaar HJ, Swen JJ. Assessing the Implementation of Pharmacogenomic Panel-Testing in Primary Care in the Netherlands Utilizing a Theoretical Framework. *J Clin Med.* 2020;9(3).
  40. Haga SB, Moaddeb J. Pharmacogenomics courses in pharmacy school curricula. *Pharmacogenomics.* 2019;20(9):625-30.

