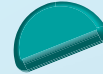
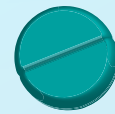
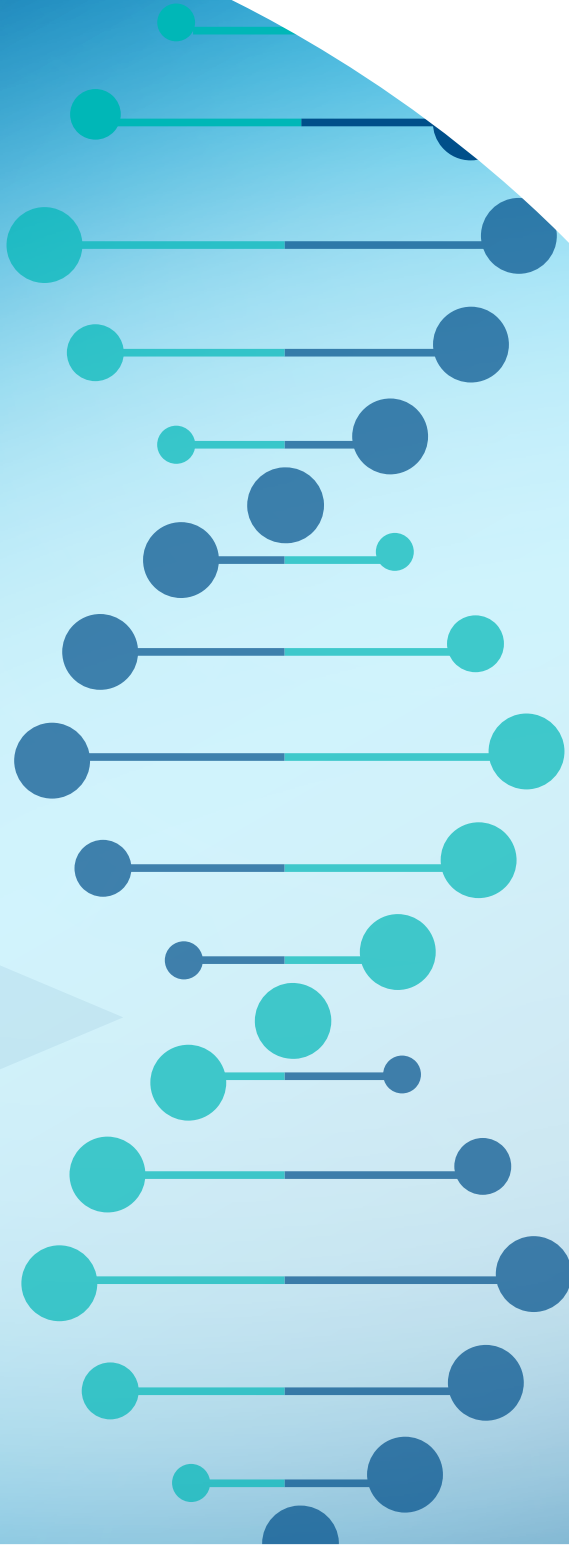
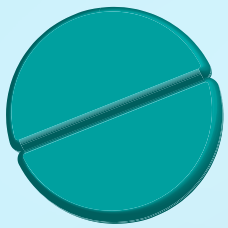


HUS<sup>\*</sup>



FARMAKOGENETIIKKAOPAS

Farmakogenetiikka tutkii perintötekijöiden yksilöerojen vaikutusta lääkevasteeseen. Lääkehoitoihin vaikuttavien geenimuunnosten määrittämistä voidaan käyttää apuna lääkehoidon valinnassa, lääkehoitojen haittavaikutusriskin vähentämisessä ja hoidon tehon parantamisessa. Tämä opas on tarkoitettu lääkkeen määrääjän avuksi tulkittaessa HUS Diagnostiikkakeskuksen B -PGx-D Farmakogeneettinen paneeli -geenitestin tuloksia.

## Sisällys

23133, B -PGx-D, Farmakogeneettinen paneeli, DNA-tutkimus verestä .....	4
23156, ABCG2-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	6
23158, CYP2B6-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	8
23159, CYP2C9-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	11
23160, CYP2C19-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	15
23161, CYP2D6-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	22
23163, CYP3A5-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	30
23164, CYP4F2-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	31
23165, DPYD-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	32
23166, NUDT15-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	34
23168, SLCO1B1-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	37
23169, TPMT-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	43
23170, VKORC1-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus .....	46
Masennuslääkkeet .....	47
Psykoosilääkkeet .....	51
Statiinit .....	52
Varfariini .....	54

# 23133, B -PGx-D, Farmakogeneettinen paneeli, DNA-tutkimus verestä

## Yleistä

B -PGx-D-geenitesti sisältää yleisimmät kliinisesti merkittävät lääkehoitoihin vaikuttavat geenit (Taulukko 1) ja niiden muunnokset. Näiden valinnassa on otettu huomioon kansainväliset hoitosuosituksen, lääkkeiden valmisteyhteenvetot, lääkkeiden riskienhallintamateriaalit, viranomaissuosituksen sekä muunnosten esiintyvyydet eri väestöissä.

**Taulukko 1. Farmakogeneettisen paneelin sisältämät osatutkimukset.**

Osatutkimus	Esimerkilääkkeitä, joihin osatutkimuksen sisältämillä geenimuunnoksilla on kliinisesti merkittävä vaikutus		
ABCG2	Rosuvastatiini		
CYP2B6	Efavirentsi	Sertraliini	
CYP2C9	Fenytoiini Fluvastatiini Fosfenytoiini	Ibuprofeeni Meloksikaami Piroksikaami	Selekoksibi Siponimodi Varfariini
CYP2C19	Amitriptyliini Brivarasetami Doksepiini Essitalopraami Imipramiini Klobatsaami	Klomipramiini Klopidogreeli Lansopratsoli Mavakamteeni Omepratsoli Pantopratsoli	Sertraliini Sitalopraami Trimipramiini Vorikonatsoli
CYP2D6	Amitriptyliini Aripipratsoli Atomoksetiini Brekspipratsoli Doksepiini Eliglustaatti Fluvoksamiini Gefitinibi Haloperidoli Imipramiini	Klomipramiini Kodeiini Meklotsiini Metoklopramidi Nortriptyliini Ondansetroni Paroksetiini Pimotsidi Pitolisantti Propafenoni	Risperidoni Tamoksifeeni Tetrabenatsiini Tramadoli Trimipramiini Tsuklopentiksoli Venlafaksiini Vortioksetiini
CYP3A5	Takrolimuusi		
CYP4F2	Varfariini		
DPYD	5-fluorourasiili Flusytosiini	Kapesitabiini Tegafuuri	
NUDT15	Atsatiopriini	Merkaptopuriini	Tioguaniniini
SLCO1B1	Atorvastatiini Fluvastatiini	Pravastatiini Rosuvastatiini	Simvastatiini
TPMT	Atsatiopriini	Merkaptopuriini	Tioguaniniini
VKORC1	Varfariini		

## Tulkinta

Tämän Farmakogenetiikkaoppaan suositukset on laadittu kansainvälisen kliinisen farmakogenetiikan implementaatiokonsortion (CPIC) ja Alankomaiden farmakogenetiikkatyöryhmän (DPWG) hoitosuosituksien, lääkkeiden valmisteyhteenvetojen, lääkkeiden riskienhallintamateriaalien sekä viranomaissuosituksien perusteella. Farmakogenetiikkaoppaassa esitetyt lääkekohtaiset annossuositukset koskevat aikuispotilaita (yli 18-vuotiaat), ellei toisin mainita. Lääkkeen valintaan ja annoksen suuruuteen vaikuttavat perinnöllisten muunnosten lisäksi monet muut tekijät, kuten ikä, paino, sukupuoli, lääkeyhteisvaikutukset ja muut sairaudet. Kustakin osatutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Menetelmä

Massiivinen rinnakkaissekvensointi (engl. next generation sequencing, NGS). NGS-menetelmä mahdollistaa monien geenien samanaikaisen kohdennetun tutkimisen. Kunkin osatutkimuksen sisältämät muunnokset on kuvattu geeni-kohtaisissa kappaleissa.

## Lyhenteet

ABCG2, rintasyöpäresistenssiproteiinia koodaava geeni

BCRP, rintasyöpäresistenssiproteiini

CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

CYP2B6, sytokromi P450 2B6

CYP2C9, sytokromi P450 2C9

CYP2C19, sytokromi P450 2C19

CYP2D6, sytokromi P450 2D6

CYP3A5, sytokromi P450 3A5

CYP4F2, sytokromi P450 4F2

DF, normaalia hitaampi kuljetusnopeus, engl. decreased function

DPD, dihydropyrimidiinidehydrogenaasi

DPWG, Alankomaiden farmakogenetiikkatyöryhmä, engl. Dutch Pharmacogenetics Working Group

DPYD, dihydropyrimidiinidehydrogenaasi-entsyymiä koodaava geeni

EMA, European Medicines Agency

FDA, U.S. Food and Drug Administration

IF, normaalia nopeampi kuljetusnopeus, engl. increased function

IM, normaalia hitaampi metabolia, engl. intermediate metabolizer

NF, normaali kuljetusnopeus, engl. normal function

NGS, massiivinen rinnakkaissekvensointi

NM, normaali metabolia, engl. normal metabolizer

NUDT15, nudix-hydrolaasi 15

OATP1B1, orgaanisten anionien transportteripolypeptidi 1B1

PF, hidas kuljetusnopeus, engl. poor function

PM, hidas metabolia, engl. poor metabolizer

RM, normaalia nopeampi metabolia, engl. rapid metabolizer

SLCO1B1, orgaanisten anionien transportteripolypeptidi 1B1 -kuljetusproteiinia koodaava geeni

TPMT, tiopuriini-S-metyylitransferaasi

UM, erittäin nopea metabolia, engl. ultrarapid metabolizer

VKORC1, K-vitamiiniepoksidireduktaasin alayksikkö 1

# 23156, ABCG2-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

ABCG2-geeni koodaa rintasyöpäresistenssiproteiinia (engl. breast cancer resistance protein, BCRP), joka vaikuttaa esimerkiksi eräiden statiinien imeytymiseen ruoansulatuskanavasta ja erittymiseen sappeen ja virtsaan. BCRP-kuljetusproteiinin aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti.

ABCG2-geenitestissä analysoidaan c.421C>A (rs2231142, p.Q141K) muunnos, joka vähentää BCRP-kuljetusproteiinin aktiivisuutta. Muunnoksen esiintyvyydessä eri väestöissä on suurta vaihtelua. Esimerkiksi aasialaisilla ABCG2 c.421A-alleelin esiintyvyys on jopa 35 %, eurooppalaisilla 10 % ja afrikkalaisilla 0-5 %. Muunnoksen heterotsygoottisilla kantajilla (c.421C/A-genotyyppi, esiintyvyys suomalaisilla 14 %) BCRP-välitteinen kuljetus on normaalia hitaampaa ja homotsygoottisilla kantajilla (c.421A/A-genotyyppi, esiintyvyys suomalaisilla 0,4 %) hidasta.

Tutkimuksen tuloskentässä vastataan todettu genotyyppi ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi c.421CC NF). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Tulkinta

### Rosuvastatiini

BCRP-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät rosuvastatiinin BCRP-välitteistä kuljetusta, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen lihashaittavaikutusriskiin (kuten lihaskipu ja myopatia). Lihashaittavaikutusten riskiä arvioitaessa on huomioitava myös muut altistavat tekijät kuten suuri statiiniannos, lääketyhteisvaikutukset, korkea ikä, pieni painoindeksi, naissukupuoli, metaboliset sairaudet kuten hypotyreoosi, voimakas fyysinen rasitus ja aasialainen tai afrikkalainen syntyperä.

BCRP-kuljetusnopeuden ollessa normaalia (NF) tai normaalia hitaampaa (DF) voidaan rosuvastatiinia käyttää tavanomaisella annoksella. BCRP-kuljetusnopeuden ollessa hidasta (PF) suositellaan pienentämään rosuvastatiinin aloitusannosta. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää rosuvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 20 mg/vrk, suositellaan suuremman annoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa esimerkiksi Dyslipidemiat Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

Rosuvastatiinin annosvalinnassa tulee huomioida myös *SLCO1B1*-genotyyppi (OATP1B1-fenotyyppi; Taulukko 2). Lisätietoa: [Statiinit](#).

### Taulukko 2. Perinnöllisten OATP1B1- ja BCRP-fenotyyppien (SLCO1B1- ja ABCG2-osatutkimukset) huomioiminen rosuvastatiinin annoksessa.

OATP1B1-fenotyyppi	BCRP-fenotyyppi	Suositus
Normaalia nopeampi kuljetusnopeus (IF)	Normaali kuljetusnopeus (NF)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Tavanomainen aloitusannos.
	Hidas kuljetusnopeus (PF)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiinannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
Normaali kuljetusnopeus (NF)	Normaali kuljetusnopeus (NF)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Tavanomainen aloitusannos.
	Hidas kuljetusnopeus (PF)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiinannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*

OATP1B1-fenotyyppi	BCRP-fenotyyppi	Suositus
Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Normaali kuljetusnopeus (NF)	Tavanomainen aloitusannos. Käytettäessä rosuvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 20 mg/vrk myopatian riski voi kasvaa.
	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Tavanomainen aloitusannos. Käytettäessä rosuvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 20 mg/vrk myopatian riski voi kasvaa.
	Hidas kuljetusnopeus (PF)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 10 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiinannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
Hidas kuljetusnopeus (PF)	Normaali kuljetusnopeus (NF)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiinannoksen asemesta yhdistelmähoitoa.*
	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiinannoksen asemesta yhdistelmähoitoa.*
	Hidas kuljetusnopeus (PF)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 10 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiinannoksen asemesta yhdistelmähoitoa.*

\*Yhdistelmähoito esimerkiksi Dyslipidemat Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

## Lähteet

Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, Larson EA, Roden DM, Klein TE, Wah Yee S, Krauss RM, Turner RM, Palaniappan L, Gaedigk A, Giacomini KM, Caudle KE, Voora D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 and statin-associated musculoskeletal symptoms. Clin Pharmacol Ther. 2022;111:1007-1021.

Dyslipidemat. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärien Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (viitattu 12.9.2023). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Crestorin valmisteyhteenveto.

# 23158, CYP2B6-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

CYP2B6-geeni koodaa sytokromi P450 2B6 (CYP2B6) -entsyymiä, joka metaboloii muun muassa efavirentsiä ja sertraliinia. CYP2B6:n aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti.

CYP2B6-geenitestissä analysoidaan CYP2B6-geenin deletio ja viisi nukleotidimuunnosta, joiden perusteella muodostetaan seuraavat alleelit: \*1 (tutkittavia muunnoksia ei todeta), \*4, \*5, \*6, \*7, \*9, \*18, \*22 ja \*36. Testi ei kata muita tunnettuja CYP2B6-entsyymin aktiivisuuteen vaikuttavia geenimuunnoksia, jotka ovat hyvin harvinaisia. Genotyypin perusteella voidaan päätellä CYP2B6-entsyymin perinnöllinen aktiivisuus ja fenotyyppi (Taulukko 3).

### Taulukko 3. CYP2B6-entsyymin perinnöllisen aktiivisuuden ja fenotyypin luokittelu.

CYP2B6-genotyyppi (esimerkkejä)	CYP2B6-aktiivisuus	CYP2B6-fenotyyppi	Esiintyvyys suomalaisilla
*4/*4, *22/*22, *4/*22	Voimakkaasti lisääntynyt	Erittäin nopea metabolia (UM)	0,1 %
*1/*4, *1/*22	Lisääntynyt	Normaalia nopeampi metabolia (RM)	7 %
*1/*1, *5/*5	Normaali	Normaali metabolia (NM)	55 %
*1/*6, *1/*18	Vähentynyt	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	32 %
*6/*6, *18/*18, *6/*18	Puuttuva	Hidas metabolia (PM)	5 %

Kun CYP2B6-aktiivisuus on voimakkaasti lisääntynyt, henkilö on erittäin nopea metaboloija (UM), ja kun aktiivisuus on lisääntynyt, henkilö on normaalia nopeampi metaboloija (RM). Kun CYP2B6-aktiivisuus on vähentynyt, henkilö on normaalia hitaampi metaboloija (IM), ja kun aktiivisuus puuttuu, henkilö on hidas metaboloija (PM).

Tutkimuksen tuloskentässä vastataan todettu genotyyppi ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi \*1\*1 NM). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Tulkinta

### Efavirentsi

CYP2B6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät efavirentsin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen keskushermostovaikutusten riskiin. Normaalia hitaammilla CYP2B6-metaboloijilla (IM) voidaan harkita efavirentsin annoksen pienentämistä annokseen 400 mg/vrk (aikuiset ja yli 40 kg painavat lapset). Hitaille CYP2B6-metaboloijilla (PM) voidaan harkita efavirentsin annoksen pienentämistä annokseen 200-400 mg/vrk (aikuiset ja yli 40 kg painavat lapset).

### Sertraliini

CYP2B6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät sertraliinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammille CYP2B6-metaboloijille (IM) suositellaan sertraliini aloittamaan tavanomaisella annoksella sekä harkitsemaan tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta. Hitaille CYP2B6-metaboloijille (PM) suositellaan harkitsemaan sertraliinin tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 25 % tavanomaisesta tai aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloidu CYP2B6-välitteisesti.

Sertraliini metaboloituu myös CYP2C19-entsyymin välityksellä, minkä vuoksi CYP2C19-genotyyppi tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 4).

Lasten ja nuorten sertraliinin annosvalinnassa perinnöllinen CYP2B6- ja CYP2C19-aktiivisuus huomioidaan kuten aikuisilla.



**Taulukko 4. Perinnöllisten CYP2B6- ja CYP2C19-fenotyyppien huomioiminen sertraliinin annoksessa.**

CYP2C19-fenotyyppi	CYP2B6-fenotyyppi	Suositus
Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Tavanomainen aloitusannos. Mikäli tavanomaisella ylläpitoannoksella ei saavuteta riittävää vastetta, harkitse ylläpitoannoksen suurentamista tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19- tai CYP2B6-välitteisesti.
	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Hidas metabolia (PM)	Tavanomainen aloitusannos.
Normaali metabolia (NM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Tavanomainen aloitusannos. Harkitse tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta.
	Hidas metabolia (PM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 25 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2B6-välitteisesti.
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos. Harkitse tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Tavanomainen aloitusannos. Harkitse tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta.
	Hidas metabolia (PM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta.
Hidas metabolia (PM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.
	Normaali metabolia (NM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2B6- tai CYP2C19-välitteisesti.

## Lähteet

Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, Singh AB, Rúaño G, Mueller DJ, Tsermpini EE, Brown JT, Bell GC, Leeder JS, Gaedigk A, Scott SA, Klein TE, Caudle KE, Bishop JR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114:51-68.

Desta Z, Gammal RS, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gaur AH, Sukasem C, Hockings J, Myers A, Swart M, Tyndale RF, Masimirembwa C, Iwuchukwu OF, Chirwa S, Lennox J, Gaedigk A, Klein TE, Haas DW. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106:726-733.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

# 23159, CYP2C9-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

CYP2C9-geeni koodaa sytokromi P450 2C9 (CYP2C9) -entsyymiä, joka metaboloii useita lääkkeitä kuten fenytoiinia, varfariinia, amitriptyliiniä, fluoksetiinia, losartaania ja eräitä tulehduskipulääkkeitä, kuten ibuprofeenia ja selekoksibia.

CYP2C9-geenitestissä analysoidaan kuusi CYP2C9-geenin nukleotidimuunnosta, joiden perusteella muodostetaan seuraavat alleelit: \*1 (tutkittavia muunnoksia ei todeta), \*2, \*3, \*5, \*8, \*11 ja \*12. Testi ei kata muita tunnettuja CYP2C9-entsyymin aktiivisuuteen vaikuttavia geenimuunnoksia, jotka ovat hyvin harvinaisia. CYP2C9-geenitestin avulla voidaan päätellä perinnöllinen CYP2C9-entsyymin aktiivisuus. Aktiivisuus arvioidaan vastinkromosomien CYP2C9-alleelien aktiivisuuspisteiden summan avulla. Alleeli, joka tuottaa normaalisti toimivaa entsyymiä, saa 1 aktiivisuuspisteen (\*1). Alleeli, joka tuottaa vähentyneen aktiivisuuden entsyymiä, saa 0,5 aktiivisuuspistettä (\*2, \*5, \*8, \*11 ja \*12). Alleeli, joka tuottaa puuttuvan aktiivisuuden entsyymiä, saa 0 aktiivisuuspistettä (\*3). Aktiivisuuspistesumma voi saada arvon väliltä 0-2. Genotyypin perusteella voidaan päätellä CYP2C9-entsyymin perinnöllinen aktiivisuus ja fenotyyppi (Taulukko 5).

**Taulukko 5. CYP2C9-entsyymin perinnöllisen aktiivisuuden ja fenotyypin luokittelu.**

CYP2C9-genotyyppi (esimerkkejä)	Aktiivisuuspistesumma	CYP2C9-aktiivisuus	CYP2C9-fenotyyppi	Esiintyvyys suomalaisilla
*1/*1	2	Normaali	Normaali metabolia (NM)	66 %
*1/*2	1,5	Vähentynyt	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	31,5 %
*1/*3, *2/*2	1			
*2/*3	0,5	Puuttuva	Hidas metabolia (PM)	2,5 %
*3/*3	0			

Kun CYP2C9-aktiivisuus on vähentynyt, henkilö on normaalia hitaampi metaboloija (IM), ja kun aktiivisuus puuttuu, henkilö on hidas metaboloija (PM).

Tutkimuksen tuloskentässä vastataan todettu genotyyppi ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi \*1\*1 NM). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Tulkinta

### Fenytoiini ja fosfenytoiini

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät fenytoiinin ja fosfenytoiinin metaboliaa, mikä johtaa tavallista suurempiin pitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammille CYP2C9-metaboloijille (IM), joilla aktiivisuuspistesumma on 1, suositellaan aloittamaan fenytoiini ja fosfenytoiini tavanomaisella aloitusannoksella tai kyllästysannoksella ja pienentämään ylläpitoannosta 25 %. Ylläpitoannoksen määräytymisessä tulisi ottaa huomioon myös kliininen vaste ja pitoisuusmääritysten tulokset. Hitaille CYP2C9-metaboloijille (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, PM) suositellaan aloittamaan fenytoiini ja fosfenytoiini tavanomaisella aloitusannoksella tai kyllästysannoksella ja pienentämään ylläpitoannosta 50 % tavanomaisesta. Ylläpitoannoksen määräytymisessä tulisi ottaa huomioon myös kliininen vaste ja pitoisuusmääritysten tulokset.

### Fluvastatiini

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät fluvastatiinin metaboliaa, mikä johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen lihashaittavaikutusriskiin (kuten lihaskipu ja myopatia), erityisesti suurta annosta käytettäessä. Lihashaittavaikutusten riskiä arvioitaessa on huomioitava myös muut altistavat tekijät kuten suuri statiiniannos, lääketyhteisvaikutukset, korkea ikä, pieni painoindeksi, naissukupuoli, metaboliset sairaudet kuten hypotyreoosi, voimakas fyysinen rasitus ja aasialainen tai afrikkalainen syntyperä.

Normaalia hitaammille CYP2C9-metaboloijille (aktiivisuuspistesumma 1-1,5, IM) suositellaan fluvastatiini aloittamaan korkeintaan annoksella 40 mg/vrk. Hitaille CYP2C9-metaboloijille (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, PM) suositellaan fluvastatiini aloittamaan korkeintaan annoksella 20 mg/vrk. Jos normaalia hitaammille tai hitaille CYP2C9-metaboloijille on kliinisesti tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman fluvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai fluvastatiinin yhdistelmähoitoa Dyslipidemiat Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

Fluvastatiinin annosvalinnassa tulee huomioida myös *SLCO1B1*-genotyyppi (OATP1B1-fenotyyppi, Taulukko 6).

**Taulukko 6. Perinnöllisten OATP1B1- ja CYP2C9-fenotyyppien (SLCO1B1- ja CYP2C9-osatutkimukset) huomioiminen fluvastatiinin annoksessa.**

OATP1B1-fenotyyppi	CYP2C9-fenotyyppi	Suositus
Normaalia nopeampi kuljetusnopeus (IF)	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk. Jos on kliinisesti tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman fluvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
	Hidas metabolia (PM)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman fluvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
Normaali kuljetusnopeus (NF)	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman fluvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
	Hidas metabolia (PM)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman fluvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos. Käytettäessä fluvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 40 mg/vrk myopatian riski voi kasvaa.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman fluvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
	Hidas metabolia (PM)	Suosittellaan jonkun muun statiinin aloittamista.
Hidas kuljetusnopeus (PF)	Normaali metabolia (NM)	Aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, voidaan käyttää fluvastatiinia suuremmalla annoksella (> 40 mg/vrk), jos potilaalle ei ole tullut haittavaikutuksia pienemmällä annoksella, tai aloittaa joku muu statini tai käyttää yhdistelmähoitoa.* Käytettäessä fluvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 40 mg/vrk myopatian riski voi kasvaa.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Suosittellaan jonkun muun statiinin aloittamista.
	Hidas metabolia (PM)	Suosittellaan jonkun muun statiinin aloittamista.

\*Yhdistelmähoito esimerkiksi Dyslipidemia Käypä hoito -suositusten mukaisesti.

## Ibuprofeeni

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät ibuprofeenin metaboliaa, mikä voi johtaa vähentyneeseen puhdistumaan, tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammille CYP2C9-metabolioijille (IM), joilla aktiivisuuspistesumma on 1, suositellaan aloittamaan ibuprofeeni pienimmällä tavanomaisella aloitusannoksella ja suurentamaan annosta varovasti kliinisen vasteen mukaan. Hitaille CYP2C9-metabolioijille (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, PM) suositellaan pienentämään ibuprofeenin aloitusannosta 50-75 % ja suurentamaan annosta kliinisen vasteen mukaan vakaan tilan saavuttamisen jälkeen tai aloittamaan tulehduskipulääke, joka ei metaboloidu CYP2C9-välitteisesti (esimerkiksi naprokseeni). Hitaille CYP2C9-metabolioijilla ibuprofeenin vakaan tilan saavuttamiseen kuluu 5 päivää ja suositeltu maksimiannos on 50-75 % tavanomaista pienempi.

Annosteltaessa ibuprofeenia topikaalisesti ei ole tarvetta muuttaa annosta CYP2C9-genotyypin perusteella.

## Meloksikaami

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät meloksikaamin metaboliaa, mikä voi johtaa vähentyneeseen puhdistumaan, tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Normaalilla hitaammille CYP2C9-metaboloijille (IM), joilla aktiivisuuspistesumma on 1, suositellaan pienentämään meloksikaamin aloitusannosta 50 % ja suurentaman annosta varovasti kliinisen vasteen mukaan vakaan tilan saavuttamisen jälkeen. Vaihtoehtoisesti suositellaan aloittamaan tulehduskipulääke, joka ei metaboloitu CYP2C9-välitteisesti (esimerkiksi naprokseeni), tai CYP2C9-välitteisesti metaboloitua tulehduskipulääke, jonka puoliintumisaika on lyhyempi kuin meloksikaamin (kuten ibuprofeeni tai selekoksibi). Normaalilla hitaammilla CYP2C9-metaboloijilla, joilla aktiivisuuspistesumma on 1, meloksikaamin vakaan tilan saavuttamiseen kuluu 7 päivää ja suositeltu maksimiannos on 50 % tavanomaisesta. Hitaille CYP2C9-metaboloijille (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, PM) suositellaan aloittamaan sellainen tulehduskipulääke, joka ei metaboloitu CYP2C9-välitteisesti (esimerkiksi naprokseeni), tai CYP2C9-välitteisesti metaboloitua tulehduskipulääke, jonka puoliintumisaika on lyhyempi kuin meloksikaamilla (kuten ibuprofeeni tai selekoksibi).

## Piroksikaami

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät piroksikaamin metaboliaa, mikä voi johtaa vähentyneeseen puhdistumaan, tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Normaalilla hitaammilla CYP2C9-metaboloijilla (IM), joilla aktiivisuuspistesumma on 1, ja hitailla CYP2C9-metaboloijilla (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, PM) suositellaan välttämään piroksikaamin käyttöä ja aloittamaan tulehduskipulääke, joka ei metaboloitu CYP2C9-välitteisesti (esimerkiksi naprokseeni), tai CYP2C9-välitteisesti metaboloitua tulehduskipulääke, jonka puoliintumisaika on lyhyempi kuin piroksikaamilla (kuten ibuprofeeni tai selekoksibi).

Annosteltaessa piroksikaamia topikaalisesti ei ole tarvetta muuttaa annosta *CYP2C9*-genotyypin perusteella.

## Selekoksibi

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät selekoksibin metaboliaa, mikä voi johtaa vähentyneeseen puhdistumaan, tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Normaalilla hitaammille CYP2C9-metaboloijille (IM), joilla aktiivisuuspistesumma on 1, suositellaan aloittamaan selekoksibi pienimmällä tavanomaisella aloitusannoksella ja suurentamaan annosta varovasti kliinisen vasteen mukaan. Hitaille CYP2C9-metaboloijille (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, PM) suositellaan pienentämään selekoksibin aloitusannosta 50-75 % ja suurentamaan annosta kliinisen vasteen mukaan vakaan tilan saavuttamisen jälkeen tai aloittamaan sellainen tulehduskipulääke, joka ei metaboloitu CYP2C9-välitteisesti (esimerkiksi naprokseeni). Hitilla CYP2C9-metaboloijilla selekoksibin vakaan tilan saavuttamiseen kuluu 8 päivää ja suositeltu maksimiannos on 50-75 % tavanomaista pienempi.

## Siponimodi

*CYP2C9*-genotyyppi tulee määrittää ennen siponimodin aloitusta. CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät siponimodin metaboliaa, mikä johtaa vähentyneeseen puhdistumaan ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Jos potilaalla todetaan *CYP2C9*\*1/\*3- tai *CYP2C9*\*2/\*3-genotyyppi, siponimodin annosta tulee pienentää 50 % eli suositeltu ylläpitoannos on 1 mg/vrk. Jos potilaalla todetaan *CYP2C9*\*3/\*3-genotyyppi, on siponimodin käyttö vasta-aiheista. Mikäli potilaalla todetaan joku muu CYP2C9-aktiivisuutta vähentävä alleeli kuin \*2 tai \*3, suositellaan kliinisen farmakologian konsultaatiota (siponimodin annosta tulee todennäköisesti pienentää tai käyttöä välttää).

## Varfariini

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät S-varfariinin metaboliaa, mikä johtaa tavanomaista pienempään annostarpeeseen, lisääntyneeseen verenvuotorisktiin ja siihen, että terapeuttiselle INR-alueelle pääseminen kestää pidempään. CYP2C9-aktiivisuuden perinnöllinen vaihtelu selittää noin 18 % varfariinin annostarpeen vaihtelusta. Varfariiniannoksen suuruuteen vaikuttavat monet muut tekijät, kuten *VKORC1*- ja *CYP4F2*-geenien muunnokset, ikä, paino, sukupuoli, lääketyhteisvaikutukset ja muut sairaudet. Varfariinin yksilöllisen annostarpeen arvioinnissa voi käyttää apuna esimerkiksi [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)-sivuston laskuria. Lisätietoa: [Varfariini](#).

## Lähteet

Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MT, Klein TE, Callaghan JT; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96:542-548.

Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, Larson EA, Roden DM, Klein TE, Wah Yee S, Krauss RM, Turner RM, Palaniappan L, Gaedigk A, Giacomini KM, Caudle KE, Voora D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111:1007-1021.

European Medicines Agency, Mayzentin European public assessment report.

Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, Kimmel SE, Lee MT, Pirmohamed M, Wadelius M, Klein TE, Altman RB; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:625-629.

Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, Lee MT, Gage BF, Kimmel SE, Perera MA, Anderson JL, Pirmohamed M, Klein TE, Limdi NA, Cavallari LH, Wadelius M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:397-404.

Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, Ta Michael Lee M, Llerena A, Whirl-Carrillo M, Klein TE, Phillips EJ, Mintzer S, Gaedigk A, Caudle KE, Callaghan JT. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109:302-309.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Mayzentin valmisteyhteenveto.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, Klein TE, Agúndez JAG, Grosser T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108:191-200.

# 23160, CYP2C19-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

CYP2C19-geeni koodaa sytokromi P450 2C19 (CYP2C19) -entsyymiä, joka metaboloii useita lääkkeitä, kuten klopido-greeliä, vorikonatsolia ja fenytoiinia sekä eräitä trisyklisiä masennuslääkkeitä kuten amitriptyliiniä, serotoniinin takaisinoton estäjiä kuten essitalopraamia ja sitalopraamia sekä protonipumpun estäjiä kuten omepratsolia. CYP2C19-aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti.

CYP2C19-geenitestissä analysoidaan CYP2C19-geenin deleetio ja neljä nukleotidimuunnosta, joiden perusteella muodostetaan seuraavat alleelit: \*1 (tutkittavia muunnoksia ei todeta), \*2, \*3, \*8, \*17, \*36 ja \*37. Testi ei kata muita tunnettuja CYP2C19-entsyymin aktiivisuuteen vaikuttavia geenimuunnoksia, jotka ovat hyvin harvinaisia. Genotyypin perusteella voidaan päätellä CYP2C19-entsyymin perinnöllinen aktiivisuus ja fenotyyppi (Taulukko 7).

### Taulukko 7. CYP2C19-entsyymin perinnöllisen aktiivisuuden ja fenotyypin luokittelu.

CYP2C19-genotyyppi (esimerkkejä)	CYP2C19-aktiivisuus	CYP2C19-fenotyyppi	Esiintyvyys suomalaisilla
*17/*17	Voimakkaasti lisääntynyt	Erittäin nopea metabolia (UM)	3 %
*1/*17	Lisääntynyt	Normaalia nopeampi metabolia (RM)	23 %
*1/*1	Normaali	Normaali metabolia (NM)	40 %
*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17, *1/*37	Vähentynyt	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	31 %
*2/*2, *3/*3, *2/*3, *2/*36	Puuttuva	Hidas metabolia (PM)	3 %

Kun CYP2C19-aktiivisuus on voimakkaasti lisääntynyt, henkilö on erittäin nopea metaboloija (UM), ja kun aktiivisuus on lisääntynyt, henkilö on normaalia nopeampi metaboloija (RM). Kun CYP2C19-aktiivisuus on vähentynyt, henkilö on normaalia hitaampi metaboloija (IM), ja kun aktiivisuus puuttuu, henkilö on hidas metaboloija (PM).

Tutkimuksen tuloskentässä vastataan todettu genotyyppi ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi \*1\*1 NM). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Tulkinta

### Amitriptyliini

CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät amitriptyliinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen lääkehoidon tehoon. Erittäin nopeilla (UM) ja normaalia nopeammilla (RM) CYP2C19-metaboloijilla suositellaan välttämään amitriptyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten nortriptyliini. Jos amitriptyliinin käyttö on erittäin nopeilla ja normaalia nopeammilla CYP2C19-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärityksiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät amitriptyliinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitaille CYP2C19-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään amitriptyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten nortriptyliini. Vaihtoehtoisesti suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärityksiä annosmuutosten yhteydessä.

Amitriptyliiniä käytetään neuropaattisen kivun hoidossa pienemmillä annoksilla kuin mielialahäiriöiden hoidossa, minkä vuoksi neuropaattisen kivun hoidossa ei ole tarvetta muuttaa suunniteltua amitriptyliinin annosta CYP2C19-genotyypin perusteella. Potilaita tulisi kuitenkin seurata tarkoin lisääntyneen haittavaikutusriskin vuoksi.

Amitriptyliini metaboloituu myös CYP2D6-entsyymin välityksellä, minkä vuoksi CYP2D6-genotyyppi tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 8).

### Brivarasetaami

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät brivarasetaamin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja haittavaikutusriskiin. Hitaille CYP2C19-metaboloijille (PM) suositellaan harkitsemaan brivarasetaamin annoksen pienentämistä.

## Doksepiini

CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät doksepiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen lääkehoidon tehoon. Erittäin nopeilla (UM) ja normaalia nopeammilla (RM) CYP2C19-metaboloijilla suositellaan välttämään doksepiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten nortriptyliini. Jos doksepiinin käyttö on erittäin nopeilla ja normaalia nopeammilla CYP2C19-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät doksepiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitailta CYP2C19-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään doksepiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten nortriptyliini. Vaihtoehtoisesti suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

Doksepiini metaboloituu myös CYP2D6-entsyymillä välityksellä, minkä vuoksi *CYP2D6*-genotyyppi tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 8).

## Essitalopraami

CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät essitalopraamin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla (UM) CYP2C19-metaboloijilla suositellaan välttämään essitalopraamin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti. Mikäli essitalopraamin käyttö on kliinisesti tarpeen eikä tavanomaisella ylläpitoannoksella saavuteta kliinistä vastetta, suositellaan tavanomaista suurempaa ylläpitoannosta. Normaalia nopeammille CYP2C19-metaboloijille (RM) suositellaan aloittamaan essitalopraami tavanomaisella annoksella. Mikäli tavanomaisella ylläpitoannoksella ei saavuteta kliinistä vastetta, suositellaan tavanomaista suurempaa ylläpitoannosta tai aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät essitalopraamin metaboliaa, mikä johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammille CYP2C19-metaboloijille (IM) suositellaan aloittamaan essitalopraami tavanomaisella annoksella sekä harkitsemaan tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta. Hitaille CYP2C19-metaboloijille (PM) suositellaan aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti. Mikäli essitalopraamin käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta. Hitaille CYP2C19-metaboloijilla essitalopraamin suositeltu annos kahden ensimmäisen viikon ajan on 5 mg/vrk ja maksimiannos on 10 mg/vrk.

## Imipramiini

CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät imipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen lääkehoidon tehoon. Erittäin nopeilla (UM) ja normaalia nopeammilla (RM) CYP2C19-metaboloijilla suositellaan välttämään imipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten nortriptyliini. Jos imipramiinin käyttö on erittäin nopeilla ja normaalia nopeammilla CYP2C19-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät imipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitaille CYP2C19-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään imipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten nortriptyliini. Vaihtoehtoisesti suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

Imipramiini metaboloituu myös CYP2D6-entsyymillä välityksellä, minkä vuoksi *CYP2D6*-genotyyppi tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 8).

## Klobatsaami

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät klobatsaamin aktiivisen metaboliitin jatko-metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin aktiivisen metaboliitin plasmapitoisuuksiin ja haittavaikutusriskin lisääntymiseen. Hitaille CYP2C19-metaboloijille (PM) suositellaan klobatsaamin aloittamista annoksella 5 mg/vrk ja annosnostoa hitaasti maksimissaan puoleen potilaan painon mukaisesta tavanomaisesta annoksesta (10 mg/vrk tai 20 mg/vrk) haittavaikutuksia seuraten. Tarvittaessa kliinisen vasteen mukaan voidaan klobatsaamin annosta nostaa edelleen potilaan painon mukaiseen maksimiannokseen hoidon päivänä 21 (20 mg/vrk tai 40 mg/vrk).



## Clomipramiini

CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät klomipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen lääkehoidon tehoon. Erittäin nopeilla (UM) ja normaalia nopeammilla (RM) CYP2C19-metaboloijilla suositellaan välttämään klomipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten nortriptyliini. Jos klomipramiinin käyttö on erittäin nopeilla ja normaalia nopeammilla CYP2C19-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmääriä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät klomipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitailta CYP2C19-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään klomipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten nortriptyliini. Vaihtoehtoisesti suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmääriä annosmuutosten yhteydessä.

Klomipramiini metaboloituu myös CYP2D6-entsyymin välityksellä, minkä vuoksi *CYP2D6*-genotyyppi tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 8).

## Klopidogreeli

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät klopidogreelin aktiivisen metaboliitin muodostumista, mikä voi johtaa puutteelliseen lääkehoidon tehoon (trombosyyttien aggregaation esto vähenee). Sepelvaltimotautikohtauksen uusiutumisen ehkäisyssä normaalia hitaammilla ja hitailla CYP2C19-metaboloijilla (IM ja PM) suositellaan välttämään klopidogreelin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten tikagrelori tai prasugreeli. Aivoverenkiertohäiriön uusiutumisen ehkäisyssä normaalia hitaammilla ja hitailla CYP2C19-metaboloijilla (IM ja PM) suositellaan välttämään klopidogreelin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke.

## Lansopratsoli

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät lansopratsolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammille ja hitaille CYP2C19-metaboloijille (IM ja PM) suositellaan lansopratsolin aloittamista tavanomaisella aloitusannoksella sekä harkitsemaan kliinisen vasteen saavuttamisen jälkeen annoksen pienentämistä 50 %, mikäli kyseessä on pitkäkestoinen hoito (hoidon kesto yli 12 viikkoa).

## Mavakamteeni

Perinnöllinen CYP2C19-aktiivisuus on määritettävä ennen mavakamteenin aloitusta. Jos hoito aloitetaan ennen perinnöllisen CYP2C19-aktiivisuuden määrittämistä, tulee noudattaa hitaiden CYP2C19-metaboloijien annostusohjeita, kunnes perinnöllinen fenotyyppi on määritetty.

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät mavakamteenin metaboliaa, mikä johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitaille CYP2C19-metaboloijille (PM) suositeltu aloitusannos on 2,5 mg/vrk ja suurin suositeltu annos on 5 mg/vrk.

## Omepratsoli

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät omepratsolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammille ja hitaille CYP2C19-metaboloijille (IM ja PM) suositellaan omepratsolin aloittamista tavanomaisella aloitusannoksella sekä harkitsemaan kliinisen vasteen saavuttamisen jälkeen annoksen pienentämistä 50 %, mikäli kyseessä on pitkäkestoinen hoito (hoidon kesto yli 12 viikkoa).

## Pantopratsoli

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät pantopratsolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammille ja hitaille CYP2C19-metaboloijille (IM ja PM) suositellaan pantopratsolin aloittamista tavanomaisella aloitusannoksella sekä harkitsemaan kliinisen vasteen saavuttamisen jälkeen annoksen pienentämistä 50 %, mikäli kyseessä on pitkäkestoinen hoito (hoidon kesto yli 12 viikkoa).

## Sertraliini

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät sertraliinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammille CYP2C19-metaboloijille (IM) suositellaan aloittamaan sertraliini tavanomaisella annoksella sekä harkitsemaan tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta. Hitaille CYP2C19-metaboloijille (PM) suositellaan sertraliinin tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta tai aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloituisi CYP2C19-välitteisesti.

Sertraliini metaboloituu myös CYP2B6-entsyymin välityksellä, minkä vuoksi *CYP2B6*-genotyyppi tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 9).

Lasten ja nuorten sertraliinin annosvalinnassa perinnöllinen CYP2B6- ja CYP2C19-aktiivisuus huomioidaan kuten aikuisilla.

### Sitalopraami

CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät sitalopraamin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla (UM) CYP2C19-metaboloijilla suositellaan välttämään sitalopraamin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloidu CYP2C19-välitteisesti. Mikäli sitalopraamin käyttö on kliinisesti tarpeen eikä tavanomaisella ylläpitoannoksella saavuteta kliinistä vastetta, suositellaan tavanomaista suurempaa ylläpitoannosta. Normaalia nopeammille CYP2C19-metaboloijille (RM) suositellaan aloittamaan sitalopraami tavanomaisella annoksella. Mikäli tavanomaisella ylläpitoannoksella ei saavuteta kliinistä vastetta, suositellaan tavanomaista suurempaa ylläpitoannosta tai aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloidu CYP2C19-välitteisesti.

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät sitalopraamin metaboliaa, mikä johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Normaalia hitaammille CYP2C19-metaboloijille (IM) suositellaan aloittamaan sitalopraami tavanomaisella annoksella sekä harkitsemaan tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja tavanomaista pienempää ylläpitoannosta. Hitaille CYP2C19-metaboloijille (PM) suositellaan aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloidu CYP2C19-välitteisesti. Mikäli sitalopraamin käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta. Hitailta CYP2C19-metaboloijilla sitalopraamin suositeltu annos kahden ensimmäisen viikon ajan on 10 mg/vrk ja maksimiannos on 20 mg/vrk.

### Trimipramiini

CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät trimipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen lääkehoidon tehoon. Erittäin nopeilla (UM) ja normaalia nopeammilla (RM) CYP2C19-metaboloijilla suositellaan välttämään trimipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten nortriptyliini. Jos trimipramiinin käyttö on erittäin nopeilla ja normaalia nopeammilla CYP2C19-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärityksiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät trimipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Hitailta CYP2C19-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään trimipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten nortriptyliini. Vaihtoehtoisesti suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärityksiä annosmuutosten yhteydessä.

Trimipramiini metaboloituu myös CYP2D6-entsyymin välityksellä, minkä vuoksi *CYP2D6*-genotyyppi tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 8).

### Vorikonatsoli

**Aikuispotilaat:** CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät vorikonatsolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon (terapeuttiselle alueelle pääseminen viivästyy). Erittäin nopeilla tai normaalia nopeammilla CYP2C19-metaboloijilla (UM ja RM) suositellaan välttämään vorikonatsolin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten isavukonatsoli, liposomaalinen amfoterisiini B tai posakonatsoli. CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät vorikonatsolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Hitailta CYP2C19-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään vorikonatsolin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten isavukonatsoli, liposomaalinen amfoterisiini B tai posakonatsoli. Jos vorikonatsolin käyttö on hitailta CYP2C19-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan vorikonatsolia käyttämään tavanomaista pienemmällä annoksella pitoisuuksia seuraten.

**Lapsipotilaat (alle 18-vuotiaat):** CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät vorikonatsolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon (terapeuttiselle alueelle pääseminen viivästyy). Erittäin nopeilla CYP2C19-metaboloijilla (UM) suositellaan välttämään vorikonatsolin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten liposomaalinen amfoterisiini B tai posakonatsoli. CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät vorikonatsolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Hitailta CYP2C19-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään vorikonatsolin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten liposomaalinen amfoterisiini B tai posakonatsoli. Jos vorikonatsolin käyttö on hitailta CYP2C19-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan vorikonatsolia käyttämään tavanomaista pienemmällä annoksella pitoisuuksia seuraten.

**Taulukko 8. Perinnöllisten CYP2D6- ja CYP2C19-fenotyyppien huomioiminen amitriptyliinin annoksessa.\* Samankaltaisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella näitä suosituksia voidaan soveltaa myös doksepiiniin, imipramiiniin, klomipramiiniin ja trimipramiiniin.**

CYP2D6-fenotyyppi	CYP2C19-fenotyyppi	Suositus
Erittäin nopea metabolia (UM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Normaali metabolia (NM)	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan annoksen suurentamista.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
Normaali metabolia (NM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 %.
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Normaali metabolia (NM)	Suosittellaan pienentämään aloitusannosta 25 %.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Suosittellaan pienentämään aloitusannosta 25 %.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
Hidas metabolia (PM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Normaali metabolia (NM)	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 %.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 %.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään.

\*Amitriptyliiniä käytetään neuroopaattisen kivun hoidossa pienemmillä annoksilla kuin mielialahäiriöiden hoidossa, minkä vuoksi neuroopaattisen kivun hoidossa ei ole tarvetta muuttaa suunniteltua amitriptyliinin annosta CYP2C19- tai CYP2D6-genotyypin perusteella. Potilaita tulisi kuitenkin seurata tarkoin lisääntyneen haittavaikutusriskin vuoksi.

**Taulukko 9. Perinnöllisten CYP2B6- ja CYP2C19-fenotyyppien huomioiminen sertraliinin annoksessa.**

CYP2C19-fenotyyppi	CYP2B6-fenotyyppi	Suositus
Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Tavanomainen aloitusannos. Mikäli tavanomaisella ylläpitoannoksella ei saavuteta riittävää vastetta, harkitse ylläpitoannoksen suurentamista tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19- tai CYP2B6-välitteisesti.
	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Hidas metabolia (PM)	Tavanomainen aloitusannos.
Normaali metabolia (NM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Tavanomainen aloitusannos. Harkitse tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta.
	Hidas metabolia (PM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 25 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2B6-välitteisesti.

CYP2C19-fenotyyppi	CYP2B6-fenotyyppi	Suositus
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos. Harkitse tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Tavanomainen aloitusannos. Harkitse tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta.
	Hidas metabolia (PM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta.
Hidas metabolia (PM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.
	Normaali metabolia (NM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2B6- tai CYP2C19-välitteisesti.

## Lähteet

Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, Singh AB, Rúaño G, Mueller DJ, Tsermpini EE, Brown JT, Bell GC, Leeder JS, Gaedigk A, Scott SA, Klein TE, Caudle KE, Bishop JR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114:51-68.

Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, Skaar TC, Müller DJ, Gaedigk A, Stingl JC; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93:402-408.

Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, Bishop JR, Kharasch ED, Skaar TC, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Caudle KE, Stingl JC. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:37-44.

Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, Leeder JS, Graham RL, Chiulli DL, Llerena A, Skaar TC, Scott SA, Stingl JC, Klein TE, Caudle KE, Gaedigk A; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:127-134.

Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, Kisor DF, Limdi NA, Lee YM, Scott SA, Hulot JS, Roden DM, Gaedigk A, Caudle KE, Klein TE, Johnson JA, Shuldiner AR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112:959-967.

Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, Johnson JA, Cavallari LH, Shakhnovich V, Thacker DL, Scott SA, Schwab M, Uppugunduri CRS, Formea CM, Franciosi JP, Sangkuhl K, Gaedigk A, Klein TE, Gammal RS, Furuta T. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109:1417-1423.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Cipralixin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Sepramin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Zoloffin valmisteyhteenveto.

Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, Agúndez J, Wingard JR, McLeod HL, Klein TE, Cross SJ, Caudle KE, Walsh TJ. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:45-51.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, Klein TE, Sabatine MS, Johnson JA, Shuldiner AR; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94:317-323.

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Briviact Label ([valmisteyhteenveto](#)).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Onfi Label ([valmisteyhteenveto](#)).

# 23161, CYP2D6-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

CYP2D6-geeni koodaa sytokromi P450 2D6 (CYP2D6) -entsyymiä, joka metaboloii useita lääkkeitä, kuten amitriptyyliiniä, atomoksetiiniä, doksepiiniä, etyylimorfiiniä, flekainidia, fluoksetiiniä, haloperidolia, imipramiiniä, kodeiiniä, metoprololia, nortriptyyliiniä, ondansetronia, paroksetiiniä, perfenatsiiniä, propranololia, risperidonia, tamoksifeeniä, timololia, tolterodiiniä, tramadolia ja venlafaksiiniä. CYP2D6-aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti, ja CYP2D6-geenotyypistä riippuen lääkkeiden annostarpeessa, tehossa, haittavaikutuksissa ja interaktioalttiudessa voi esiintyä suuria eroja.

CYP2D6-geenitestissä analysoidaan CYP2D6-geenin kopiokopiomäärä sekä 19 nukleotidimuunnosta, joiden perusteella muodostetaan seuraavat alleelit: \*1 (tutkittuja muunnoksia ei todeta), \*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*9, \*10, \*11, \*13, \*17, \*29, \*39, \*41, \*59, \*65, \*69 ja \*88. Testi ei kata muita tunnettuja CYP2D6:n aktiivisuuteen vaikuttavia geenimuunnoksia, jotka ovat hyvin harvinaisia. CYP2D6-geenitestin avulla voidaan päätellä perinnöllinen CYP2D6-entsyymin aktiivisuus. Aktiivisuus arvioidaan vastinkromosomien CYP2D6-alleelien aktiivisuuspisteiden summan avulla ja tuloksessa huomioidaan mahdollinen alleelien monistuminen. Alleeli, joka tuottaa normaalisti toimivaa entsyymiä, saa 1 aktiivisuuspisteen (\*1, \*2 ja \*39). Alleeli, joka tuottaa vähentyneen aktiivisuuden entsyymiä, saa 0,5 aktiivisuuspistettä (\*17, \*29 ja \*59) tai 0,25 aktiivisuuspistettä (\*9, \*10 ja \*41). Alleeli, joka tuottaa puuttuvan aktiivisuuden entsyymiä, saa 0 aktiivisuuspistettä (\*3, \*4, \*5, \*6, \*11 ja \*69). \*65- ja \*88-alleelien vaikutusta CYP2D6-entsyymin aktiivisuuteen ei toistaiseksi tunneta. Geenotyypin perusteella voidaan päätellä perinnöllinen CYP2D6-entsyymin aktiivisuus ja fenotyyppi (Taulukko 10).

**Taulukko 10. CYP2D6-entsyymin perinnöllisen aktiivisuuden ja fenotyypin luokittelu.**

CYP2D6-geenotyppi (esimerkkejä)	Aktiivisuuspistesumma	CYP2D6-aktiivisuus	CYP2D6-fenotyyppi	Esiintyvyys suomalaisilla
(*1/*1)N3, (*1/*2)N3, (*2/*2)N3	> 2,25	Voimakkaasti lisääntynyt	Erittäin nopea metabolia (UM)	6 %
*1/*1, *1/*2, *1/*10, *1/*41	1,25 ≤ x ≤ 2,25	Normaali	Normaali metabolia (NM)	63 %
*1/*5, *4/*10, *4/*41, *10/*10, *41/*41	0 < x < 1,25	Vähentynyt	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	29 %
*4/*4, *5/*5	0	Puuttuva	Hidas metabolia (PM)	3 %
*1/*88, *1/*65, *88/*88	-	Tunteamaton	Tunteamaton metabolianopeus	< 0,01 %

Kun CYP2D6-aktiivisuus on voimakkaasti lisääntynyt, henkilö on erittäin nopea metaboloija (UM). Kun CYP2D6-aktiivisuus on vähentynyt, henkilö on normaalia hitaampi metaboloija (IM), ja kun aktiivisuus puuttuu, henkilö on hidas metaboloija (PM).

Tutkimuksen tulokset vastataan todettu geenotyppi ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi \*1\*1 NM). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Tulkinta

### Amitriptyliini

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät amitriptyliinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan välttämään amitriptyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos amitriptyliinin käyttö on erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan suurentamaan annosta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät amitriptyliinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) suositellaan pienentämään amitriptyliinin aloitusannosta 25 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä. Hitailla CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään amitriptyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos amitriptyliinin käyttö on hitailla metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

Amitriptyliiniä käytetään neuropaattisen kivun hoidossa pienemmillä annoksilla kuin mielialahäiriöiden hoidossa, minkä vuoksi neuropaattisen kivun hoidossa ei ole tarvetta muuttaa suunniteltua amitriptyliinin annosta *CYP2D6*-genotyypin perusteella. Normaalialta hitaampia ja hitaita *CYP2D6*-metaboloijia tulisi kuitenkin seurata tarkoin lisääntyneen haittavaikutusriskin vuoksi.

Amitriptyliini metaboloituu myös *CYP2C19*-entsyymin välityksellä, minkä vuoksi *CYP2C19*-genotyyppi tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 11).

### Aripipratsoli

*CYP2D6*-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät aripipratsolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitaille *CYP2D6*-metaboloijille (PM) suositellaan annoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta. Jos hitaalla *CYP2D6*-metaboloijalla on käytössä aripipratsolin kanssa samanaikaisesti voimakas *CYP3A4*-estäjä, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli tai HIV-proteaasin estäjä, aripipratsolin annosta suositellaan pienentämään 75 %. *CYP3A4*-estäjän käytön lopettamisen jälkeen aripipratsolin annos suositellaan nostamaan takaisin yhdistelmähoidon aloittamista edeltäneelle tasolle tai tasolle, jolla aripipratsoli olisi aloitettu ilman samanaikaista *CYP3A4*-estäjän käyttöä. Alankomaiden farmakogenetiikkatyöryhmä suosittelee hitaille *CYP2D6*-metaboloijille (PM) aripipratsolin käyttöä maksimissaan annoksella 10 mg/vrk tai 300 mg/kk (annosta suositellaan pienentämään 25–32 % tavanomaisesta).

### Atomoksetiini

**Aikuispotilaat ja yli 70 kg painavat lapset ja nuoret:** *CYP2D6*-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät atomoksetiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon (terapeuttiselle alueelle pääseminen viivästyy). Erittäin nopeille *CYP2D6*-metaboloijille (UM) ja normaaleille *CYP2D6*-metaboloijille (NM) suositellaan atomoksetiinin aloittamista tavanomaisella annoksella 40 mg/vrk. Aloitusannosta suositellaan jatkamaan vähintään seitsemän päivän ajan ennen kuin annosta suurennetaan tarvittaessa kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan (EMA:n hyväksymä valmisteyhteenvedo). CPIC:n suosituksen ja FDA:n hyväksymän valmisteyhteenvedon mukaan annoksen suurentamista voidaan harkita tarvittaessa jo kolmen päivän kuluttua. Suositeltu ylläpitoannos on 80–100 mg/vrk. Jos lääkeshoidolle ei ole tullut vastetta, voidaan hyödyntää mahdollisuuksien mukaan atomoksetiinin huippupitoisuuden määrittystä (1–2 tuntia lääkkeen otosta).

*CYP2D6*-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät atomoksetiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalialta hitaammille *CYP2D6*-metaboloijille (IM) suositellaan atomoksetiinin aloittamista tavanomaisella annoksella 40 mg/vrk, ja hitaille *CYP2D6*-metaboloijille (PM) voidaan harkita aloitusannoksen pienentämistä. Aloitusannosta suositellaan jatkamaan vähintään kahden viikon ajan ennen kuin annosta suurennetaan tarvittaessa kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Suositeltu ylläpitoannos on 80–100 mg/vrk. Jos lääkeshoidolle ei ole tullut vastetta, voidaan hyödyntää mahdollisuuksien mukaan atomoksetiinin huippupitoisuuden määrittystä (2–4 tuntia lääkkeen otosta).

**Alle 70 kg painavat lapset ja nuoret:** *CYP2D6*-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät atomoksetiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon (terapeuttiselle alueelle pääseminen viivästyy). Erittäin nopeille *CYP2D6*-metaboloijille (UM) ja normaaleille *CYP2D6*-metaboloijille (NM) suositellaan atomoksetiinin aloittamista tavanomaisella annoksella 0,5 mg/kg/vrk. Aloitusannosta suositellaan jatkamaan vähintään seitsemän päivän ajan ennen kuin annosta suurennetaan tarvittaessa kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan (EMA:n hyväksymä valmisteyhteenvedo). CPIC:n suosituksen ja FDA:n hyväksymän valmisteyhteenvedon mukaan annoksen suurentamista voidaan harkita tarvittaessa jo kolmen päivän kuluttua. Suositeltu ylläpitoannos on 1,2 mg/kg/vrk. Jos lääkeshoidolle ei ole tullut vastetta, voidaan hyödyntää mahdollisuuksien mukaan atomoksetiinin huippupitoisuuden määrittystä (1–2 tuntia lääkkeen otosta).

*CYP2D6*-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät atomoksetiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalialta hitaammille *CYP2D6*-metaboloijille (IM) suositellaan atomoksetiinin aloittamista tavanomaisella annoksella 0,5 mg/kg/vrk ja hitaille *CYP2D6*-metaboloijille (PM) voidaan harkita aloitusannoksen pienentämistä. Aloitusannosta suositellaan jatkamaan vähintään kahden viikon ajan ennen kuin annosta suurennetaan tarvittaessa kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Suositeltu ylläpitoannos on 1,2 mg/kg/vrk. Jos lääkeshoidolle ei ole tullut vastetta, voidaan hyödyntää mahdollisuuksien mukaan atomoksetiinin huippupitoisuuden määrittystä (2–4 tuntia lääkkeen otosta).

### Brekspipratsoli

*CYP2D6*-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät brekspipratsolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitaille *CYP2D6*-metaboloijille (PM) suositellaan brekspipratsolin annoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta. Jos hitaalla *CYP2D6*-metaboloijalla (PM) on käytössä brekspipratsolin kanssa samanaikaisesti voimakas tai kohtalainen *CYP3A4*-estäjä, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli tai HIV-proteaasin estäjä, brekspipratsolin annosta suositellaan pienentämään 75 %. *CYP3A4*-estäjän käytön lopettamisen jälkeen brekspipratsolin annos suositellaan nostamaan takaisin yhdistelmähoidon aloittamista edeltäneelle tasolle tai tasolle, jolla brekspipratsoli olisi aloitettu ilman samanaikaista *CYP3A4*-estäjän käyttöä.

## Doksepiini

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät doksepiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan välttämään doksepiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos doksepiinin käyttö on erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan suurentamaan annosta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät doksepiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) suositellaan pienentämään doksepiinin aloitusannosta 25 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään doksepiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos doksepiinin käyttö on hitailla metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

Doksepiini metaboloituu myös CYP2C19-entsyymin välityksellä, minkä vuoksi CYP2C19-geotyypin tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 11).

## Eliglustaatti

Perinnöllinen CYP2D6-aktiivisuus on määritettävä ennen eliglustaatin aloitusta. CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät eliglustaatin metaboliaa, mikä johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) eliglustaatin käyttö on vasta-aiheista.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät eliglustaatin metaboliaa, mikä johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitaille CYP2D6-metaboloijille (PM) suositellaan annoksen pienentämistä 50 % (annos 84 mg kerran vuorokaudessa).

## Fluvoksamiini

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät fluvoksamiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan pienentämään aloitusannosta 25-50 % tavanomaisesta ja tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista tai aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloituu CYP2D6-välitteisesti.

## Gefitinibi

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät gefitinibin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitaita CYP2D6-metaboloijia (PM) tulisi seurata tarkoin gefitinibihoiton aikana lisääntyneen haittavaikutusriskin vuoksi.

## Haloperidoli

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät haloperidolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan suurentamaan haloperidolin annosta 50 % tavanomaisesta tai aloittamaan vaihtoehtoinen lääke.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät haloperidolin CYP2D6-välitteistä metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) haloperidolin annosta suositellaan pienentämään 40 % tavanomaisesta.

## Imipramiini

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät imipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan välttämään imipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos imipramiinin käyttö on erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan annoksen suurentamista ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät imipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) suositellaan pienentämään imipramiinin aloitusannosta 25 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään imipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos imipramiinin käyttö on hitailla metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

Imipramiini metaboloituu myös CYP2C19-entsyymin välityksellä, minkä vuoksi CYP2C19-geotyypin tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 11).



## Klomipramiini

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät klomipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan välttämään klomipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos klomipramiinin käyttö on erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan suurentamaan annosta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärytyksiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät klomipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) suositellaan pienentämään klomipramiinin aloitusannosta 25 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärytyksiä annosmuutosten yhteydessä. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään klomipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos klomipramiinin käyttö on hitailla metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärytyksiä annosmuutosten yhteydessä.

Klomipramiini metaboloituu myös CYP2C19-entsyymin välityksellä, minkä vuoksi CYP2C19-geotyyppi tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 11).

## Kodeiini

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät kodeiinin metaboliaa morfiiniksi, mikä voi johtaa tavallista suurempiin morfiinin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla kodeiinin käyttö on vasta-aiheista, ja heille suositellaan aloittamaan vaihtoehtoinen lääke (joku muu kuin tramadoli).

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät kodeiinin metaboliaa morfiiniksi, mikä voi johtaa tavallista pienempiin morfiinin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon (analgeettinen vaikutus vähenee). Normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) suositellaan aloittamaan kodeiini tavanomaisella annoksella. Jos lääkehoidon teho on puutteellinen, suositellaan aloittamaan vaihtoehtoinen lääke (joku muu kuin tramadoli). Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään kodeiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke (joku muu kuin tramadoli).

## Meklotsiini

CYP2D6-aktiivisuuteen vaikuttavat perinnölliset muunnokset lisäävät meklotsiinin kokonaisaltistuksen vaihtelua. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM), normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) ja hitailla CYP2D6-metaboloijilla (PM) tulisi seurata kliinistä vastetta ja haittavaikutuksia.

## Metoklopramidi

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät metoklopramidin metaboliaa, mikä voi johtaa lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin (esimerkiksi dystonia). Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) metoklopramidi suositellaan pienentämään annokseen 5 mg neljästi päivässä. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla suurin suositeltu vuorokausiannos on kuitenkin 30 mg, kuten normaaleilla CYP2D6-metaboloijilla.

## Nortriptyliini

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät nortriptyliinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan välttämään nortriptyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos nortriptyliinin käyttö on erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan suurentamaan annosta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärytyksiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät nortriptyliinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) suositellaan pienentämään nortriptyliinin aloitusannosta 25 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärytyksiä annosmuutosten yhteydessä. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään nortriptyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos nortriptyliinin käyttö on hitailla metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärytyksiä annosmuutosten yhteydessä.

## Ondansetroni

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät ondansetronin CYP2D6-välitteistä metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen lääkehoidon tehoon (antiemeettinen vaikutus vähenee). Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan välttämään ondansetronin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten granisetroni.

## Paroksetiini

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät paroksetiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan välttämään paroksetiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloidu CYP2D6-välitteisesti.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät paroksetiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Normaalialta hitaammille CYP2D6-metaboloijille (IM) suositellaan paroksetiinin tavanomaista pienempää aloitusannosta sekä hitaampaa annoksen suurentamista. Hitaille CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan paroksetiinin aloitusannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta.

## Pimotsidi

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät pimotsidin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Normaalialta hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) suositellaan pienentämään pimotsidin annosta 20 % tavanomaisesta. Hitaille CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan pienentämään pimotsidin annosta 50 % tavanomaisesta.

## Pitolisantti

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät pitolisantin metaboliaa, mikä voi johtaa tavanomaista suurempaan altistukseen. Hitaille CYP2D6-metaboloijilla (PM) pitää ottaa huomioon tavanomaista suurempi altistus, kun annosta suurennetaan.

## Propafenoni

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät propafenonin CYP2D6-välitteistä metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin (esimerkiksi rytmihäiriöt). Hitaille CYP2D6-metaboloijilla (PM) tulisi välttää propafenonin ja vahvan CYP3A4-estäjän samanaikaista käyttöä, koska näillä henkilöillä propafenonin CYP3A4-välitteisen metabolian merkitys on suurentunut.

## Risperidoni

CYP2D6-entsyymi metaboloii risperidonia 9-hydroksirisperidoniksi eli paliperidoniksi. Risperidoni ja paliperidoni ovat molemmat aktiivisia. Erittäin nopeille CYP2D6-metaboloijille (UM) suositellaan aloittamaan vaihtoehtoinen lääke tai suurentamaan risperidonin annosta (tasolle, joka voi ylittää valmisteyhteenvedon mukaisen annoksen). Tällöin annosto tulee tehdä kliinisen harkinnan mukaan arvioiden hyöty-haittasuhdetta ja tarkassa seurannassa. Pitoisuusmääritysten hyödyntämistä kannattaa harkita.

Hitaille CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan pienentämään risperidonin annosta 33 % tavanomaisesta. Mikäli potilaalle tulee keskushermostohaittavaikutuksia, risperidonin annosta suositellaan pienentämään 50 % tavanomaisesta.

## Tamoksifeeni

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät tamoksifeenin metaboloitumista aktiiviseksi endoksifeeniksi, mikä voi johtaa tavallista pienempiin endoksifeenin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Normaalialta hitaammille CYP2D6-metaboloijille (IM) ja hitaille CYP2D6-metaboloijille (PM) suositellaan vaihtoehtoisen lääkehoidon aloittamista, kuten postmenopausaalisille naisille aromataasiestäjä ja premenopausaalisille naisille aromataasiestäjä yhdistettynä munasarjojen toiminnan suppressioon. Jos aromataasiestäjän käyttö on näillä potilailla vasta-aiheista, voidaan harkita tamoksifeenin käyttöä annoksella 40 mg/vrk. Hitaille CYP2D6-metaboloijilla tamoksifeenin annoksella 40 mg/vrk endoksifeenin pitoisuudet jäävät yhä tavanomaista pienemmiksi.

## Tetrabenatsiini

CYP2D6-genotyypin määrittämistä suositellaan ennen tetrabenatsiinin aloittamista, jos potilaan kokonaisvuorokausiannoksen arvioidaan ylittävän 50 mg. CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät tetrabenatsiinin aktiivisten metaboliittien metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Hitaille CYP2D6-metaboloijille (PM) suurin suositeltu tetrabenatsiinin kerta-annos on 25 mg ja vuorokausiannos 50 mg.

## Tramadoli

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät tramadolín metaboliaa aktiiviseksi metaboliitiksi (O-desmetyylitramadoli), mikä voi johtaa aktiivisen metaboliitin tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) jo tavanomaisilla tramadolín annoksilla on suurentunut hengityslaman sekä muiden opioidiylännostuksen oireiden riski. Erittäin nopeille CYP2D6-metaboloijille ei suositella tramadolín käyttöä.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät tramadolín metaboliaa aktiiviseksi metaboliitiksi, mikä voi johtaa aktiivisen metaboliitin tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon (analgettinen vaikutus vähenee). Normaalia hitaammille CYP2D6-metaboloijille (IM) suositellaan aloittamaan tramadoli tavanomaisella annoksella. Jos tramadolín teho on puutteellinen, suositellaan aloittamaan vaihtoehtoinen lääke (joku muu kuin kodeiini). Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään tramadolín käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke (joku muu kuin kodeiini).

## Trimipramiini

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät trimipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan välttämään trimipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos trimipramiinin käyttö on erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan suurentamaan trimipramiinin annosta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärytyksiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät trimipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) suositellaan pienentämään trimipramiinin aloitusannosta 25 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärytyksiä annosmuutosten yhteydessä. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään trimipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos trimipramiinin käyttö on hitailta metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärytyksiä annosmuutosten yhteydessä.

Trimipramiini metaboloituu myös CYP2C19-entsyymín välityksellä, minkä vuoksi *CYP2C19*-genotyyppi tulisi huomioida annosvalintaa tehdessä (Taulukko 11).

## Tsuklopentiksoli

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät tsuklopentiksolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan harkitsemaan tsuklopentiksolin annoksen suurentamista enintään 50 % tavanomaisesta, mikäli kliininen vaste on puutteellinen tavanomaisella annoksella.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät tsuklopentiksolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) suositellaan pienentämään tsuklopentiksolin annosta 25 % tavanomaisesta. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan pienentämään tsuklopentiksolin annosta 50 % tavanomaisesta.

## Venlafaksiini

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät venlafaksiinin metaboliaa aktiiviseksi metaboliitiksi (O-desmetyylivenlafaksiini), mikä voi johtaa huomattavasti pienentyneeseen aktiivisen metaboliitin ja venlafaksiinin suhteeseen sekä lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään venlafaksiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloituu CYP2D6-välitteisesti.

## Vortiooksetiini

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät vortiooksetiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan välttämään vortiooksetiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloituu CYP2D6-välitteisesti. Mikäli vortiooksetiinin käyttö on kliinisesti tarpeen, aloitetaan vortiooksetiini tavanomaisella annoksella kliinistä vastetta ja haittavaikutuksia seuraten. Vortiooksetiinin ylläpitoannoksen suurentaminen vähintään 50 % tavanomaisesta saattaa olla tarpeen vasteen saamiseksi.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät vortiooksetiinin CYP2D6-välitteistä metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitaille CYP2D6-metaboloijille (PM) suositellaan pienentämään vortiooksetiinin aloitusannosta 50 % tavanomaisesta (aloitusannos 5 mg) ja suurentamaan annosta maksimissaan annokseen 10 mg/vrk tai aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloituu CYP2D6-välitteisesti.

**Taulukko 11. Perinnöllisten CYP2D6- ja CYP2C19-fenotyyppien huomioiminen amitriptyliinin annoksessa.\* Samankaltaisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella näitä suosituksia voidaan soveltaa myös doksepiiniin, imipramiiniin, klomipramiiniin ja trimipramiiniin.**

CYP2D6-fenotyyppi	CYP2C19-fenotyyppi	Suositus
Erittäin nopea metabolia (UM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Normaali metabolia (NM)	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan annoksen suurentamista.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
Normaali metabolia (NM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 %.
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Normaali metabolia (NM)	Suosittellaan pienentämään aloitusannosta 25 %.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Suosittellaan pienentämään aloitusannosta 25 %.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
Hidas metabolia (PM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Normaali metabolia (NM)	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 %.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 %.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään.

\*Amitriptyliiniä käytetään neuroopaattisen kivun hoidossa pienemmillä annoksilla kuin mielialahäiriöiden hoidossa, minkä vuoksi neuroopaattisen kivun hoidossa ei ole tarvetta muuttaa suunniteltua amitriptyliinin annosta CYP2C19- tai CYP2D6-genotyypin perusteella. Potilaita tulisi kuitenkin seurata tarkoin lisääntyneen haittavaikutusriskin vuoksi.

## Lähteet

Bell GC, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Gordon RJ, Hikino K, Prows CA, Gaedigk A, Agundez J, Sadhasivam S, Klein TE, Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron. Clin Pharmacol Ther. 2017;102:213-218.

Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, Houwink EJF, Risselada A, Rongen GAPJM, van Schaik RHN, Swen JJ, Touw D, van Westrhenen R, Deneer VHM, van der Weide J. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. Eur J Hum Genet. 2023.

Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, Singh AB, Rúaño G, Mueller DJ, Tsermpini EE, Brown JT, Bell GC, Leeder JS, Gaedigk A, Scott SA, Klein TE, Caudle KE, Bishop JR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. Clin Pharmacol Ther. 2023;114:51-68.

Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, Gaedigk A, Klein TE, Caudle KE, McCracken JT, de Leon J, Leeder JS. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Cytochrome P450 (CYP)2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy. Clin Pharmacol Ther. 2019;106:94-102.

Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, Kharasch ED, Skaar TC; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:321-326.

Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, Haidar CE, Shen DD, Callaghan JT, Sadhasivam S, Prows CA, Kharasch ED, Skaar TC; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95:376-82.

Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Callaghan JT, Samer CF, Klein TE, Haidar CE, Van Driest SL, Ruano G, Sangkuhl K, Cavallari LH, Müller DJ, Prows CA, Nagy M, Somogyi AA, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110:888-896.

Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, Symmans WF, McLeod HL, Ratain MJ, Zembutsu H, Gaedigk A, van Schaik RH, Ingle JN, Caudle KE, Klein TE. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103:770-777.

Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, Leeder JS, Graham RL, Chiulli DL, Llerena A, Skaar TC, Scott SA, Stingl JC, Klein TE, Caudle KE, Gaedigk A; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:127-134.

Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, Bishop JR, Kharasch ED, Skaar TC, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Caudle KE, Stingl JC. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:37-44.

Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, Skaar TC, Müller DJ, Gaedigk A, Stingl JC; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93:402-408.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Cerdelgan valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Rxultin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Stratteran valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Wakixin valmisteyhteenveto.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Abilify Label (valmisteyhteenveto).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Antivert Label (valmisteyhteenveto).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Brintellix Label (valmisteyhteenveto).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Haldol Label (valmisteyhteenveto).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Iressa Label (valmisteyhteenveto).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Lucemyra Label (valmisteyhteenveto).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Reglan Label (valmisteyhteenveto).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Rexulti Label (valmisteyhteenveto).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Rythmol Label (valmisteyhteenveto).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Strattera Label (valmisteyhteenveto).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Xenazine Label (valmisteyhteenveto).

# 23163, CYP3A5-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

*CYP3A5*-geeni koodaa sytokromi P450 3A5 (*CYP3A5*) -entsyymiä, joka metaboloii muun muassa takrolimuusia. *CYP3A5*-aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti ja se voi olla normaali, vähentynyt tai puuttuva. *CYP3A5*-aktiivisuus puuttuu valtaosalla suomalaisesta väestöstä. *CYP3A5*-entsyymiä ilmentävillä henkilöillä (normaali tai vähentynyt *CYP3A5*-aktiivisuus) systeemisesti annostellun takrolimuusin pitoisuudet ovat matalammat ja terapeuttiselle alueelle pääseminen viivästyy verrattuna henkilöihin, jotka eivät ilmennä *CYP3A5*-entsyymiä (puuttuva *CYP3A5*-aktiivisuus). *CYP3A5*-genotyypin määrittämistä suositellaan ennen systeemisesti annostellun takrolimuusin aloittamista. *CYP3A5*-genotyypitys ei korvaa pitoisuusmäärittämiä, mutta voi nopeuttaa terapeuttiselle alueelle pääsyä.

*CYP3A5*-geenitestissä analysoidaan kolme *CYP3A5*-geenin nukleotidimuunnosta, joiden perusteella muodostetaan seuraavat alleelit: \*1 (tutkittuja muunnoksia ei todeta), \*3, \*6 ja \*7. Testi ei kata muita tunnettuja *CYP3A5*-entsyymien aktiivisuuteen vaikuttavia geenimuunnoksia, jotka ovat hyvin harvinaisia. Genotyypin perusteella voidaan päätellä *CYP3A5*-entsyymien perinnöllinen aktiivisuus ja fenotyyppi (Taulukko 12).

**Taulukko 12. *CYP3A5*-entsyymien perinnöllisen aktiivisuuden ja fenotyypin luokittelu.**

<i>CYP3A5</i> -genotyyppi	<i>CYP3A5</i> -aktiivisuus	<i>CYP3A5</i> -fenotyyppi	Esiintyvyys suomalaisilla
*1/*1	Normaali	Normaali metabolia (NM)	0,6 %
*1/*3, *1/*6, *1/*7	Vähentynyt	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	15 %
*3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *3/*7, *6/*7	Puuttuva	Hidas metabolia (PM)	85 %

Kun *CYP3A5*-aktiivisuus on vähentynyt, henkilö on normaalia hitaampi metaboloija (IM), ja kun aktiivisuus puuttuu, henkilö on hidas metaboloija (PM).

Tutkimuksen tuloskentässä vastataan todettu genotyyppi ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi \*1\*1 NM). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Tulkinta

### Takrolimuusi

Valtaosalta suomalaisista puuttuu perinnöllisesti *CYP3A5*:n aktiivisuus (hidas *CYP3A5*-metabolia, PM), eikä heillä ole tarvetta muuttaa systeemisen takrolimuusin tavanomaista aloitusannosta. Normaaleilla (NM) ja normaalia hitaammilla (IM) *CYP3A5*-metaboloijilla systeemisen takrolimuusin aloitusannosta suositellaan suurentamaan 1,5-2-kertaiseksi tavanomaiseen aloitusannokseen verrattuna. Aloitusannos ei kuitenkaan saisi ylittää annosta 0,3 mg/kg/vrk.

*CYP3A5*-genotyypin perusteella takrolimuusin aloitusannoksen nostamista suositellaan seuraavissa siirteissä: munuainen, sydän, keuhko, veren kantasolut ja maksa, kun siirrettävän maksan *CYP3A5*-genotyyppi on sama kuin vastaanottajalla. Muita takrolimuusin annosvalintaan vaikuttavia tekijöitä ovat mm. siirrettävä elin, ikä, lääkeyhteisvaikutukset, muut sairaudet, maksan vajaatoiminta, paastoaminen ja ripuli. Geenitestin tuloksesta riippumatta takrolimuusin pitoisuusseuranta tulee toteuttaa normaalin hoitokäytännön mukaisesti.

Annosteltaessa takrolimuusia topikaalisesti ei ole tarvetta muuttaa suunniteltua annosta.

## Lähteet

Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, Wang D, Vinks AA, He Y, Swen JJ, Leeder JS, van Schaik R, Thummel KE, Klein TE, Caudle KE, MacPhee IA. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for *CYP3A5* Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98:19-24.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

# 23164, CYP4F2-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

*CYP4F2*-geeni koodaa sytokromi P450 4F2 (*CYP4F2*) -entsyymiä, joka metaboloii K-vitamiinia ja vähentää sen määrää hyytymistekijäsynteesisissä. *CYP4F2*-entsyymin aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti, mikä selittää noin 11 % yksilöiden välisistä eroista varfariinin annostarpeessa. *CYP4F2*-geenitestissä analysoidaan varfariinin annostarvetta lisäävä \*3-alleeli (rs2108622, c.1297G>A). Muunnoksen heterotsygoottisia kantajia (*CYP4F2*\*1/\*3-genotyyppi) on 32 % suomalaisesta väestöstä ja homotsygoottisia kantajia (*CYP4F2*\*3/\*3-genotyyppi) 4 %. Varfariiniannoksen suuruuteen vaikuttavat lisäksi monet muut tekijät, kuten *CYP2C9*- ja *VKORC1*-geenien muunnokset, ikä, paino, sukupuoli, lääkeyhteisvaikutukset ja muut sairaudet. Varfariinin yksilöllisen annostarpeen arvioinnissa voi käyttää apuna esimerkiksi [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)-sivuston laskuria. Lisätietoa: [Varfariini](#).

Tutkimuksen tuloskentässä vastataan todettu genotyyppi (esimerkiksi \*1\*1). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Lähteet

Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, Lee MT, Gage BF, Kimmel SE, Perera MA, Anderson JL, Pirmohamed M, Klein TE, Limdi NA, Cavallari LH, Wadelius M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:397-404.

Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, Kimmel SE, Lee MT, Pirmohamed M, Wadelius M, Klein TE, Altman RB; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:625-629.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Marevanin valmisteyhteenvedo.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Coumadin Label (valmisteyhteenvedo).

# 23165, DPYD-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

DPYD-geeni koodaa dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymiä, joka metaboloii fluoropyrimidiinilääkkeitä. Perinnöllisesti vähentynyt tai puuttuva DPD:n aktiivisuus hidastaa fluoropyrimidiinien metaboliaa ja altistaa niiden aiheuttamille vakaville haittavaikutuksille. DPYD-geenityyppien määrittämistä suositellaan ennen 5-fluorourasiilin, kapesitabiinin ja tegafuurin aloittamista. Näiden lisäksi DPD metaboloii sienilääke flusytosiinia. Koska vaikeiden sieni-infektioiden hoidon aloittamista flusytosiinilla ei tule viivästyttää, näitä potilaita ei tarvitse testata DPD-puutoksen varalta ennen flusytosiinihoidon aloittamista.

DPYD-geenitestissä analysoidaan neljä DPYD-geenin nukleotidimuunnosta: c.1236G>A (HapB3), c.1679T>G (DPYD\*13), c.1905+1G>A (DPYD\*2A) ja c.2846A>T. Testi ei kata muita tunnettuja DPD:n aktiivisuuteen vaikuttavia geenimuunnoksia. DPYD-geenitestin avulla voidaan päätellä perinnöllinen DPD-entsyymin aktiivisuus. Aktiivisuus arvioidaan vastinkromosomien DPYD-alleelien aktiivisuuspisteiden summan avulla. Alleeli, joka tuottaa normaalisti toimivaa entsyymiä, saa 1 aktiivisuuspisteen. Alleeli, joka tuottaa vähentyneen aktiivisuuden entsyymiä, saa 0,5 aktiivisuuspistettä (c.1236A ja c.2846T). Alleeli, joka tuottaa puuttuvan aktiivisuuden entsyymiä, saa 0 aktiivisuuspistettä (c.1679G ja c.1905+1A). Aktiivisuuspistesumma voi saada arvon väliltä 0-2. Genotyypin ja aktiivisuuspistesumman perusteella voidaan päätellä perinnöllinen DPD-entsyymin aktiivisuus (Taulukko 13).

**Taulukko 13. DPD-entsyymin perinnöllisen aktiivisuuden ja fenotyypin luokittelu.**

Aktiivisuuspistesumma (AS)	Perinnöllinen DPD-aktiivisuus	Esiintyvyys suomalaisilla
2	Normaali (NM)	94 %
1-1,5	Vähentynyt (IM)	6 %
0-0,5	Puuttuva (PM)	< 0,01 %

Tutkimuksen tuloskentässä vastataan aktiivisuuspistesumma (AS) ja siitä päätelty perinnöllinen DPD-entsyymin aktiivisuus lyhenteenä (esimerkiksi AS 2 NM). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Tulkinta

Perinnöllisesti vähentynyt tai puuttuva DPD-aktiivisuus (IM tai PM) lisää fluoropyrimidiinien aiheuttamien vakavien ja kuolemaan johtavien haittavaikutusten riskiä. Osalla potilaista fluoropyrimidiinien sopiva annos voi olla pienempi tai suurempi kuin perinnöllisen DPD-aktiivisuuden perusteella on odotettavissa ja annosta tulisi säätää tarvittaessa kliinisen tarpeen perusteella.

Suosituksot eivät koske topikaalisia fluorourasiililääkkeitä, joita käytetään esimerkiksi aktiivisen keratoosin ja syylien kaltaisten ihosairauksien hoidossa, koska lääkettä imeytyy ihon läpi vain hyvin pieniä määriä.

### 5-fluorourasiili

5-fluorourasiilin aloitusannosta suositellaan pienentämään 50 % tavanomaisesta aloitusannoksesta henkilöillä, joilla todetaan vähentynyt DPD-aktiivisuus (aktiivisuuspistesumma 1,0-1,5, IM). Homotsygoottisena c.2846A>T muunnokseen liittyy suurempi annoslaskun tarve kuin muihin 1,0:n aktiivisuuspistesumman genotyypeihin, ja 5-fluorourasiilin aloitusannosta suositellaan tällöin pienentämään vähintään 50 % tavanomaisesta aloitusannoksesta. 5-fluorourasiilia suositellaan välttämään henkilöillä, joilla todetaan puuttuva DPD-aktiivisuus ja aktiivisuuspistesumma 0,5 (PM). Mikäli muita hoitovaihtoehtoja ei pidetä soveltuvina, 5-fluorourasiilin aloitusannosta tulisi pienentää huomattavasti, yli 75 % tavanomaisesta aloitusannoksesta. 5-fluorourasiilia suositellaan välttämään henkilöillä, joilla todetaan puuttuva DPD-aktiivisuus ja aktiivisuuspistesumma 0 (PM).

### Kapesitabiini

Kapesitabiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään 50 % tavanomaisesta henkilöillä, joilla todetaan vähentynyt DPD-aktiivisuus (aktiivisuuspistesumma 1,0-1,5, IM). Homotsygoottisena c.2846A>T muunnokseen liittyy suurempi annoslaskun tarve kuin muihin 1,0:n aktiivisuuspistesumman genotyypeihin ja kapesitabiinin aloitusannosta suositellaan tällöin pienentämään vähintään 50 % tavanomaisesta aloitusannoksesta. Kapesitabiinia suositellaan välttämään henkilöillä, joilla todetaan puuttuva DPD-aktiivisuus (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, PM).



## Tegafuuri

Tegafuurin aloitusannoksen pienentämistä tulisi harkita henkilöillä, joilla todetaan vähentynyt DPD-aktiivisuus (aktiivisuuspistesumma 1-1,5, IM). Tegafuuria suositellaan välttämään henkilöillä, joilla todetaan puuttuva DPD-aktiivisuus (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, PM).

## Flusytosiini

Flusytosiinia suositellaan välttämään henkilöillä, joilla todetaan puuttuva DPD-aktiivisuus (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, PM).

## Lähteet

Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, Klein TE, McLeod HL, Caudle KE, Diasio RB, Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018;103:210-216.

Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. Clin Pharmacol Ther. 2013;94:640-645.

Euroopan lääkeviraston suositukset DPD:n puutoksen testauksesta ennen fluorourasiililla, kapesitabiinilla, tegafuurilla ja flusytosiinilla annettavan hoidon aloittamista, EMA/402126/2020, 7.6.2020.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Capecitabine Accordin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Ecansyan valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Fluorouracil Accordin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Teysunon valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Xelodan valmisteyhteenveto.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

# 23166, NUDT15-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

*NUDT15*-geeni koodaa nudix-hydrolaasi 15 (*NUDT15*) -entsyymiä, joka metaboloii tiopuriinien aktiivisia sytotoksisia nukleotidimetaboliitteja. Perinnöllisesti vähentynyt tai puuttuva *NUDT15*-aktiivisuus hidastaa tiopuriinien metaboliaa ja altistaa niiden aiheuttamille vakaville haittavaikutuksille (leukopenia, neutropenia ja myelosuppressio).

*NUDT15*-genotyypin määrittämistä suositellaan ennen atsatiopriinin, merkaptopuriinin ja tioguaaniinin aloittamista.

*NUDT15*-geenitestissä analysoidaan kaksi *NUDT15*-geenin nukleotidimuunnosta, joiden perusteella muodostetaan seuraavat alleelit: \*1 (tutkittavia muunnoksia ei todeta), \*2, \*3, \*6 ja \*9. Testi ei kata muita tunnettuja *NUDT15*-aktiivisuuteen vaikuttavia geenimuunnoksia, jotka ovat hyvin harvinaisia. Genotyypin perusteella voidaan päätellä perinnöllinen *NUDT15*-entsyymin aktiivisuus ja fenotyyppi (Taulukko 14).

**Taulukko 14. *NUDT15*-entsyymin perinnöllisen aktiivisuuden ja fenotyypin luokittelu.**

<i>NUDT15</i> -genotyyppi	<i>NUDT15</i> -aktiivisuus	<i>NUDT15</i> -fenotyyppi	Esiintyvyys suomalaisilla
*1/*1	Normaali	Normaali metabolia (NM)	94 %
*1/*2, *1/*3, *1/*9	Vähentynyt	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	4 %
*2/*6, *3/*6, *6/*9	Todennäköisesti vähentynyt	Todennäköisesti normaalia hitaampi metabolia	< 0,01 %
*2/*2, *3/*3, *9/*9, *2/*3, *2/*9, *3/*9	Puuttuva	Hidas metabolia (PM)	< 0,01 %
*1/*6, *6/*6	Tuntematon	Tuntematon metabolianopeus	2 %

Tutkimuksen tulokset vastataan todettu genotyyppi ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi \*1\*1 NM). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Tulkinta

### Atsatiopriini, merkaptopuriini ja tioguaaniini

Vähentynyt tai puuttuva *NUDT15*-aktiivisuus lisää tiopuriinien aiheuttamien vakavien haittavaikutusten riskiä. Atsatiopriini, merkaptopuriini ja tioguaaniini suositellaan aloittamaan tavanomaista pienemmällä annoksella normaalia hitaammille (IM), todennäköisesti normaalia hitaammille tai hitaille *NUDT15*-metaboloijille (PM) (Taulukko 15). Tiopuriinien annosvalinnassa tulisi huomioida myös *TPMT*-genotyyppi (Taulukko 15).

**Taulukko 15. Perinnöllisten TPMT- ja NUDT15-fenotyyppien huomioiminen tiopuriinien annoksessa.**

TPMT-fenotyyppi	NUDT15-fenotyyppi	Suositus
Normaali metabolia (NM)	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM) tai todennäköisesti normaalia hitaampi metabolia	Atsatiopriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 2-3 mg/kg/vrk.* Merkaptopuriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 75 mg/m <sup>2</sup> /vrk tai 1,5 mg/kg/vrk.* Tioguaaniini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-50 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 40-60 mg/m <sup>2</sup> /vrk.*
	Hidas metabolia (PM)	Atsatiopriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 90 % tavanomaisesta.** Merkaptopuriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta annokseen 10 mg/m <sup>2</sup> /vrk.** Tioguaaniini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 75 % tavanomaisesta.**
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Normaali metabolia (NM)	Atsatiopriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 2-3 mg/kg/vrk.*
	Normaalia hitaampi metabolia (IM) tai todennäköisesti normaalia hitaampi metabolia	Merkaptopuriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 75 mg/m <sup>2</sup> /vrk tai 1,5 mg/kg/vrk.* Tioguaaniini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-50 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 40-60 mg/m <sup>2</sup> /vrk.*
	Hidas metabolia (PM)	Atsatiopriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 90 % tavanomaisesta.** Merkaptopuriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta annokseen 10 mg/m <sup>2</sup> /vrk.** Tioguaaniini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 75 % tavanomaisesta.**
Hidas metabolia (PM)	Normaali metabolia (NM)	Atsatiopriinin, merkaptopuriinin ja tioguaaniinin käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään atsatiopriinin, merkaptopuriinin ja tioguaaniinin aloitusannosta 90 % tavanomaisesta ja harventamaan annosteluväliä kolmesti viikossa tapahtuvaan annosteluun.**
	Normaalia hitaampi metabolia (IM) tai todennäköisesti normaalia hitaampi metabolia	
	Hidas metabolia (PM)	

\* Jatkoissa annosta tulisi tarvittaessa muuttaa myelosuppression voimakkuuden sekä hoidettavan taudin hoitosuosituksen perusteella. Annosmuutoksen jälkeen vakaan tilan saavuttamiseen kuluu 2-4 viikkoa.

\*\* Jatkoissa annosta tulisi tarvittaessa muuttaa myelosuppression voimakkuuden sekä hoidettavan taudin hoitosuosituksen perusteella. Annosmuutoksen jälkeen vakaan tilan saavuttamiseen kuluu 4-6 viikkoa.

## Lähteet

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Imurelin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Mercaptopurin Orionin valmisteyhteenveto.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, Stein CM, Carrillo M, Evans WE, Klein TE; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:387-391.

Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, Stein CM, Carrillo M, Evans WE, Hicks JK, Schwab M, Klein TE; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93:324-325.

Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, Moyer AM, Evans WE, Klein TE, Antillon-Klussmann FG, Caudle KE, Kato M, Yeoh AEJ, Schmiegelow K, Yang JJ. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105:1095-1105.

# 23168, SLCO1B1-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

*SLCO1B1*-geeni koodaa orgaanisten anionien transportteripolypeptidi 1B1 (OATP1B1) -kuljetusproteiinia, joka kuljettaa esimerkiksi eräitä statiineja, metotreksaattia, paklitakselia ja repaglinidia maksasolun sisään. OATP1B1-kuljetusproteiinin aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti.

*SLCO1B1*-geenitestissä analysoidaan neljä *SLCO1B1*-geenin nukleotidimuunnosta, joiden perusteella muodostetaan seuraava alleelit: \*1 (tutkittavia muunnoksia ei todeta), \*4, \*5, \*14, \*15, \*19, \*20, \*37 ja \*40. Testi ei kata muita tunnettuja OATP1B1-kuljetusproteiinin aktiivisuuteen vaikuttavia geenimuunnoksia, jotka ovat hyvin harvinaisia. Genotyypin perusteella voidaan päätellä OATP1B1-kuljetusproteiinin perinnöllinen aktiivisuus ja fenotyyppi (Taulukko 16).

**Taulukko 16. OATP1B1-kuljetusproteiinin perinnöllisen aktiivisuuden ja fenotyypin luokittelu.**

<i>SLCO1B1</i> -genotyyppi (esimerkkejä)	OATP1B1-aktiivisuus	OATP1B1-fenotyyppi	Esiintyvyys suomalaisilla
*14/*14, *14/*20, *20/*20	Lisääntynyt	Normaalia nopeampi kuljetusnopeus (IF)	3 %
*1/*1, *4/*4, *19/*19, *37/*37, *1/*14, *1/*20	Normaali	Normaali kuljetusnopeus (NF)	62 %
*1/*5, *1/*15	Vähentynyt	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	32 %
*5/*5, *15/*15	Puuttuva	Hidas kuljetusnopeus (PF)	4 %
*1/*40, *40/*40	Tuntematon	Tuntematon kuljetusnopeus	0,2 %

Tutkimuksen tuloskentässä vastataan todettu genotyyppi ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi \*1\*1 NF). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Tulkinta

OATP1B1-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät atorvastatiinin, fluvastatiinin, lovastatiinihapon, pravastatiinin, rosuvastatiinin ja simvastatiinihapon OATP1B1-välitteistä kuljetusta maksasoluihin, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen lihashaittavaikutusriskiin (kuten lihaskipu ja myopatia), erityisesti suurta annosta käytettäessä. OATP1B1-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset eivät vaikuta kliinisesti merkittävästi statiinien tehoon tai turvallisuuteen. Lihashaittavaikutusten riskiä arvioitaessa on huomioitava myös muut altistavat tekijät kuten suuri statiiniannos, lääkeyhteisvaikutukset, korkea ikä, pieni painoindeksi, naissukupuoli, metaboliset sairaudet kuten hypotyreoosi, voimakas fyysinen rasitus ja aasialainen tai afrikkalainen syntyperä.

## SLCO1B1-geenitestin tuloksen tulkinta, jos potilaalle ollaan aloittamassa statiinia

### Atorvastatiini

OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa normaalia hitaampaa (DF) suositellaan käyttämään tavanomaista pienempää atorvastatiinin aloitusannosta. Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk. Käytettäessä atorvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 40 mg/vrk myopatian riski voi kasvaa. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman atorvastatiiniannoksen asemesta yhdistelmähoitoa esimerkiksi Dyslipidemia Käypä hoito -suosituksen mukaisesti. OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa hidasta (PF) suositellaan käyttämään tavanomaista pienempää atorvastatiinin aloitusannosta. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää atorvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 20 mg/vrk, suositellaan suuremman annoksen asemesta rosuvastatiinia tai atorvastatiinin yhdistelmähoitoa esimerkiksi Dyslipidemia Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

## Fluvastatiini

OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa normaalia hitaampaa (DF) voidaan fluvastatiini aloittaa tavanomaisella annoksella. OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa hidasta (PF) suositellaan käyttämään tavanomaista pienempää fluvastatiinin aloitusannosta. Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, voidaan käyttää fluvastatiinia suuremmalla annoksella (> 40 mg/vrk), jos potilaalle ei ole tullut haittavaikutuksia pienemmällä annoksella, tai aloittaa joku muu statiini tai käyttää fluvastatiinin yhdistelmähoitoa esimerkiksi Dyslipidemia Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

Käytettäessä fluvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 40 mg/vrk voi myopatian riski kasvaa potilailla, joilla on perinnöllisesti normaalia hitaampi tai hidaskuljetusnopeus.

Fluvastatiinin annosvalinnassa tulee huomioida myös CYP2C9-geenotyyppi (Taulukko 17).

**Taulukko 17. Perinnöllisten OATP1B1- ja CYP2C9-fenotyyppien (SLCO1B1- ja CYP2C9-osatutkimukset) huomioiminen fluvastatiinin annoksessa.**

OATP1B1-fenotyyppi	CYP2C9-fenotyyppi	Suositus
Normaalia nopeampi kuljetusnopeus (IF)	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Fluvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk. Jos on kliinisesti tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman fluvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
	Hidas metabolia (PM)	Fluvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman fluvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
Normaali kuljetusnopeus (NF)	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Fluvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman fluvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
	Hidas metabolia (PM)	Fluvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman fluvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos. Käytettäessä fluvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 40 mg/vrk myopatian riski voi kasvaa.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Fluvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman fluvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
	Hidas metabolia (PM)	Suosittellaan jonkun muun statiinin aloittamista.
Hidas kuljetusnopeus (PF)	Normaali metabolia (NM)	Fluvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, voidaan käyttää fluvastatiinia suuremmalla annoksella (> 40 mg/vrk), jos potilaalle ei ole tullut haittavaikutuksia pienemmällä annoksella, tai aloittaa joku muu statiini tai käyttää yhdistelmähoitoa.* Käytettäessä fluvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 40 mg/vrk myopatian riski voi kasvaa.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Suosittellaan jonkun muun statiinin aloittamista.
	Hidas metabolia (PM)	Suosittellaan jonkun muun statiinin aloittamista.

\*Yhdistelmähoito esimerkiksi Dyslipidemia Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

## Lovastatiini

OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa normaalia hitaampaa (DF) suositellaan välttämään lovastatiinin käyttöä ja aloittamaan joku muu statiini kuin lovastatiini (tai simvastatiini). Vaihtoehtoisesti suositellaan käyttämään tavanomaista pienempää lovastatiiniannosta. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa hidasta (PF) suositellaan välttämään lovastatiinin käyttöä ja aloittamaan joku muu statiini kuin lovastatiini (tai simvastatiini).

## Pravastatiini

OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa normaalia hitaampaa (DF) voidaan pravastatiini aloittaa tavanomaisella annoksella. OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa hidasta (PF) suositellaan käyttämään tavanomaista pienempää pravastatiinin aloitusannosta. Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa esimerkiksi Dyslipidemiaat Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

## Rosuvastatiini

OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa normaalia hitaampaa (DF) voidaan rosuvastatiini aloittaa tavanomaisella annoksella. Käytettäessä rosuvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 20 mg/vrk myopatian riski voi kasvaa. OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa hidasta (PF) suositellaan käyttämään tavanomaista pienempää rosuvastatiinin aloitusannosta. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiiniannoksen asemesta yhdistelmähoitoa esimerkiksi Dyslipidemiaat Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

Rosuvastatiinin annosvalinnassa tulee huomioida myös *ABCG2*-genotyyppi (BCRP-fenotyyppi; Taulukko 18).

**Taulukko 18. Perinnöllisten OATP1B1- ja BCRP-fenotyyppien (SLCO1B1- ja ABCG2-osatutkimukset) huomioiminen rosuvastatiinin annoksessa.**

OATP1B1-fenotyyppi	BCRP-fenotyyppi	Suositus
Normaalia nopeampi kuljetusnopeus (IF)	Normaali kuljetusnopeus (NF)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Tavanomainen aloitusannos.
	Hidas kuljetusnopeus (PF)	Rosuvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
Normaali kuljetusnopeus (NF)	Normaali kuljetusnopeus (NF)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Tavanomainen aloitusannos.
	Hidas kuljetusnopeus (PF)	Rosuvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Normaali kuljetusnopeus (NF)	Tavanomainen aloitusannos. Käytettäessä rosuvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 20 mg/vrk myopatian riski voi kasvaa.
	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Tavanomainen aloitusannos. Käytettäessä rosuvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 20 mg/vrk myopatian riski voi kasvaa.
	Hidas kuljetusnopeus (PF)	Rosuvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 10 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*

OATP1B1-fenotyyppi	BCRP-fenotyyppi	Suositus
Hidas kuljetusnopeus (PF)	Normaali kuljetusnopeus (NF)	Rosuvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiiniannoksen asemesta yhdistelmähoitoa.*
	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Rosuvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiiniannoksen asemesta yhdistelmähoitoa.*
	Hidas kuljetusnopeus (PF)	Rosuvastatiinin aloitusannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 10 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiiniannoksen asemesta yhdistelmähoitoa.*

\*Yhdistelmähoito esimerkiksi Dyslipidemia Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

## Simvastatiini

OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa normaalia hitaampaa (DF) suositellaan välttämään simvastatiinin käyttöä ja aloittamaan joku muu statiini kuin simvastatiini (tai lovastatiini). Vaihtoehtoisesti suositellaan käyttämään tavanomaista pienempää simvastatiiniannosta. Suurin suositeltu annos on 10 mg/vrk. OATP1B1-kuljetusnopeuden ollessa hidasta (PF) suositellaan välttämään simvastatiinin käyttöä ja aloittamaan joku muu statiini kuin simvastatiini (tai lovastatiini).

## SLCO1B1-geenitestin tuloksen tulkinta, jos potilaalla on jo käytössä statiini

Jos potilaalla on jo käytössä atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini tai simvastatiini, kun hänellä todetaan perinnöllisesti normaalia hitaampi tai hidaskuljetusnopeus (DF tai PF), voidaan statiinihoidon jatkamisen arvioinnissa käyttää apuna Taulukkoa 19 ja Taulukkoa 20.

### Taulukko 19. Käytössä olevan statiinihoidon jatkaminen, kun potilaalla todetaan perinnöllisesti normaalia hitaampi OATP1B1-kuljetusnopeus (DF; SLCO1B1-osatutkimus).

		Suositus statiinihoidon jatkamisesta potilaalla, jolla todetaan perinnöllisesti normaalia hitaampi OATP1B1-kuljetusnopeus		
Käytössä oleva statiini ja sen vuorokausiannos		Hoito kestänyt < 4 viikkoa	Hoito kestänyt 4 viikkoa - 1 vuosi	Hoito kestänyt > 1 vuoden
Atorvastatiini	10-40 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
	80 mg	Suosittelaaan harkitsemaan atorvastatiinin annoksen pienentämistä, jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä atorvastatiiniannoksella.* Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk.	Suosittelaaan harkitsemaan atorvastatiinin annoksen pienentämistä, jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä atorvastatiiniannoksella.* Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
Fluvastatiini**	20-80 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
Lovastatiini	20 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
	40-80 mg	Suosittelaaan jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä lovastatiiniannoksella.* Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk.	Suosittelaaan jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä lovastatiiniannoksella.* Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
Pravastatiini	10-40 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.



		Suositus statiinihoidon jatkamisesta potilaalla, jolla todetaan perinnöllisesti normaalia hitaampi OATP1B1-kuljetusnopeus		
Käytössä oleva statiini ja sen vuorokausiannos		Hoito kestänyt < 4 viikkoa	Hoito kestänyt 4 viikkoa - 1 vuosi	Hoito kestänyt > 1 vuoden
Rosuvastatiini***	5-40 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
Simvastatiini	10 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
	20-80 mg	Suosittelaa jonkun muun statiinin käyttöä.	Suosittelaa jonkun muun statiinin käyttöä.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.

\*Yhdistelmähoito esimerkiksi Dyslipidemia Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

\*\*Eryistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on lisäksi normaalia hitaampi tai hidas CYP2C9-metaboloija (IM tai PM).

\*\*\* Eryistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on lisäksi perinnöllisesti normaalia hitaampi tai hidas BCRP-kuljetusnopeus (DF tai PF; ABCG2-osatutkimus).

## Taulukko 20. Käytössä olevan statiinihoidon jatkaminen, kun potilaalla todetaan perinnöllisesti hidas OATP1B1-kuljetusnopeus (PF; SLCO1B1-osatutkimus).

		Suositus statiinihoidon jatkamisesta potilaalla, jolla todetaan perinnöllisesti normaalia hitaampi OATP1B1-kuljetusnopeus		
Käytössä oleva statiini ja sen vuorokausiannos		Hoito kestänyt < 4 viikkoa	Hoito kestänyt 4 viikkoa - 1 vuosi	Hoito kestänyt > 1 vuoden
Atorvastatiini	10-20 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
	40-80 mg	Suosittelaa harkitsemaan atorvastatiinin annoksen pienentämistä, jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä atorvastatiininannoksella.* Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk.	Suosittelaa harkitsemaan atorvastatiinin annoksen pienentämistä, jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä atorvastatiininannoksella.* Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
Fluvastatiini**	20-40 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
	80 mg	Suosittelaa harkitsemaan fluvastatiinin annoksen pienentämistä, jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä fluvastatiininannoksella.* Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
Lovastatiini	20-80 mg	Suosittelaa jonkun muun statiinin käyttöä.	Suosittelaa jonkun muun statiinin käyttöä.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
Pravastatiini	10-40 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
Rosuvastatiini***	5-20 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
	40 mg	Suosittelaa harkitsemaan rosuvastatiinin annoksen pienentämistä, jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä rosuvastatiininannoksella.* Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk.	Suosittelaa harkitsemaan rosuvastatiinin annoksen pienentämistä, jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä rosuvastatiininannoksella.* Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
Simvastatiini	10-80 mg	Suosittelaa jonkun muun statiinin käyttöä.	Suosittelaa jonkun muun statiinin käyttöä.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.

\*Yhdistelmähoito esimerkiksi Dyslipidemia Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

\*\*Eryistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on lisäksi normaalia hitaampi tai hidas CYP2C9-metaboloija (IM tai PM).

\*\*\* Eryistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on lisäksi perinnöllisesti normaalia hitaampi tai hidas BCRP-kuljetusnopeus (DF tai PF; ABCG2-osatutkimus).

## Lähteet

Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, Larson EA, Roden DM, Klein TE, Yee SW, Krauss RM, Turner RM, Palaniappan L, Gaedigk A, Giacomini KM, Caudle KE, Voora D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111:1007-1021.

Dyslipidemia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (viitattu 12.9.2023). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Crestorin valmisteyhtenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Zocorin valmisteyhtenveto.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, Maxwell WD, McLeod HL, Krauss RM, Roden DM, Feng Q, Cooper-DeHoff RM, Gong L, Klein TE, Wadelius M, Niemi M. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96:423-428.

Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, Maxwell WD, McLeod HL, Voora D, Krauss RM, Roden DM, Feng Q, Cooper-Dehoff RM, Gong L, Klein TE, Wadelius M, Niemi M; Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC). The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92:112-117.

# 23169, TPMT-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

TPMT-geeni koodaa tiopuriini-S-metyylitransferaasi (TPMT) -entsyymiä, joka metaboloii tiopuriinilääkkeitä (atsatiopriini, merkaptopuriini ja tioguaniini). Perinnöllisesti vähentynyt tai puuttuva TPMT:n aktiivisuus hidastaa tiopuriinien metaboliaa ja altistaa niiden aiheuttamille vakaville haittavaikutuksille (myelosuppressio, pansytopenia ja mahdollisesti sekundaariset neoplasiat). TPMT-genotyypin määrittämistä suositellaan ennen atsatiopriinin, merkaptopuriinin ja tioguaniinin aloittamista.

TPMT-geenitestissä analysoidaan neljä TPMT-geenin nukleotidimuunnosta, joiden perusteella muodostetaan seuraavat alleelit: \*1 (tutkittavia muunnoksia ei todeta), \*2, \*3A, \*3B, \*3C ja \*4. Testi ei kata muita tunnettuja TPMT:n aktiivisuuteen vaikuttavia geenimuunnoksia, jotka ovat hyvin harvinaisia. Genotyypin perusteella voidaan päätellä perinnöllinen TPMT-entsyymin aktiivisuus ja fenotyyppi (Taulukko 21).

**Taulukko 21. TPMT-entsyymin perinnöllisen aktiivisuuden ja fenotyypin luokittelu.**

TPMT-genotyyppi	TPMT-aktiivisuus	TPMT-fenotyyppi	Esiintyvyys suomalaisilla
*1/*1	Normaali	Normaali metabolia (NM)	93 %
*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4	Vähentynyt	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	7 %
*2/*2, *2/*3A, *2/*3B, *2/*3C, *3A/*3A, *3B/*3B, *3C/*3C, *4/*4	Puuttuva	Hidas metabolia (PM)	0,1 %

Tutkimuksen tulokset vastataan todettu genotyyppi ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi \*1\*1 NM). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Tulkinta

### Atsatiopriini, merkaptopuriini ja tioguaniini

Vähentynyt tai puuttuva TPMT:n aktiivisuus lisää tiopuriinien aiheuttamien vakavien haittavaikutusten riskiä. Atsatiopriini, merkaptopuriini ja tioguaniini suositellaan aloittamaan tavanomaista pienemmällä annoksella normaalia hitaammille TPMT-metabolioijille (IM) (Taulukko 22). Ei-malignien tautien hoidossa atsatiopriiniä, merkaptopuriinia ja tioguaniinia suositellaan välttämään hitailla TPMT-metabolioijilla (PM). Malignien tautien hoidossa atsatiopriinin, merkaptopuriinin ja tioguaniinin annosta suositellaan pienentämään merkittävästi hitailla TPMT-metabolioijilla (PM) (Taulukko 22). Tiopuriinien annosvalinnassa tulisi huomioida myös *NUDT15*-genotyyppi (Taulukko 22).

**Taulukko 22. Perinnöllisten TPMT- ja NUDT15-fenotyyppien huomioiminen tiopuriinien annoksessa.**

TPMT-fenotyyppi	NUDT15-fenotyyppi	Suositus
Normaali metabolia (NM)	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM) tai todennäköisesti normaalia hitaampi metabolia	Atsatiopriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 2-3 mg/kg/vrk.* Merkaptopuriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 75 mg/m <sup>2</sup> /vrk tai 1,5 mg/kg/vrk.* Tioguaaniini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-50 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 40-60 mg/m <sup>2</sup> /vrk.*
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Normaali metabolia (NM)	Atsatiopriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 2-3 mg/kg/vrk.* Merkaptopuriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 75 mg/m <sup>2</sup> /vrk tai 1,5 mg/kg/vrk.* Tioguaaniini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-50 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 40-60 mg/m <sup>2</sup> /vrk.*
	Normaalia hitaampi metabolia (IM) tai todennäköisesti normaalia hitaampi metabolia	Atsatiopriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 90 % tavanomaisesta.** Merkaptopuriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta annokseen 10 mg/m <sup>2</sup> /vrk.** Tioguaaniini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 75 % tavanomaisesta.**
Hidas metabolia (PM)	Hidas metabolia (PM)	Atsatiopriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 90 % tavanomaisesta.** Merkaptopuriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta annokseen 10 mg/m <sup>2</sup> /vrk.** Tioguaaniini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 75 % tavanomaisesta.**
	Normaali metabolia (NM)	Atsatiopriinin, merkaptopuriinin ja tioguaaniinin käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään atsatiopriinin, merkaptopuriinin ja tioguaaniinin aloitusannosta 90 % tavanomaisesta ja harventamaan annosteluväliä kolmesti viikossa tapahtuvaan annosteluun.**
Hidas metabolia (PM)	Normaalia hitaampi metabolia (IM) tai todennäköisesti normaalia hitaampi metabolia	
	Hidas metabolia (PM)	

\* Jatkoissa annosta tulisi tarvittaessa muuttaa myelosuppression voimakkuuden sekä hoidettavan taudin hoitosuosituksen perusteella. Annosmuutoksen jälkeen vakaan tilan saavuttamiseen kuluu 2-4 viikkoa.

\*\* Jatkoissa annosta tulisi tarvittaessa muuttaa myelosuppression voimakkuuden sekä hoidettavan taudin hoitosuosituksen perusteella. Annosmuutoksen jälkeen vakaan tilan saavuttamiseen kuluu 4-6 viikkoa.

## Lähteet

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Imurelin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Mercaptopurin Orionin valmisteyhteenveto.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, Stein CM, Carrillo M, Evans WE, Klein TE; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:387-391.

Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, Stein CM, Carrillo M, Evans WE, Hicks JK, Schwab M, Klein TE; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93:324-325.

Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, Moyer AM, Evans WE, Klein TE, Antillon-Klussmann FG, Caudle KE, Kato M, Yeoh AEJ, Schmiegelow K, Yang JJ. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105:1095-1105.

# 23170, VKORC1-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

## Yleistä

*VKORC1*-geeni koodaa K-vitamiiniepoksidireduktaasin alayksikköä 1 (*VKORC1*), joka on varfariinin vaikutuskohde. *VKORC1*-entsyymin aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti ja selittää noin 30 % yksilöiden välisestä varfariinin annostarpeen vaihtelusta. *VKORC1*-geenitestissä analysoidaan varfariinin annostarvetta vähentävä 1173C>T (rs9934438) nukleotidimuunnos. Muunnoksen heterotsygoottisia kantajia (1173C/T genotyyppi) on 46 % suomalaisesta väestöstä ja homotsygoottisia kantajia (1173T/T genotyyppi) 14 %. Varfariiniannoksen suuruuteen vaikuttavat lisäksi monet muut tekijät, kuten *CYP2C9*- ja *CYP4F2*-geenien muunnokset, ikä, paino, sukupuoli, lääkeyhteisvaikutukset ja muut sairaudet. Varfariinin yksilöllisen annostarpeen arvioinnissa voi käyttää apuna esimerkiksi [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)-sivuston laskuria.

B -PGx-D-testin *VKORC1* 1173C>T muunnos on täysin kytkeytynyt [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)-sivuston käyttämän *VKORC1* -1639G>A muunnoksen kanssa. Tällöin B -PGx-D-testin tulosta voidaan käyttää seuraavasti: 1173C/C genotyyppi vastaa -1639G/G genotyyppiä (warfarin insensitive), 1173C/T genotyyppi vastaa -1639G/A genotyyppiä (warfarin sensitive) ja 1173T/T genotyyppi vastaa -1639A/A genotyyppiä (warfarin sensitive). Lisätietoa: [Varfariini](#).

Tutkimuksen tuloskentässä vastataan todettu genotyyppi (esimerkiksi 1173CC). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

## Lähteet

Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, Lee MT, Gage BF, Kimmel SE, Perera MA, Anderson JL, Pirmohamed M, Klein TE, Limdi NA, Cavallari LH, Wadelius M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:397-404.

Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, Kimmel SE, Lee MT, Pirmohamed M, Wadelius M, Klein TE, Altman RB; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for *CYP2C9* and *VKORC1* genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:625-629.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

# Masennuslääkkeet

Perinnöllinen CYP2B6-, CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymien aktiivisuus voi vaikuttaa kliinisesti merkittävästi monien masennuslääkkeiden pitoisuuksiin ja tätä kautta tehoon ja haittavaikutusten riskiin. Geeni-lääke-kohtaiset suositukset tekstimuotoisena löytyvät kunkin osatutkimuksen kohdalta ja tiivistetyt suositukset alla olevista taulukoista:

- Taulukossa 23 on kuvattu essitalopraamin, fluvoksamiinin, nortriptyliinin, paroksetiinin, sitalopraamin, venlafaksiinin ja vortiooksetiinin annossuositukset.
- Taulukossa 24 on kuvattu sertraliinin annossuositukset.
- Taulukossa 25 on kuvattu amitriptyliinin, doksepiinin, imipramiinin, klomipramiinin ja trimipramiinin annossuositukset.

## Taulukko 23. Perinnöllisten CYP2C19- ja CYP2D6-fenotyyppien huomioiminen essitalopraamin, fluvoksamiinin, nortriptyliini, paroksetiinin, sitalopraamin, venlafaksiinin ja vortiooksetiinin annoksessa.

Lääke	Perinnöllinen fenotyyppi	Annossuusitus
Essitalopraami	CYP2C19 UM	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti. Mikäli käyttö on kliinisesti tarpeen eikä tavanomaisella ylläpitoannoksella saavuteta kliinistä vastetta, harkitse tavanomaista suurempaa ylläpitoannosta.*
	CYP2C19 RM	Hoito aloitetaan tavanomaisella aloitusannoksella. Mikäli tavanomaisella ylläpitoannoksella ei saavuteta kliinistä vastetta, harkitse tavanomaista suurempaa ylläpitoannosta* tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.
	CYP2C19 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2C19 IM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella. Harkitse tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta.
	CYP2C19 PM	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti. Mikäli käyttö on kliinisesti tarpeen, harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta. Essitalopraamin suositeltu maksimiannos on 10 mg/vrk.
Sitalopraami	CYP2C19 UM	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti. Mikäli käyttö on kliinisesti tarpeen eikä tavanomaisella ylläpitoannoksella saavuteta kliinistä vastetta, harkitse tavanomaista suurempaa ylläpitoannosta.*
	CYP2C19 RM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella. Mikäli tavanomaisella ylläpitoannoksella ei saavuteta kliinistä vastetta, harkitse tavanomaista suurempaa ylläpitoannosta* tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.
	CYP2C19 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2C19 IM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella. Harkitse tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta.
	CYP2C19 PM	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti. Mikäli käyttö on kliinisesti tarpeen, harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta. Sitalopraamin suositeltu maksimiannos on 20 mg/vrk.
Fluvoksamiini	CYP2D6 UM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 PM	Suosittelaa aloitusannoksen pienentämistä 25-50 % tavanomaisesta ja hitaampaa annoksen suurentamista tai valitsemaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2D6-välitteisesti.

Lääke	Perinnöllinen fenotyyppi	Annossuositus
Nortriptyliini	CYP2D6 UM	Käyttöä suositellaan välttämään. Mikäli käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan suurentamaan tavanomaista aloitusannosta.
	CYP2D6 NM	Hoitto aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Aloitusannosta suositellaan pienentämään 25 % tavanomaisesta.
	CYP2D6 PM	Käyttöä suositellaan välttämään. Mikäli käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan aloitusannosta pienentämään 50 % tavanomaisesta.
Paroksetiini	CYP2D6 UM	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2D6-välitteisesti.
	CYP2D6 NM	Hoitto aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta ja hitaampaa annoksen suurentamista.
	CYP2D6 PM	Harkitse aloitusannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta.
Venlafaksiini	CYP2D6 UM	Hoitto aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 NM	Hoitto aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Hoitto aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 PM	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2D6- välitteisesti.
Vortiooksetiini	CYP2D6 UM	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2D6-välitteisesti. Mikäli käyttö on kliinisesti tarpeen, aloitetaan vortiooksetiini tavanomaisella annoksella kliinistä vastetta ja haittavaikutuksia seuraten. Vortiooksetiinin ylläpitoannoksen suurentaminen vähintään 50 % tavanomaisesta saattaa olla tarpeen vasteen saamiseksi.*
	CYP2D6 NM	Hoitto aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Hoitto aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 PM	Suosittelaa pienentämään aloitusannosta 50 % tavanomaisesta (aloitusannos 5 mg) ja suurentamaan annosta maksimissaan annokseen 10 mg/vrk tai aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2D6-välitteisesti.

\*Annosnosto tehdään kliinisen harkinnan mukaan arvioiden hyöty-haittasuhdetta ja tarkassa seurannassa. Mahdollisuuksien mukaan voidaan hyödyntää pitoisuusmäärityksiä.



**Taulukko 24. Perinnöllisten CYP2B6- ja CYP2C19-fenotyyppien huomioiminen sertraliinin annoksessa.**

CYP2C19-fenotyyppi	CYP2B6-fenotyyppi	Suositus
Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Tavanomainen aloitusannos. Mikäli tavanomaisella ylläpitoannoksella ei saavuteta riittävää vastetta, harkitse ylläpitoannoksen suurentamista tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19- tai CYP2B6-välitteisesti.
	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Hidas metabolia (PM)	Tavanomainen aloitusannos.
Normaali metabolia (NM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Tavanomainen aloitusannos. Harkitse tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta.
	Hidas metabolia (PM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 25 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2B6-välitteisesti.
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaali metabolia (NM)	Tavanomainen aloitusannos. Harkitse tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Tavanomainen aloitusannos. Harkitse tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja pienempää ylläpitoannosta.
	Hidas metabolia (PM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta.
Hidas metabolia (PM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.
	Normaali metabolia (NM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Harkitse tavanomaista pienempää aloitusannosta, tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista ja ylläpitoannoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta tai aloita vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2C19-välitteisesti.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2B6- tai CYP2C19-välitteisesti.

**Taulukko 25. Perinnöllisten CYP2D6- ja CYP2C19-fenotyyppien huomioiminen amitriptyliinin annoksessa. Samankaltaisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella näitä suosituksia voidaan soveltaa myös doksepiiniin, imipramiiniin, klomipramiiniin ja trimipramiiniin.**

CYP2D6-fenotyyppi	CYP2C19-fenotyyppi	Suositus
CYP2D6 UM	CYP2C19 UM ja RM	Käyttöä suositellaan välttämään.
	CYP2C19 NM	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan annoksen suurentamista.
	CYP2C19 IM	Käyttöä suositellaan välttämään.
	CYP2C19 PM	Käyttöä suositellaan välttämään.
CYP2D6 NM	CYP2C19 UM ja RM	Käyttöä suositellaan välttämään.
	CYP2C19 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2C19 IM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2C19 PM	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 %.*
CYP2D6 IM	CYP2C19 UM ja RM	Käyttöä suositellaan välttämään.
	CYP2C19 NM	Suosittellaan pienentämään aloitusannosta 25 %.*
	CYP2C19 IM	Suosittellaan pienentämään aloitusannosta 25 %.*
	CYP2C19 PM	Käyttöä suositellaan välttämään.*
CYP2D6 PM	CYP2C19 UM ja RM	Käyttöä suositellaan välttämään.
	CYP2C19 NM	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 %.*
	CYP2C19 IM	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään aloitusannosta 50 %.*
	CYP2C19 PM	Käyttöä suositellaan välttämään.*

\*Amitriptyliiniä käytetään neuropaattisen kivun hoidossa pienemmillä annoksilla kuin mielialahäiriöiden hoidossa, minkä vuoksi neuropaattisen kivun hoidossa ei ole tarvetta muuttaa suunniteltua amitriptyliinin annosta CYP2C19-genotyypin perusteella. Potilaita tulisi kuitenkin seurata tarkoin lisääntyneen haittavaikutusriskin vuoksi.

## Lähteet

Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, Singh AB, Ruaño G, Mueller DJ, Tsermpini EE, Brown JT, Bell GC, Leeder JS, Gaedigk A, Scott SA, Klein TE, Caudle KE, Bishop JR. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114:51-68.

Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, Bishop JR, Kharasch ED, Skaar TC, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Caudle KE, Stingl JC. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:37-44.

Karpova D, Tarkiainen K, Lehtisalo M, Kaartinen T, Lapatto-Reiniluoto O, Lilja J, Backman J, Niemi M. Psykyenlääkkeet ja farmakogeneettiset laboratoriotutkimukset - miten hyödynnät? *Suomen Lääkärilehti.* 2023;78:633-637.

# Psykoosilääkkeet

Perinnöllinen CYP2D6-entsyymin aktiivisuus voi vaikuttaa kliinisesti merkittävästi monien psykoosilääkkeiden pitoisuuksiin ja tätä kautta lääkkeiden tehoon ja haittavaikutusten riskiin. Geeni-lääke-kohtaiset suositukset tekstimuotoisena löytyvät kunkin osatutkimuksen kohdalta ja tiivistetyt suositukset alla olevasta taulukosta 26.

**Taulukko 26. Perinnöllisen CYP2D6-aktiivisuuden huomioiminen psykoosilääkkeiden annoksessa.**

Lääke	Perinnöllinen fenotyyppi	Annossuositus
Aripipratsoli	CYP2D6 UM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 PM	Suosittelun maksimiannos on 10 mg/vrk tai 300 mg/kk (annosta suositellaan pienentämään 25-32 % tavanomaisesta annoksesta).
Breksipratsoli	CYP2D6 UM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 PM	Annosta suositellaan pienentämään 50 % tavanomaisesta.
Haloperidoli	CYP2D6 UM	Annosta suositellaan suurentamaan 50 % tavanomaisesta tai aloittamaan vaihtoehtoinen lääke.
	CYP2D6 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 PM	Annosta suositellaan pienentämään 40 % tavanomaisesta.
Pimotsidi*	CYP2D6 UM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Annosta suositellaan pienentämään 20 % tavanomaisesta
	CYP2D6 PM	Annosta suositellaan pienentämään 50 % tavanomaisesta
Risperidoni	CYP2D6 UM	Suosittelun aloittamiseen vaihtoehtoinen lääke. Mikäli risperidonin käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan harkitsemaan annoksen suurentamista korkeimmalle tasolle.**
	CYP2D6 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 PM	Annosta suositellaan pienentämään 33 % tavanomaisesta. Mikäli potilaalle tulee keskushermostohaittavaikutuksia, annosta suositellaan pienentämään 50 % tavanomaisesta.
Tsuklopentiksoli	CYP2D6 UM	Mikäli kliininen vaste on puutteellinen, suositellaan annosta suurentamaan enintään 50 % tavanomaisesta.*
	CYP2D6 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Annosta suositellaan pienentämään 25 % tavanomaisesta.
	CYP2D6 PM	Annosta suositellaan pienentämään 50 % tavanomaisesta.

\*Ei myyntilupaa Suomessa (käyttö vaatii erityisluvan).

\*\*DPWG:n annossuositus ylittää valmisteyhteenvedon mukaisen annoksen. Annosnosto tehdään kliinisen harkinnan mukaan arvioiden hyöty-haittasuhdetta ja tarkassa seurannassa. Tarvittaessa kannattaa hyödyntää pitoisuusmäärittäystä.

## Lähteet

Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, Houwink EJJ, Risselada A, Rongen GAPJM, van Schaik RHN, Swen JJ, Touw D, van Westrhenen R, Deneer VHM, van der Weide J. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. Eur J Hum Genet. 2023.

Karpova D, Tarkiainen K, Lehtisalo M, Kaartinen T, Lapatto-Reiniluoto O, Lilja J, Backman J, Niemi M. Psykyklilääkkeet ja farmakogeneettiset laboratoriotutkimukset - miten hyödynnät? Suomen Lääkärilehti. 2023;78:633-637.

## Statiinit

Perinnölliset muunnokset statiineja kuljettavien tai metaboloivien entsyymien geeneissä voivat johtaa statiinien tavallista suurempaan lihashaittavaikutusriskiin. Lihashaittavaikutusten riskiä arvioitaessa on huomioitava myös muut altistavat tekijät kuten suuri statiiniannos, lääkeyhteisvaikutukset, korkea ikä, pieni painoindeksi, naissukupuoli, metaboliset sairaudet kuten hypotyreoosi, voimakas fyysinen rasitus ja aasialainen tai afrikkalainen syntyperä.

B-PGx-D-geenitestissä analysoidaan suomalaisessa väestössä yleisimmät statiinien lihashaittavaikutusten riskiin vaikuttavat perinnölliset muunnokset *ABCG2*-, *CYP2C9*- ja *SLCO1B1*-geeneissä. *ABCG2*-geenitestissä analysoidaan c.421C>A (rs2231142) muunnos, joka vähentää BCRP-kuljetusproteiinin aktiivisuutta. BCRP-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät rosuvastatiinin BCRP-välitteistä kuljetusta, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen lihashaittavaikutusriskiin. *CYP2C9*-geeni koodaa sytokromi P450 2C9 (*CYP2C9*)-entsyymiä, joka metaboloii statiineista fluvastatiinia. *CYP2C9*-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät fluvastatiinin metaboliaa, mikä johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen lihashaittavaikutusriskiin, erityisesti suurta annosta käytettäessä. *SLCO1B1*-geeni koodaa orgaanisten anionien transportteripolypeptidi 1B1 (*OATP1B1*)-kuljetusproteiinia, joka kuljettaa statiineja maksasolujen sisään. *OATP1B1*-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät atorvastatiinin, fluvastatiinin, lovastatiinihapon, pravastatiinin, rosuvastatiinin ja simvastatiinihapon *OATP1B1*-välitteistä kuljetusta maksasoluihin, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen lihashaittavaikutusriskiin, erityisesti suurta annosta käytettäessä. Perinnöllisten BCRP-, *CYP2C9*- ja *OATP1B1*-fenotyyppien mukaiset suositellut suurimmat ylläpitoannokset uutta statiinihoitoa aloitettaessa löytyvät Taulukosta 27.

**Taulukko 27. Perinnöllisten BCRP-, CYP2C9- ja OATP1B1-fenotyyppien (ABCG2-, ja CYP2C9- ja SLCO1B1-osatutkimukset) mukaiset suositellut suurimmat ylläpitoannokset uutta statiinihoitoa aloitettaessa.**

	Atorvastatiini	Fluvastatiini	Lovastatiini	Pravastatiini	Rosuvastatiini	Simvastatiini
OATP1B1 IF	80 mg	CYP2C9 NM: 80 mg	80 mg	40 mg	BCRP NF: 40 mg	80 mg
		CYP2C9 IM: 40 mg			BCRP DF: 40 mg	
		CYP2C9 PM: 20 mg			BCRP PF: 20 mg	
OATP1B1 NF	80 mg	CYP2C9 NM: 80 mg	80 mg	40 mg	BCRP NF: 40 mg	80 mg
		CYP2C9 IM: 40 mg			BCRP DF: 40 mg	
		CYP2C9 PM: 20 mg			BCRP PF: 20 mg	
OATP1B1 DF	40 mg	CYP2C9 NM: 80 mg	20 mg	40 mg	BCRP NF: 40 mg	20 mg
		CYP2C9 IM: 20 mg			BCRP DF: 40 mg	
		CYP2C9 PM: Vältä käyttöä			BCRP PF: 10 mg	
OATP1B1 PF	20 mg	CYP2C9 NM: 40 mg	Vältä käyttöä	40 mg	BCRP NF: 20 mg	Vältä käyttöä
		CYP2C9 IM: Vältä käyttöä			BCRP DF: 20 mg	
		CYP2C9 PM: Vältä käyttöä			BCRP PF: 10 mg	

DF, normaalia hitaampi kuljetusnopeus; IF, normaalia nopeampi kuljetusnopeus; IM, normaalia hitaampi metabolia; NF, normaali kuljetusnopeus; NM, normaali metabolia; PF, hidas kuljetusnopeus; PM, hidas metabolia.

## Lähteet

Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, Gong L, Tuteja S, Wilke RA, Wadelius M, Larson EA, Roden DM, Klein TE, Yee SW, Krauss RM, Turner RM, Palaniappan L, Gaedigk A, Giacomini KM, Caudle KE, Voora D. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111:1007-1021.

Dyslipidemia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (viitattu 12.9.2023). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Crestorin valmisteyhteenvedo.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Zocorin valmisteyhteenvedo.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), [www.PharmVar.org](http://www.PharmVar.org).

Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, Maxwell WD, McLeod HL, Krauss RM, Roden DM, Feng Q, Cooper-DeHoff RM, Gong L, Klein TE, Wadelius M, Niemi M. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96:423-428.

Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, Maxwell WD, McLeod HL, Voora D, Krauss RM, Roden DM, Feng Q, Cooper-Dehoff RM, Gong L, Klein TE, Wadelius M, Niemi M; Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC). The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92:112-117.

# Varfariini

Varfariini on K-vitamiinin vastavaikuttaja ja häiritsee K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden II, VII, IX ja X biosynteesiä. Varfariinin annostarve vaihtelee 0,5 mg:sta yli 10 mg:aan vuorokaudessa. Varfariiniannoksen suuruuteen vaikuttavat monet tekijät, kuten ikä, paino, sukupuoli, lääkeyhteisvaikutukset ja muut sairaudet sekä geneettiset tekijät. Tärkeimmät varfariinin annostarpeeseen vaikuttavat geneettiset tekijät liittyvät varfariinin metaboliaan, varfariinin vaikutuskohteen toimintaan ja K-vitamiinin määrään hyytymistekijäsynteessissä.

B -PGx-D-geenitestissä analysoidaan suomalaisessa väestössä yleisimmät varfariinin annostarpeeseen vaikuttavat perinnölliset muunnokset *CYP2C9*-, *CYP4F2*- ja *VKORC1*-geeneissä. *CYP2C9*-geeni koodaa sytokromi P450 2C9 (*CYP2C9*)-entsyymiä, joka metaboloii varfariinia. *CYP2C9*-aktiivisuutta heikentävät perinnölliset muunnokset vähentävät S-varfariinin metaboliaa, mikä johtaa vähentyneeseen varfariinin annostarpeeseen, lisääntyneeseen verenvuotoriskiin ja viivästyneeseen pääsyyn terapeuttille INR-alueelle. *CYP2C9*-entsyymin aktiivisuuden perinnöllinen vaihtelu selittää noin 18 % varfariinin annostarpeen vaihtelusta. *CYP4F2*-geeni koodaa sytokromi P450 4F2 (*CYP4F2*)-entsyymiä, joka metaboloii K-vitamiinia ja vähentää sen määrää hyytymistekijäsynteessissä. *CYP4F2*-geenin \*3-alleeli lisää varfariinin annostarvetta. *CYP4F2*-entsyymin perinnöllisen aktiivisuuden vaihtelu selittää noin 11 % yksilöiden välisestä varfariinin annostarpeen vaihtelusta. *VKORC1*-geeni koodaa K-vitamiiniepoksidireduktaasin alayksikköä 1 (*VKORC1*), joka on varfariinin vaikutuskohte. *VKORC1*-geenin 1173C>T nukleotidimuunnos vähentää varfariinin annostarvetta. *VKORC1*-entsyymin perinnöllisen aktiivisuuden vaihtelu selittää noin 30 % yksilöiden välisestä varfariinin annostarpeen vaihtelusta.

Varfariinin yksilöllisen annostarpeen arvioinnissa voi käyttää apuna esimerkiksi [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)-sivuston laskuria (Kuva 1) tai valmisteyhteenvedon keskimääräisiä ylläpitoannoksia (Taulukko 28). Laskuri voi aliarvioida varfariinin annostarpeen potilailla, joilla on vakava tromboosi ja/tai trombofilia. Laskuri ei sisällä *CYP2C9*-aktiivisuutta vähentäviä \*8-, \*11- tai \*12-alleeleita. Niiden vaikutuksesta varfariinin annostarpeeseen voidaan konsultoida kliinistä farmakologiaa. B -PGx-D-tutkimuksen sisältämä *VKORC1* 1173C>T muunnos on täysin kytkeytynyt [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)-sivuston käyttämän *VKORC1* -1639G>A muunnoksen kanssa. Tällöin paneelitutkimuksen genotyyppiä voidaan käyttää seuraavasti: *VKORC1* 1173C/C genotyyppi vastaa -1639G/G genotyyppiä (warfarin insensitive), 1173C/T genotyyppi vastaa -1639G/A genotyyppiä ja 1173T/T genotyyppi vastaa -1639A/A genotyyppiä (warfarin sensitive). [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)-sivustolla käytetty *CYP4F2* V433M -aminohappomuutos vastaa B -PGx-D-tutkimuksen *CYP4F2* \*3-alleelia (c.1297G>A nukleotidimuunnos). Tällöin paneelitutkimuksen genotyyppiä voidaan käyttää seuraavasti: *CYP4F2* \*1/\*1-genotyyppi vastaa V433M CC-genotyyppiä (wildtype), *CYP4F2* \*1/\*3-genotyyppi vastaa CT-genotyyppiä (heterozygous) ja *CYP4F2* \*3/\*3-genotyyppi vastaa V433M TT-genotyyppiä (homozygous mutant). B -PGx-D-tutkimus ei sisällä gammaglutamylikarboksylaasin (GGCX) perinnölliseen aktiivisuuteen vaikuttavia muunnoksia, mutta niiden vaikutus varfariinin annostarpeeseen on pieni.

Required Patient Information

Age:  Sex:  Ethnicity:

Race:

Weight:  lbs or  kgs

Height: ( feet and  inches) or ( cms)

Smokes:  Liver Disease:

Indication:

Baseline INR:  Target INR:   Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose:  mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:

Any azole (eg. Fluconazole):

Sulfamethoxazole/Septra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

Genetic Information

**VKORC1-1639/3673:**  Not available/pending

**CYP4F2 V433M:**  Not available/pending

**GGCX rs11676382:**  Not available/pending

**CYP2C9\*2:**  Not available/pending

**CYP2C9\*3:**  Not available/pending

**CYP2C9\*5:**  Not available/pending

**CYP2C9\*6:**  Not available/pending

Accept Terms of Use

**> ESTIMATE WARFARIN DOSE**

Connecting to server, please wait...

Jos potilaalla ei ole amiodaronia käytössä, merkitään annokseksi 0 mg/vrk

Jos genotyyppi ei ole tiedossa, merkitään Not available/pending

*VKORC1* 1173C/C vastaa genotyyppiä GG (warfarin insensitive)  
*VKORC1* 1173C/T vastaa genotyyppiä AG  
*VKORC1* 1173T/T vastaa genotyyppiä AA (warfarin sensitive)

*CYP4F2*\*1/\*1 vastaa genotyyppiä CC (wildtype)  
*CYP4F2*\*1/\*3 vastaa genotyyppiä CT (heterozygous)  
*CYP4F2*\*3/\*3 vastaa genotyyppiä TT (homozygous mutant)

*CYP2C9*\*1/\*1 vastaa genotyyppiä CC (wildtype)  
*CYP2C9*\*1/\*2, \*2/\*3, \*2/\*5 ja \*2/\*6 vastaavat genotyyppiä CT (heterozygous)  
*CYP2C9*\*2/\*2 vastaa genotyyppiä TT (homozygous mutant)

*CYP2C9*\*1/\*1 vastaa genotyyppiä AA (wildtype)  
*CYP2C9*\*1/\*3, \*2/\*3, \*3/\*5 ja \*3/\*6 vastaavat genotyyppiä AC (heterozygous)  
*CYP2C9*\*3/\*3 vastaa genotyyppiä CC (homozygous mutant)

*CYP2C9*\*1/\*1 vastaa genotyyppiä CC (wildtype)  
*CYP2C9*\*1/\*5, \*2/\*5, \*3/\*5 ja \*3/\*6 vastaavat genotyyppiä CG (heterozygous)  
*CYP2C9*\*5/\*5 vastaa genotyyppiä GG (homozygous mutant)

*CYP2C9*\*1/\*1 vastaa genotyyppiä AA (wildtype)  
*CYP2C9*\*1/\*6, \*2/\*6, \*3/\*6 ja \*5/\*6 vastaavat genotyyppiä A- (heterozygous)  
*CYP2C9*\*6/\*6 vastaa genotyyppiä -- (homozygous mutant)

Kuva 1. Kuva [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)-sivuston laskurista, jonka avulla voidaan arvioida varfariinin yksilöllistä annostarvetta.

**Taulukko 28. Varfariinin keskimääräiset ylläpitoannokset potilailla, joilla on eri CYP2C9- ja VKORC1-geotyyppejä.**

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
1173C/C	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg
1173C/T	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg
1173T/T	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg

Lähde: Coumadin Label (valmisteyhteenveto).

## Lähteet

Helin TA, Joutsu-Korhonen L, Asmundela H, Niemi M, Orpana A, Lassila R. Warfarin dose requirement in patients having severe thrombosis or thrombophilia. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:1684-1691.

Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, Lee MT, Gage BF, Kimmel SE, Perera MA, Anderson JL, Pirmohamed M, Klein TE, Limdi NA, Cavallari LH, Wadelius M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:397-404.

Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, Anderson JL, Kimmel SE, Lee MT, Pirmohamed M, Wadelius M, Klein TE, Altman RB; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:625-629.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Marevanin valmisteyhteenveto.

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Coumadinin Label (valmisteyhteenveto).

[www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org).

# HUS<sup>+</sup>

[www.hus.fi](http://www.hus.fi)  
[www.huslab.fi](http://www.huslab.fi)  
puh. 09 4711



[facebook.com/HUS.fi](https://facebook.com/HUS.fi)



[twitter.com/HUS\\_fi](https://twitter.com/HUS_fi)



[linkedin.com/company/huslinkedin](https://linkedin.com/company/huslinkedin)



[youtube.com/HUSvideot](https://youtube.com/HUSvideot)

*Työryhmä:  
Toim. Katriina Tarkiainen ja Mikko Niemi ©2023  
HUS Diagnostiikkakeskus,  
Genetiikka ja kliininen farmakologia*

*Taitto: PunaMusta Oy*

*2. painos 2023*