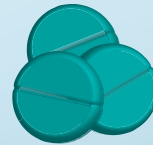
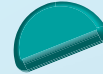
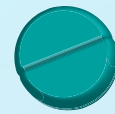
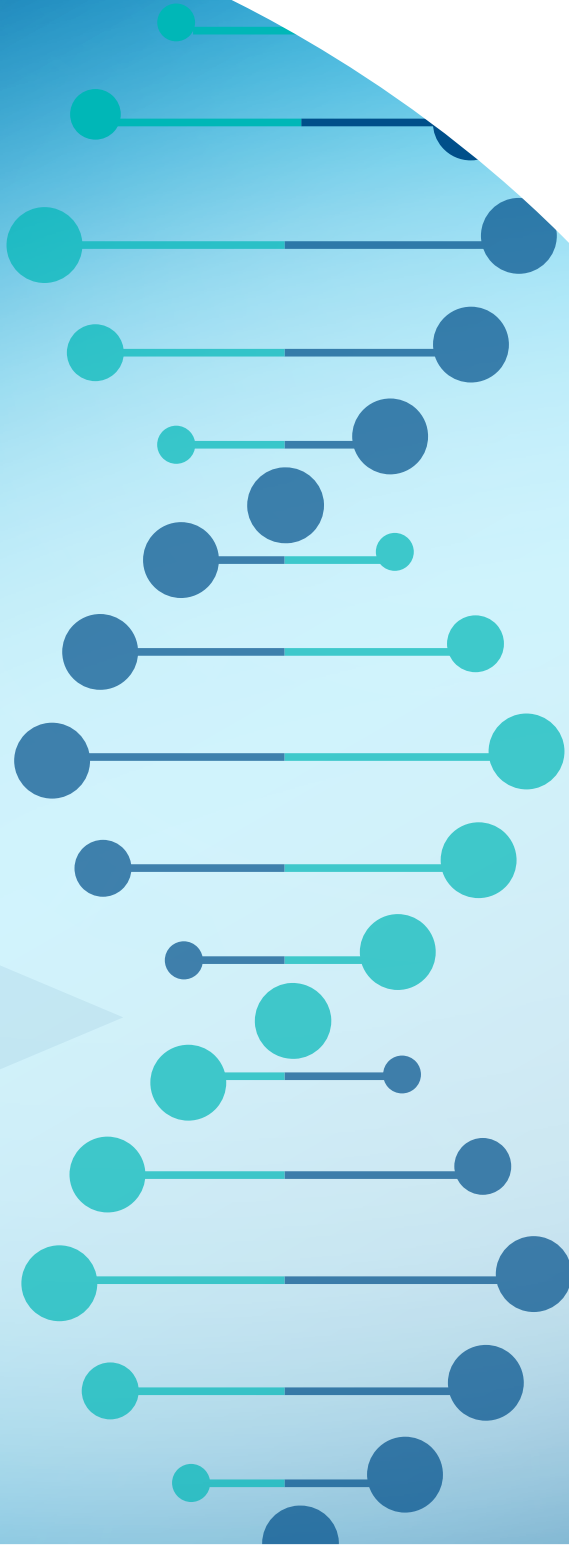
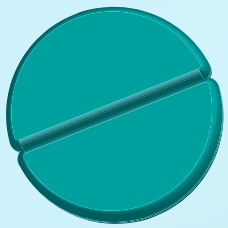


HUS^{*}



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 tulkitessa 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	23
23163, CYP3A5-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus	33
23164, CYP4F2-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus	34
23165, DPYD-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus	35
23166, NUDT15-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus	37
23168, SLCO1B1-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus	40
23169, TPMT-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus	46
23170, VKORC1-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus	49
Masennuslääkkeet	50
Psykoosilääkkeet	54
Statiinit	55
Varfariini	57

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 hoitosuosituksot, lääkkeiden valmisteyhteenvetot, lääkkeiden riskienhallintamateriaalit, viranomaissuosituksot sekä muunnosten esiintyvyydet eri väestöissä.

Taulukko 1. Farmakogeneettisen paneelin sisältämät osatutkimukset.

Osatutkimus	Lääkkeitä, joihin osatutkimuksen sisältämällä geenimuunnoksilla on kliinisesti merkittävä vaikutus		
ABCG2	Allopurinoli	Rosuvastatiini	
CYP2B6	Efavirensi	Sertraliini	
CYP2C9	Avatrombopagi Erdafitinibi Etrasimodi Fenytioini	Fluvastatiini Fosfenytoini Ibuprofeeni Meloksikaami	Piroksikaami Selekoksibi Varfariini
CYP2C19	Abrositinibi Amitriptyliini Brivarasetami Doksepiini Essitalopraami Imipramiini	Klobatsaami Klomipramiini Klopidogreeli Lansopratsoli Mavakamteeni Omepratsoli	Pantopratsoli Sertraliini Sitalopraami Trimipramiini Vorikonatsoli
CYP2D6	Amitriptyliini Aripipratsoli Atomoksetiini Brekspipratsoli Dapoksetiini Doksepiini Eliglustaatti Fluvoksamiini Gefitinibi Haloperidoli Imipramiini Karvediloli	Klomipramiini Kodeiini Meklotsiini Meksiletiini Metoklopramidi Metoprololi Nortriptyliini Ondansetroni Paroksetiini Perfenatsiini Pimotsidi Pitolisantti	Propafenoni Risperidoni Tamoksifeeni Tamsulosiini Tetrabenatsiini Tolterodiini Tramadoli Trimipramiini Tsuklopentiksoli Venlafaksiini Vortiooksetiini
CYP3A5	Takrolimuusi		
CYP4F2	Varfariini		
DPYD	5-fluorourasiili Flusytosiini	Kapesitabiini	Tegafuuri
NUDT15	Atsatiopriini	Merkaptopuriini	Tioguanini
SLCO1B1	Atorvastatiini Fluvastatiini	Pravastatiini Rosuvastatiini	Simvastatiini
TPMT	Atsatiopriini	Merkaptopuriini	Tioguanini
VKORC1	Varfariini		

Tulkinta

Tämän Farmakogenetiikkaoppaan suositukset on laadittu kansainvälisen kliinisen farmakogenetiikan implementaatiokonsortion (CPIC) ja Alankomaiden farmakogenetiikkatyöryhmän (DPWG) hoitosuosituksen, lääkkeiden valmisteyhteenvedon, lääkkeiden riskienhallintamateriaalien sekä viranomaissuosituksen 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, Kansainvälinen kliinisen farmakogenetiikan implementaatiokonsortio, engl. 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

CPNDS, The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety

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

ER, estrogeenireseptori

ESMO, The European Society of Medical Oncology

FDA, U.S. Food and Drug Administration

IF, normaalia nopeampi kuljetusnopeus, engl. increased function

IM, normaalia hitaampi metabolia, engl. intermediate metabolizer

NCCN, yhdysvaltalainen National Comprehensive Cancer Network

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-vitamiiniepoksireduktaasin 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, NM_004827.3) 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

Allopurinoli

BCRP-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset lisäävät allopurinolin annostarvetta todennäköisesti vähentämällä uraatin erittymistä. Allopurinoli suositellaan aloittamaan asteittain annosta suurentaen kliinisen vasteen mukaan. BCRP-kuljetusnopeuden ollessa normaalia hitaampaa (DF) DPWG suosittelee suurentamaan allopurinolin annosta 25 % tavanomaisesta. BCRP-kuljetusnopeuden ollessa hidasta (PF) DPWG suosittelee suurentamaan allopurinolin annosta 40 % tavanomaisesta. Valmisteyhteenvedon mukaista suurinta suositeltua vuorokausiannosta ei kuitenkaan suositella ylittämään.

Rosuvastatiini

BCRP-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät rosuvastatiinin BCRP-välitteistä kuljetusta, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen riskiin lihashaittavaikutuksille (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 rosuvastatiinin yhdistelmähoitoa esimerkiksi Dyslipidemiati 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 rosuvastatiiniannoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*

OATP1B1-fenotyyppi	BCRP-fenotyyppi	Suositus
Normaali kuljetusnopeus (NF)	Normaali kuljetusnopeus (NF)	Tavanomainen aloitusannos.
	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Tavanomainen aloitusannos.
	Hidas kuljetusnopeus (PF)	Aloitussannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiininoksen 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)	Aloitussannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 10 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiininoksen asemesta jonkun muun statiinin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
Hidas kuljetusnopeus (PF)	Normaali kuljetusnopeus (NF)	Aloitussannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiininoksen asemesta yhdistelmähoitoa.*
	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	Aloitussannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiininoksen asemesta yhdistelmähoitoa.*
	Hidas kuljetusnopeus (PF)	Aloitussannosta suositellaan pienentämään. Suurin suositeltu annos on 10 mg/vrk. Jos kliinisesti on tarpeen käyttää tehokkaampaa kolesterolia alentavaa lääkitystä, suositellaan suuremman rosuvastatiininoksen asemesta yhdistelmähoitoa.*

*Yhdistelmähoito esimerkiksi Dyslipidemiat 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.

Dyslipidemiat. 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.

Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. Clin Pharmacol Ther. 2025;117:278-288.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Crestorin valmisteyhteenveto.

van der Pol KH, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, Risselada A, van Schaik RHN, Swen JJ, Touw D, van der Weide J, van Westrhenen R, Deneer VHM, Houwink EJJ, Rongen GA. Dutch pharmacogenetics working group guideline for the gene-drug interaction of ABCG2, HLA-B and Allopurinol, and MTHFR, folic acid and methotrexate. Eur J Hum Genet. 2024;32:155-162.

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 deleetio 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.

<i>CYP2B6</i> -genotyyppi (esimerkkejä)	<i>CYP2B6</i> -aktiivisuus	<i>CYP2B6</i> -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)	7,2 %
*1/*1, *5/*5	Normaali	Normaali metabolia (NM)	55,5 %
*1/*6, *1/*18	Vähentynyt	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	31,8 %
*6/*6, *18/*18, *6/*18	Puuttuva	Hidas metabolia (PM)	5,4 %

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 tulokset 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 keskushermostohaittavaikutusten riskiin. Normaalilla hitaammilla *CYP2B6*-metaboloijilla (IM) voidaan harkita efavirentsin annoksen pienentämistä annokseen 400 mg/vrk (aikuiset ja yli 40 kg painavat lapset). Hitailla *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. Normaalilla 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.

Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117:278-288.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), 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-entsyymien aktiivisuuteen vaikuttavia geenimuunnoksia, jotka ovat hyvin harvinaisia. CYP2C9-geenitestin avulla voidaan päätellä perinnöllinen CYP2C9-entsyymien 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-entsyymien perinnöllinen aktiivisuus ja fenotyyppi (Taulukko 5).

Taulukko 5. CYP2C9-entsyymien 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 tulokset vastataan todettu genotyyppi ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi *1*1 NM). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

Tulkinta

Avatrombopagi

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät avatrombopagin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempaan kokonaisaltistukseen ja haittavaikutusriskiin.

Erdaftinibi

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät erdaftinibin metaboliaa, mikä johtaa tavallista suurempiin pitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitailla CYP2C9-metaboloijilla (PM), joilla aktiivisuuspistesumma on 0, tulee seurata tarkkaan mahdollisia haittavaikutuksia.

Etrasimodi

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät etrasimodin metaboliaa, mikä johtaa tavallista suurempiin pitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Etrasimodin käyttöä ei suositella hitaille CYP2C9-metaboloijille (PM), jotka käyttävät keskivahvoja tai vahvoja CYP2C8- ja/tai CYP3A4-estäjiä, kuten flukonatsolia.

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 1,5, suositellaan aloittamaan fenytoiini ja fosfenytoiini tavanomaisella aloitusannoksella tai kyllästysannoksella ja pienentämään ylläpitoannosta 25 %. Normaalia hitaammille CYP2C9-metaboloijille (IM), joilla aktiivisuuspistesumma on 1, suositellaan aloittamaan fenytoiini ja fosfenytoiini tavanomaisella aloitusannoksella tai kyllästysannoksella ja pienentämään ylläpitoannosta 25-50 %. Hitaille CYP2C9-metaboloijille (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, PM) suositellaan aloittamaan fenytoiini ja fosfenytoiini tavanomaisella aloitusannoksella tai kyllästysannoksella ja pienentämään ylläpitoannosta 50-60 % 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 riskiin lihashaittavaikutuksille (kuten lihaskipu ja myopatia), erityisesti suurta fluvastatiiniannosta käytettäessä. 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.

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.

OATP1B1-fenotyyppi	CYP2C9-fenotyyppi	Suositus
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 statiini tai käyttää yhdistelmähoitoa.* <i>Käytettäessä fluvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 40 mg/vrk myopatian riski voi kasvaa.</i>
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Suosittelaa jonkun muun statiinin aloittamista.
	Hidas metabolia (PM)	Suosittelaa jonkun muun statiinin aloittamista.

*Yhdistelmähoito esimerkiksi Dyslipidemia Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

Ibuprofeeni

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät ibuprofeenin metaboliaa, mikä voi johtaa vähentyneeseen puhdistumaan, tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammille CYP2C9-metaboloijille (IM), joilla aktiivisuuspistesumma on 1, suositellaan aloittamaan ibuprofeeni pienimmällä tavanomaisella aloitusannoksella ja suurentamaan annosta varovasti kliinisen vasteen mukaan. Hitaille CYP2C9-metaboloijille (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-metaboloijilla 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 haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammille CYP2C9-metaboloijille (IM), joilla aktiivisuuspistesumma on 1, suositellaan pienentämään meloksikaamin aloitusannosta 50 % ja suurentamaan annosta varovasti kliinisen vasteen mukaan vakaan tilan saavuttamisen jälkeen. Vaihtoehtoisesti suositellaan aloittamaan tulehduskipulääke, joka ei metaboloidu CYP2C9-välitteisesti (esimerkiksi naprokseeni), tai CYP2C9-välitteisesti metaboloituva tulehduskipulääke, jonka puoliintumisaika on lyhyempi kuin meloksikaamin (kuten ibuprofeeni tai selekoksibi). Normaalia 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 metaboloidu CYP2C9-välitteisesti (esimerkiksi naprokseeni), tai CYP2C9-välitteisesti metaboloituva 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 haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammilla CYP2C9-metaboloijilla (IM), joilla aktiivisuuspistesumma on 1, ja hitaille CYP2C9-metaboloijilla (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, PM) suositellaan välttämään piroksikaamin käyttöä ja aloittamaan tulehduskipulääke, joka ei metaboloidu CYP2C9-välitteisesti (esimerkiksi naprokseeni), tai CYP2C9-välitteisesti metaboloituva 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 haittavaikutusriskiin. Normaalia 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 metaboloidu CYP2C9-välitteisesti (esimerkiksi naprokseeni). Hitaille CYP2C9-metaboloijilla selekoksibin vakaan tilan saavuttamiseen kuluu 8 päivää ja suositeltu maksimiannos on 50-75 % tavanomaista pienempi.

Varfariini

CYP2C9-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät S-varfariinin metaboliaa, mikä johtaa tavanomaista pienempään annostarpeeseen, lisääntyneeseen verenvuotoriskiin 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-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.

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.

Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117:278-288.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Dopteletin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Velsipityn valmisteyhteenveto.

Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A, Burrage D, Floyd CN, Adeyeye E, Tamargo J, Lewis BS, Kjeldsen KP, Niessner A, Wassmann S, Sulzgruber P, Borry P, Agewall S, Semb AG, Savarese G, Pirmohamed M, Caulfield MJ. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8:85-99.

Manson LEN, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, Risselada A, Rongen GAPJM, van Schaik RHN, Swen JJ, Touw DJ, van Westrhenen R, Deneer VHM, Guchelaar HJ. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2C9, HLA-A and HLA-B with anti-epileptic drugs. *Eur J Hum Genet.* 2024;32:903-911.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), www.PharmVar.org.

Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Moyer AM, Scott SA, Whirl-Carrillo M, Weck KE. Recommendations for Clinical CYP2C9 Genotyping Allele Selection: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2019;21:746-755.

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.

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

23160, CYP2C19-geenin nukleotidivariaatiot, DNA-tutkimus

Yleistä

CYP2C19-geeni koodaa sytokromi P450 2C19 (CYP2C19) -entsyymiä, joka metaboloii useita lääkkeitä, kuten klopidogreeliä, 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 tulokset vastataan todettu genotyyppi ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi *1*1 NM). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

Tulkinta

Abrositinibi

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät abrositinibin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitaille CYP2C19-metaboloijille (PM) suositellaan aloittamaan abrositinibi annoksella 50 mg kerran päivässä. Mikäli tällä annoksella ei saavuteta kliinistä vastetta, suositellaan harkitsemaan annoksen suurentamista 100 mg:aan kerran päivässä. Mikäli tällä annoksella ei saavuteta kliinistä vastetta, suositellaan abrositinibin käytön lopettamista.

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 pitoisuusmäärittäyksiä 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 annosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittäyksiä 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. Normaalia hitaampia (IM) ja hitaita (PM) *CYP2C19*-metaboloijia suositellaan seuraamaan 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 pitoisuusmääriä 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 annosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmääriä annosmuutosten yhteydessä.

Doksepiini metaboloituu myös *CYP2D6*-entsyymin 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 *CYP2C19*-metaboloijilla (UM) 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. Hitailta *CYP2C19*-metaboloijilla essitalopraamin suositeltu annos kahden ensimmäisen viikon ajan on 5 mg/vrk ja maksimiannos on 10 mg/vrk.

Lasten ja nuorten essitalopraamin annosvalinnassa perinnöllinen *CYP2C19*-aktiivisuus huomioidaan kuten aikuisilla.

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 pitoisuusmääriä annosmuutosten yhteydessä.

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

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

Klobatsaami

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät klobatsaamin aktiivisen metaboliitin jatko-metabolialia, 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).

Klomipramiini

CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät klomipramiinin metabolialia, 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 pitoisuusmäärityksiä annosmuutosten yhteydessä.

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

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

Lansopratsoli

CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät lansopratsolin metabolialia, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen lääkehoidon tehoon. Erittäin nopeilla CYP2C19-metaboloijilla (UM) suositellaan suurentamaan lansopratsolin aloitusannosta 100 % tavanomaisesta. Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan jakaa useampaan antokertaan. Normaalia nopeammilla (RM) ja normaaleilla (NM) CYP2C19-metaboloijilla suositellaan suurentamaan lansopratsolin aloitusannosta 50-100 % tavanomaisesta *H. pylori* infektion ja eroosiivisen esofagiitin hoidossa. Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan jakaa useampaan antokertaan. CPIC:n annossuositus erittäin nopeille (UM), normaalia nopeammille (RM) ja normaaleille (NM) CYP2C19-metaboloijille ylittää valmisteyhteenvedon mukaisen annoksen. Annosnosto tehdään kliinisen harkinnan mukaan arvioiden hyöty-haittasuhdetta ja tarkassa seurannassa.

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät lansopratsolin metabolialia, 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 metabolialia, 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 lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät omepratsolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen lääkehoidon tehoon. Erittäin nopeilla CYP2C19-metaboloijilla (UM) suositellaan suurentamaan omepratsolin aloitusannosta 100 % tavanomaisesta. Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan jakaa useampaan antokertaan. Normaalia nopeammilla (RM) ja normaaleilla (NM) CYP2C19-metaboloijilla suositellaan suurentamaan omepratsolin aloitusannosta 50-100 % tavanomaisesta *H. pylori* infektion ja eroosiivisen esofagiitin hoidossa. Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan jakaa useampaan antokertaan. CPIC:n annossuositus erittäin nopeille (UM), normaalia nopeammille (RM) ja normaaleille (NM) CYP2C19-metaboloijille ylittää valmisteyhteenvedon mukaisen annoksen. Annosnosto tehdään kliinisen harkinnan mukaan arvioiden hyöty-haittasuhdetta ja tarkassa seurannassa.

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).

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

Pantopratsoli

CYP2C19-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät pantopratsolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen lääkehoidon tehoon. Erittäin nopeilla CYP2C19-metaboloijilla (UM) suositellaan suurentamaan pantopratsolin aloitusannosta 100 % tavanomaisesta. Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan jakaa useampaan antokertaan. Normaalia nopeammilla (RM) ja normaaleilla (NM) CYP2C19-metaboloijilla suositellaan suurentamaan pantopratsolin aloitusannosta 50-100 % tavanomaisesta *H. pylori* infektion ja eroosiivisen esofagiitin hoidossa. Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan jakaa useampaan antokertaan. CPIC:n annossuositus erittäin nopeille (UM), normaalia nopeammille (RM) ja normaaleille (NM) CYP2C19-metaboloijille ylittää valmisteyhteenvedon mukaisen annoksen. Annosnosto tehdään kliinisen harkinnan mukaan arvioiden hyöty-haittasuhdetta ja tarkassa seurannassa.

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).

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

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 metaboloidu CYP2C19-välitteisesti.

Sertraliini metaboloituu myös CYP2B6-entsyymien 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 CYP2C19-metaboloijilla (UM) 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 haittavaikutusriskiin. 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. Hitaille CYP2C19-metaboloijilla sitalopraamin suositeltu annos kahden ensimmäisen viikon ajan on 10 mg/vrk ja maksimiannos on 20 mg/vrk.

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

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 pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2C19-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät trimipramiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitaille CYP2C19-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään trimipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten nortriptyliini. Vaihtoehtoisesti suositellaan pienentämään annosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä 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 (UM) tai normaalia nopeammilla (RM) CYP2C19-metaboloijilla 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 haittavaikutusriskiin. Hitaille CYP2C19-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään vorikonatsolin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten isavukonatsoli, liposomaalinen amfoterisiini B tai posakonatsoli. Jos vorikonatsolin käyttö on hitailla 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 haittavaikutusriskiin. Hitaille CYP2C19-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään vorikonatsolin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, kuten liposomaalinen amfoterisiini B tai posakonatsoli. Jos vorikonatsolin käyttö on hitailla 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 annosta 50 %.
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Normaali metabolia (NM)	Suosittellaan pienentämään annosta 25 %.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Suosittellaan pienentämään annosta 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 annosta 50 %.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään annosta 50 %.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään.

*Amitriptyliiniä käytetään neuropaattisen kivun hoidossa pienemmillä annoksilla kuin mielialahäiriöiden hoidossa. Henkilöillä, joilla on erittäin nopea CYP2D6-metabolia (UM), suositellaan välttämään amitriptyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Henkilöillä, joilla on normaali hitaampi (IM) tai hidas CYP2D6-metabolia (PM), voidaan amitriptyliiniä käyttää tavanomaisella annoksella, mutta heitä tulisi seurata tarkoin lisääntyneen haittavaikutusriskin vuoksi. Henkilöillä, joilla on hidas CYP2D6-metabolia (PM) ja hidas CYP2C19-metabolia (PM) tai erittäin nopea CYP2C19-metabolia (UM), suositellaan käyttämään amitriptyliiniä varoen kliinistä vastetta ja haittavaikutuksia seuraten. Muutoin amitriptyliiniä voidaan käyttää tavanomaisella annoksella neuropaattisen kivun hoidossa.

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.
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.
- Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117:278-288.
- Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Ciprallexin valmisteyhteenveto.
- Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Sepramin valmisteyhteenveto.
- Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Zolofin valmisteyhteenveto.
- Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A, Burrage D, Floyd CN, Adeyeye E, Tamargo J, Lewis BS, Kjeldsen KP, Niessner A, Wassmann S, Sulzgruber P, Borry P, Agewall S, Semb AG, Savarese G, Pirmohamed M, Caulfield MJ. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8:85-99.
- 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.
- NICE guidance, CYP2C19 genotype testing to guide clopidogrel use after ischemic stroke or transient ischaemic attack, <https://www.nice.org.uk/guidance/dg59>, viitattu 26.2.2025.
- Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), www.PharmVar.org.
- Pratt VM, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Scott SA, Weck KE. Recommendations for Clinical CYP2C19 Genotyping Allele Selection: A Report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn.* 2018;20:269-276.
- 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), Cibinqo 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, 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-geenotyypit (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)	4,7 %
*1/*1, *1/*2, *1/*10, *1/*41	1,25 ≤ x ≤ 2,25	Normaali	Normaali metabolia (NM)	63,5 %
*1/*5, *4/*10, *4/*41, *10/*10, *41/*41	0 < x < 1,25	Vähentynyt	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	28,9 %
*4/*4, *5/*5	0	Puuttuva	Hidas metabolia (PM)	2,9 %
*1/*88, *1/*65, *88/*88	-	Tuntematon	Tuntematon metabolianopeus	< 0,1 %

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 geenotyypin ja siitä päätelty perinnöllinen fenotyyppi lyhenteenä (esimerkiksi *1*1 NM). Tutkimuksesta annetaan kirjallinen lausunto.

Tulkinta

Amitriptyyliini

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät amitriptyyliinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista pienempiin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) suositellaan välttämään amitriptyyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos amitriptyyliinin 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 amitriptyyliinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) suositellaan pienentämään amitriptyyliinin annosta 25 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään amitriptyyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos amitriptyyliinin käyttö on hitailta metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään annosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

Amitriptyliiniä käytetään neuropaattisen kivun hoidossa pienemmillä annoksilla kuin mielialahäiriöiden hoidossa. Neuropaattisen kivun hoidossa suositellaan erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) välttämään amitriptyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Normaaleilla CYP2D6-metaboloijilla (NM) ei ole tarvetta muuttaa suunniteltua amitriptyliinin annosta. Myöskään normaalia hitaammilla (IM) ja hitailla (PM) CYP2D6-metaboloijilla ei ole tarvetta muuttaa suunniteltua amitriptyliinin annosta CYP2D6-genotyypin perusteella, mutta heitä 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 25-33 % 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 valmisteyhteenveto). 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 lääkehoidolle 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. Normaalia 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 lääkehoidolle 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 valmisteyhteenveto). 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 lääkehoidolle 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. Normaalia 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 lääkehoidolle 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. Hitalla CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan brekspipratsolin annoksen pienentämistä 50 % tavanomaisesta. Jos hitaalla CYP2D6-metaboloijilla (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.

Dapoksetiini

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät dapoksetiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Dapoksetiinihoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos annos suurennetaan 60 mg:aan hitailla CYP2D6-metaboloijilla (PM).

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 annosta 25 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä. Hitalla CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään doksepiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos doksepiinin käyttö on hitailla metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään annosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

Doksepiini metaboloituu myös CYP2C19-entsyymin välityksellä, minkä vuoksi CYP2C19-genotyyppi 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. Hitalla CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan pienentämään aloitusannosta 25-50 % tavanomaisesta ja tavanomaista hitaampaa annoksen suurentamista tai aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu 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 gefitinibihoitoa 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. Hitalla 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 annosta 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 annosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

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

Karvediloli

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät karvedilolin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen riskiin haittavaikutuksille, erityisesti huimaukselle.

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 pitoisuusmäärittämiä 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 annosta 25 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan välttämään klomipramiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Jos klomipramiinin käyttö on hitailla metaboloijilla kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään annosta 50 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

Klomipramiini metaboloituu myös CYP2C19-entsyymin välityksellä, minkä vuoksi *CYP2C19*-genotyyppi 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.

Meksiletiini

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät meksiletiinin metaboliaa, mikä voi johtaa lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan annoksen suurentamisen jälkeen pitämään vähintään viikon väli ennen seuraavaa annoksen suurentamista.

Metoklopramidi

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

Metoprololi

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät metoprololin metaboliaa, mikä voi johtaa lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Hitaille CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan metoprololin aloittamista pienimmällä tavanomaisella aloitusannoksella ja suurentamaan annosta varovasti kliinisen vasteen mukaan erityisesti bradykardiariski huomioiden. Vaihtoehtoisesti suositellaan jonkun muun beetasalpaajan aloittamista.

Jos potilaalla on jo käytössä metoprololi, kun hänellä todetaan perinnöllisesti hidaskäyttö CYP2D6-metabolia (PM), voidaan metoprololihoitoa jatkaa.

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 pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät nortriptyliinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) suositellaan pienentämään nortriptyliinin aloitusannosta 25 % tavanomaisesta ja hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärittämiä annosmuutosten yhteydessä. Hitaille 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 pitoisuusmäärittämiä 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 metaboloitu CYP2D6-välitteisesti.

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset puolestaan vähentävät paroksetiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Normaalia 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.

Perfenatsiini

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät perfenatsiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin.

Pimotsidi

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät pimotsidin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusrisktiin. Normaalia 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. Hitailta 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 haittavaikutusriskiin (esimerkiksi rytmihäiriöt). Hitailta 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-hydroksirisiperidoniksi 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.

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

Tamoksifeeni

Farmakogenetiikkaoppaassa ei oteta kantaa perinnöllisen CYP2D6-aktiivisuuden ennakoivaan testaamiseen. Rintasyövän lääkehoitoa käsittelevissä hoitosuosituksissa yhdysvaltalainen NCCN ei suosittele ennakoivaa testausta, eurooppalainen ESMO ja Suomen Rintasyöpäryhmä eivät ota kantaa ennakoivaan testaukseen ja kanadalainen CPNDS suosittelee ennakoivaa testausta postmenopausaalisille naisille, jos rintasyöpä on ER-positiivinen ja se ei ole levinnyt.

Mikäli perinnöllinen CYP2D6-aktiivisuus on tiedossa, voidaan se huomioida tamoksifeenin annostelussa alla kuvattujen CPIC:n ja DPWG:n suositusten mukaisesti. CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät tamoksifeenin metaboloitumista aktiiviseksi endoksifeeniksi, mikä voi johtaa tavallista pienempiin endoksifeenin plasmapitoisuuksiin ja puutteelliseen tehoon. Normaalia hitaammille CYP2D6-metaboloijille (IM) ja hitaille CYP2D6-metaboloijille (PM) suositellaan vaihtoehtoisen lääkehoidon aloittamista, kuten postmenopausaalisille naisille aromataasistäjä ja premenopausaalisille naisille aromataasistäjä yhdistettynä munasarjojen toiminnan suppressioon. Jos aromataasistäjän käyttö on näillä potilailla vasta-aiheista, voidaan harkita tamoksifeenin käyttöä annoksella 40 mg/vrk. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla tamoksifeenin annoksella 40 mg/vrk endoksifeenin pitoisuudet jäävät yhä tavanomaista pienemmiksi.

Tamsulosiini

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät tamsulosiinin metaboliaa, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) suositellaan käyttämään tamsulosiinia varoen.

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 haittavaikutusriskiin. Hitaille CYP2D6-metaboloijille (PM) suurin suositeltu tetrabenatsiinin kerta-annos on 25 mg ja vuorokausiannos 50 mg.

Tolterodiini

CYP2D6-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät tolterodiinin metaboliaa sen 5-hydroksimetyylimetaboliitiksi. Sekä kanta-aine tolterodiini että 5-hydroksimetyylimetaboliitti ovat aktiivisia. Vähentynyt tolterodiinin metabolia voi johtaa tavallista suurempiin tolterodiinin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen riskiin haittavaikutuksille, etenkin pidentyneelle QT-ajalle.

Tramadoli

CYP2D6-aktiivisuutta lisäävät perinnölliset muunnokset lisäävät tramadolien metaboliaa aktiiviseksi metaboliitiksi (O-desmetyylitramadoli), mikä voi johtaa aktiivisen metaboliitin tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen haittavaikutusriskiin. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (UM) jo tavanomaisilla tramadolien annoksilla

on suurentunut hengityslaman sekä muiden opioidiyliannostuksen 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 (analggeettinen 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 annosta 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 annosta 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. CPIC suosittelee normaalia hitaammilla CYP2D6-metaboloijilla (IM) käyttämään tavanomaista venlafaksiinin annosta ja hitailta CYP2D6-metaboloijilla (PM) välttämään venlafaksiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoisen lääkkeen, joka ei metaboloitu CYP2D6-välitteisesti. DPWG puolestaan suosittelee normaalia hitaammilla (IM) ja hitailta (PM) CYP2D6-metaboloijilla välttämään venlafaksiinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoisen lääkkeen, joka ei metaboloitu CYP2D6-välitteisesti. Jos venlafaksiinin käyttö on kliinisesti tarpeen, DPWG suosittelee seuraamaan haittavaikutuksia tai hyödyntämään mahdollisuuksien mukaan pitoisuusmäärytyksiä.

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 metaboloitu 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 metaboloitu 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 annosta 50 %.
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Erittäin nopea metabolia (UM) ja normaalia nopeampi metabolia (RM)	Käyttöä suositellaan välttämään.
	Normaali metabolia (NM)	Suosittellaan pienentämään annosta 25 %.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Suosittellaan pienentämään annosta 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 annosta 50 %.
	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään annosta 50 %.
	Hidas metabolia (PM)	Käyttöä suositellaan välttämään.

*Amitriptyliiniä käytetään neuropaattisen kivun hoidossa pienemmillä annoksilla kuin mielialahäiriöiden hoidossa. Henkilöillä, joilla on erittäin nopea CYP2D6-metabolia (UM), suositellaan välttämään amitriptyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Henkilöillä, joilla on normaali hitaampi (IM) tai hidas CYP2D6-metabolia (PM), voidaan amitriptyliiniä käyttää tavanomaisella annoksella, mutta heitä tulisi seurata tarkoin lisääntyneen haittavaikutusrisin vuoksi. Henkilöillä, joilla on hidas CYP2D6-metabolia (PM) ja hidas CYP2C19-metabolia (PM) tai erittäin nopea CYP2C19-metabolia (UM), suositellaan käyttämään amitriptyliiniä varoen kliinistä vastetta ja haittavaikutuksia seuraten. Muutoin amitriptyliiniä voidaan käyttää tavanomaisella annoksella neuropaattisen kivun hoidossa.

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, Deneer VHM, van Westrhenen R. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP2C19 and non-SSRI/non-TCA antidepressants. *Eur J Hum Genet.* 2024;32:1371-1377.

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.* 2024;32:278-285.

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.

Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, Monzon JG, Gelmon KA, Ross CJD, Amstutz U, Carleton BC; CPNDS Clinical Recommendations Group. CYP2D6 as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173:521-532.

Duarte JD, Thomas CD, Lee CR, Huddart R, Agundez JAG, Baye JF, Gaedigk A, Klein TE, Lanfear DE, Monte AA, Nagy M, Schwab M, Stein CM, Uppugunduri CRS, van Schaik RHN, Donnelly RS, Caudle KE, Luzum JA. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2D6, ADRB1, ADRB2, ADRA2C, GRK4, and GRK5 Genotypes and Beta-Blocker Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;116:939-947.

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.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Psykiatriyhdistys ry:n ja Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2024 (viitattu 26.2.2025). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi.

Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117:278-288.

Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Pusztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35:159-182.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Cerdelgan valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Dopitalin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Priligyn valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Rxultin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Stratteran valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Wakixin valmisteyhteenveto.

Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A, Burrage D, Floyd CN, Adeyeye E, Tamargo

J, Lewis BS, Kjeldsen KP, Niessner A, Wassmann S, Sulzgruber P, Borry P, Agewall S, Semb AG, Savarese G, Pirmohamed M, Caulfield MJ. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8:85-99.

Matic M, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, Mulder H, Rongen GAPJM, Weide JV, Wilffert B, Swen JJ, Guchelaar HJ, Deneer VHM, van Schaik RHN. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6 and opioids (codeine, tramadol and oxycodone). *Eur J Hum Genet.* 2022;30:1105-1113.

NCCN Guidelines®, Invasive Breast Cancer, Version 1.2025, viitattu 19.2.2025.

Nijenhuis M, Soree B, Jama WOM, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, Houwink EJJ, Rongen GA, van Schaik RHN, Swen JJ, Touw D, van der Weide J, van Westrhenen R, Deneer VHM, Risselada A. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2D6 and COMT with atomoxetine and methylphenidate. *Eur J Hum Genet.* 2023;31:1364-1370.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), www.PharmVar.org.

Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2025. Suomen Rintasyöpäryhmä RY. https://1587667.167.directo.fi/@Bin/70dd30e07a78a2b0b005eb196381461c/1739962560/application/pdf/205913/SRSR_2025.pdf, viitattu 19.2.2025.

Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Ly RC, Moyer AM, Scott SA, van Schaik RHN, Whirl-Carrillo M, Weck KE. Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, and the European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy. *J Mol Diagn.* 2021;23:1047-1064.

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), Coreg CR Label (valmisteyhteenveto).

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

U.S. Food and Drug Administration (FDA), Flomax 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), 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), Trilafon 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-geenityyppiä määrittämistä suositellaan ennen systeemisesti annostellun takrolimuusin aloittamista. CYP3A5-geenityyppiä ei korvaa pitoisuusmäärittäminen, 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. Geenityyppiä perusteella voidaan päätellä CYP3A5-entsyymien perinnöllinen aktiivisuus ja fenotyyppi (Taulukko 12).

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

CYP3A5-geenityyppi	CYP3A5-aktiivisuus	CYP3A5-fenotyyppi	Esiintyvyys suomalaisilla
*1/*1	Normaali	Normaali metabolia (NM)	0,6 %
*1/*3, *1/*6, *1/*7	Vähentynyt	Normaalia hitaampi metabolia (IM)	14,6 %
*3/*3, *6/*6, *7/*7, *3/*6, *3/*7, *6/*7	Puuttuva	Hidas metabolia (PM)	84,8 %

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

Tutkimuksen tuloskentässä vastataan todettu geenityyppi 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-geenityyppiä perusteella takrolimuusin aloitusannoksen nostamista suositellaan seuraavissa siirteissä: munuainen, sydän, keuhko, veren kantasolut ja maksa, kun siirrettävän maksan CYP3A5-geenityyppi 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.

Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. Clin Pharmacol Ther. 2025;117:278-288.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), www.PharmVar.org.

Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Ly RC, Moyer AM, Scott SA, van Schaik RHN, Whirl-Carrillo M, Weck KE. CYP3A4 and CYP3A5 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. J Mol Diagn. 2023;25:619-629.

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, NM_001082.5). 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, lääketyhteisvaikutukset ja muut sairaudet. Varfariinin yksilöllisen annostarpeen arvioinnissa voi käyttää apuna esimerkiksi 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.

Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117:278-288.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Marevanin valmisteyhteenveto.

Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A, Burrage D, Floyd CN, Adeyeye E, Tamargo J, Lewis BS, Kjeldsen KP, Niessner A, Wassmann S, Sulzgruber P, Borry P, Agewall S, Semb AG, Savarese G, Pirmohamed M, Caulfield MJ. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8:85-99.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), www.PharmVar.org.

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

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, NM_000110.4), c.1679T>G (DPYD*13, NM_000110.4), c.1905+1G>A (DPYD*2A, NM_000110.4) ja c.2846A>T (NM_000110.4). 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. Genotyyppien 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)	< 0,1 %

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.

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 genotyyppisiin, 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).

CPIC:n suositus ei koske topikaalisia fluorourasiililääkkeitä, joita käytetään esimerkiksi aktiivisen keratoosin ja syylien kaltaisten ihosairauksien hoidossa, koska lääkettä imeytyy ihon läpi vain hyvin pieniä määriä. DPWG puolestaan suosittelee välttämään topikaalista fluorourasiilia henkilöillä, joilla todetaan puuttuva DPD-aktiivisuus ja aktiivisuuspistesumma 0 (PM).

Flusytosiini

Flusytosiinia suositellaan välttämään henkilöillä, joilla todetaan puuttuva DPD-aktiivisuus (aktiivisuuspistesumma 0-0,5, 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 genotyyppeihin 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

CPIC suosittelee harkitsemaan tegafuurin aloitusannoksen pienentämistä henkilöillä, joilla todetaan vähentynyt DPD-aktiivisuus (aktiivisuuspistesumma 1-1,5, IM). DPWG suosittelee välttämään tegafuurin käyttöä henkilöillä, joilla todetaan vähentynyt DPD-aktiivisuus (aktiivisuuspistesumma 1-1,5, IM), tai pienentämään aloitusannosta tavanomaisesta. Tegafuuria 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.

Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117:278-288.

Lunenburt CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RHN, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VHM, Swen JJ, Guchelaar HJ. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:508-517.

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.

Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Ly RC, Moyer AM, Scott SA, Turner AJ, van Schaik RHN, Whirl-Carrillo M, Weck KE. DPYD Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American College of Medical Genetics and Genomics, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, Pharmacogenomics Knowledgebase, and Pharmacogene Variation Consortium. *J Mol Diagn.* 2024;26:851-863.

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	< 0,1 %
*2/*2, *3/*3, *9/*9, *2/*3, *2/*9, *3/*9	Puuttuva	Hidas metabolia (PM)	< 0,1 %
*1/*6, *6/*6	Tunteamaton	Tunteamaton metabolianopeus	2 %

Tutkimuksen tuloskentässä 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	<p>Atsatiopriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 2-3 mg/kg/vrk.*</p> <p>Merkaptopuriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 75 mg/m²/vrk tai 1,5 mg/kg/vrk.*</p> <p>Tioguaaniini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-50 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 40-60 mg/m²/vrk.*</p>
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Hidas metabolia (PM)	<p>Atsatiopriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 90 % tavanomaisesta.**</p> <p>Merkaptopuriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta annokseen 10 mg/m²/vrk.**</p> <p>Tioguaaniini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 75 % tavanomaisesta.**</p>
	Normaali metabolia (NM)	<p>Atsatiopriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 2-3 mg/kg/vrk.*</p> <p>Merkaptopuriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 75 mg/m²/vrk tai 1,5 mg/kg/vrk.*</p> <p>Tioguaaniini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-50 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 40-60 mg/m²/vrk.*</p>
	Normaalia hitaampi metabolia (IM) tai todennäköisesti normaalia hitaampi metabolia	<p>Atsatiopriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 50-80 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 2-3 mg/kg/vrk.*</p> <p>Merkaptopuriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 50-80 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 75 mg/m²/vrk tai 1,5 mg/kg/vrk.*</p> <p>Tioguaaniini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 50-80 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 40-60 mg/m²/vrk.*</p>
Hidas metabolia (PM)	Hidas metabolia (PM)	<p>Atsatiopriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 90 % tavanomaisesta.**</p> <p>Merkaptopuriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta annokseen 10 mg/m²/vrk.**</p> <p>Tioguaaniini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 75 % tavanomaisesta.**</p>
	Normaali metabolia (NM)	<p>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.**</p>
	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

Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117:278-288.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Imurelin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Mercaptopurin Orionin valmisteyhteenveto.

Maillard M, Nishii R, Yang W, Hoshitsuki K, Chepyala D, Lee SHR, Nguyen JQ, Relling MV, Crews KR, Leggas M, Singh M, Suang JLY, Yeoh AEJ, Jeha S, Inaba H, Pui CH, Karol SE, Trehan A, Bhatia P, Antillon Klussmann FG, Bhojwani D, Haidar CE, Yang JJ. Additive effects of TPMT and NUDT15 on thiopurine toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia across multiethnic populations. *J Natl Cancer Inst.* 2024;116:702-710.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), www.PharmVar.org.

Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Ly RC, Moyer AM, Scott SA, van Schaik RHN, Whirl-Carrillo M, Weck KE. TPMT and NUDT15 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *J Mol Diagn.* 2022;24:1051-1063.

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)	2,7 %
*1/*1, *4/*4, *19/*19, *37/*37, *1/*14, *1/*20	Normaali	Normaali kuljetusnopeus (NF)	61,2 %
*1/*5, *1/*15	Vähentynyt	Normaalia hitaampi kuljetusnopeus (DF)	31,6 %
*5/*5, *15/*15	Puuttuva	Hidas kuljetusnopeus (PF)	4,3 %
*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, pravastatiinin, rosuvastatiinin ja simvastatiinihapon OATP1B1-välitteistä kuljetusta maksasoluihin, mikä voi johtaa tavallista suurempiin plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen riskiin lihashaittavaikutuksille (kuten lihaskipu ja myopatia), erityisesti suurta statiiniannosta 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 Dyslipidemat 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 Dyslipidemat 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 Dyslipidemat Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

Käytettäessä fluvastatiinia suuremmalla annoksella kuin 40 mg/vrk voi myopatian riski kasvaa potilailla, joilla on perinnöllisesti normaalia hitaampi tai hidas OATP1B1-kuljetusnopeus.

Fluvastatiinin annosvalinnassa tulee huomioida myös CYP2C9-genotyyppi (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 potilaille ei ole tullut hättävaiikutuksia 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 -suosituksen mukaisesti.

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 pravastatiinin yhdistelmähoitoa esimerkiksi Dyslipidemia 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 rosuvastatiinin yhdistelmähoitoa esimerkiksi Dyslipidemia 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 statiin 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 statiin 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 statiin aloittamista tai yhdistelmähoitoa.*
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. 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.

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

Jos potilaalla on jo käytössä atorvastatiini, fluvastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini tai simvastatiini, kun hänellä todetaan perinnöllisesti normaalia hitaampi (DF) tai hidas (PF) OATP1B1-kuljetusnopeus, 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	Suosittelaa harkitsemaan atorvastatiinin annoksen pienentämistä, jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä atorvastatiininannoksella.* Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk.	Suosittelaa harkitsemaan atorvastatiinin annoksen pienentämistä, jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä atorvastatiininannoksella.* Suurin suositeltu annos on 40 mg/vrk.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
Fluvastatiini**	20-80 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
Pravastatiini	10-40 mg	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.
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 hidas OATP1B1-kuljetusnopeus		
Käytössä oleva statiinin 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	Suosittelaaan harkitsemaan atorvastatiinin annoksen pienentämistä, jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä atorvastatiininannoksella.* Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk.	Suosittelaaan 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	Suosittelaaan 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.
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	Suosittelaaan harkitsemaan rosuvastatiinin annoksen pienentämistä, jonkun muun statiinin käyttöä tai yhdistelmähoitoa pienemmällä rosuvastatiininannoksella.* Suurin suositeltu annos on 20 mg/vrk.	Suosittelaaan 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	Suosittelaaan jonkun muun statiinin käyttöä.	Suosittelaaan jonkun muun statiinin käyttöä.	Statiinihoitoa voidaan jatkaa.

*Yhdistelmähoito esimerkiksi Dyslipidemia Käypä hoito -suosituksen mukaisesti.

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

*** Erityistä 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.

Dyslipedemiat. 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.

Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117:278-288.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Crestorin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Zocorin valmisteyhteenveto.

Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A, Burrage D, Floyd CN, Adeyeye E, Tamargo J, Lewis BS, Kjeldsen KP, Niessner A, Wassmann S, Sulzgruber P, Borry P, Agewall S, Semb AG, Savarese G, Pirmohamed M, Caulfield MJ. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8:85-99.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), 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.

Wolthuis DFGJ, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, Risselada A, Rongen GAPJM, van Schaik RHN, Swen JJ, Touw DJ, van Westrhenen R, Deneer VHM, Houwink EJF. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between SLCO1B1 and statins and CYP2C9 and sulfonylureas. *Eur J Hum Genet.* 2024.

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-entsyymien aktiivisuus ja fenotyyppi (Taulukko 21).

Taulukko 21. TPMT-entsyymien 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 tuloskentässä 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-metaboloijille (IM) (Taulukko 22). Ei-malignien tautien hoidossa atsatiopriiniä, merkaptopuriinia ja tioguaniinia suositellaan välttämään hitailla TPMT-metaboloijilla (PM). Malignien tautien hoidossa atsatiopriinin, merkaptopuriinin ja tioguaniinin annosta suositellaan pienentämään merkittävästi hitailla TPMT-metaboloijilla (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	<p>Atsatiopriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 2-3 mg/kg/vrk.*</p> <p>Merkaptopuriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 75 mg/m²/vrk tai 1,5 mg/kg/vrk.*</p> <p>Tioguaaniini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-50 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 40-60 mg/m²/vrk.*</p>
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Hidas metabolia (PM)	<p>Atsatiopriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 90 % tavanomaisesta.**</p> <p>Merkaptopuriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta annokseen 10 mg/m²/vrk.**</p> <p>Tioguaaniini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 75 % tavanomaisesta.**</p>
	Normaali metabolia (NM)	<p>Atsatiopriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 2-3 mg/kg/vrk.*</p> <p>Merkaptopuriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-70 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 75 mg/m²/vrk tai 1,5 mg/kg/vrk.*</p> <p>Tioguaaniini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 20-50 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 40-60 mg/m²/vrk.*</p>
Normaalia hitaampi metabolia (IM)	Normaalia hitaampi metabolia (IM) tai todennäköisesti normaalia hitaampi metabolia	<p>Atsatiopriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 50-80 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 2-3 mg/kg/vrk.*</p> <p>Merkaptopuriini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 50-80 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 75 mg/m²/vrk tai 1,5 mg/kg/vrk.*</p> <p>Tioguaaniini: Aloitusannosta suositellaan pienentämään 50-80 % tavanomaisesta, jos aloitusannos on enemmän kuin 40-60 mg/m²/vrk.*</p>
	Hidas metabolia (PM)	<p>Atsatiopriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 90 % tavanomaisesta.**</p> <p>Merkaptopuriini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta annokseen 10 mg/m²/vrk.**</p> <p>Tioguaaniini: Käyttöä suositellaan välttämään ei-malignien tautien kuten autoimmuunisairauksien hoidossa. Malignien tautien hoidossa suositellaan pienentämään aloitusannosta 75 % tavanomaisesta.**</p>
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

Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117:278-288.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Imurelin valmisteyhteenveto.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Mercaptopurin Orionin valmisteyhteenveto.

Maillard M, Nishii R, Yang W, Hoshitsuki K, Chepyala D, Lee SHR, Nguyen JQ, Relling MV, Crews KR, Leggas M, Singh M, Suang JLY, Yeoh AEJ, Jeha S, Inaba H, Pui CH, Karol SE, Trehan A, Bhatia P, Antillon Klussmann FG, Bhojwani D, Haidar CE, Yang JJ. Additive effects of TPMT and NUDT15 on thiopurine toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia across multiethnic populations. *J Natl Cancer Inst.* 2024;116:702-710.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), www.PharmVar.org.

Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Ly RC, Moyer AM, Scott SA, van Schaik RHN, Whirl-Carrillo M, Weck KE. TPMT and NUDT15 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *J Mol Diagn.* 2022;24:1051-1063.

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-vitamiini epoksidireduktaasin alayksikköä 1 (*VKORC1*), joka on varfariinin vaikutuskohde. *VKORC1*-entsyymien aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti ja selittää noin 30 % yksilöiden välisestä varfariinin annostarpeen vaihtelusta. *VKORC1*-geenitestissä analysoidaan varfariinin annostarvetta vähentävä c.174-136C>T (rs9934438, NM_024006.6) nukleotidimuunnos. Muunnoksen heterosygoottisia kantajia (c.174-136C/T-genotyyppi) on 46 % suomalaisesta väestöstä ja homosygoottisia kantajia (c.174-136T/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-sivuston laskuria.

B -PGx-D-testin *VKORC1* c.174-136C>T muunnos on täysin kytkeytynyt www.warfarindosing.org-sivuston käyttämän *VKORC1* -1639G>A muunnoksen kanssa. Tällöin B -PGx-D-testin tulosta voidaan käyttää seuraavasti: c.174-136C/C-genotyyppi vastaa -1639G/G-genotyyppiä (warfarin insensitive), c.174-136C/T-genotyyppi vastaa -1639G/A-genotyyppiä ja c.174-136T/T-genotyyppi vastaa -1639A/A-genotyyppiä (warfarin sensitive). Lisätietoa: Varfariini.

Tutkimuksen tuloskentässä vastataan todettu genotyyppi (esimerkiksi CC). 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.

Litonius K, Kulla N, Falkenbach P, Kristiansson K, Tarkiainen EK, Ukkola-Vuoti L, Cajanus K, Korhonen M, Khan S, Sistonen J, Orpana A, Lindstedt M, Nyrönen T, Perola M, Turpeinen M, Kytö V, Tornio A, Niemi M. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther.* 2025;117:278-288.

Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A, Burrage D, Floyd CN, Adeyeye E, Tamargo J, Lewis BS, Kjeldsen KP, Niessner A, Wassmann S, Sulzgruber P, Borry P, Agewall S, Semb AG, Savarese G, Pirmohamed M, Caulfield MJ. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8:85-99.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), 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	Annossuositus
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.
Nortriptyliini	CYP2D6 UM	Käyttöä suositellaan välttämään. Mikäli käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan suurentamaan tavanomaista aloitusannosta.
	CYP2D6 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Annosta suositellaan pienentämään 25 % tavanomaisesta.
	CYP2D6 PM	Käyttöä suositellaan välttämään. Mikäli käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan annosta pienentämään 50 % tavanomaisesta.

Lääke	Perinnöllinen fenotyyppi	Annossuositus
Paroksetiini	CYP2D6 UM	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2D6-välitteisesti.
	CYP2D6 NM	Hoito 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	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 PM	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2D6- välitteisesti.
Vortioksetiini	CYP2D6 UM	Käyttöä suositellaan välttämään ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke, joka ei metaboloitu CYP2D6-välitteisesti. Mikäli käyttö on kliinisesti tarpeen, aloitetaan vortioksetiini tavanomaisella annoksella kliinistä vastetta ja haittavaikutuksia seuraten. Vortioksetiinin ylläpitoannoksen suurentaminen vähintään 50 % tavanomaisesta saattaa olla tarpeen vasteen saamiseksi.*
	CYP2D6 NM	Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella.
	CYP2D6 IM	Hoito 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 pitoisuusmäärittäystä.

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 annosta 50 %.
CYP2D6 IM	CYP2C19 UM ja RM	Käyttöä suositellaan välttämään.
	CYP2C19 NM	Suosittellaan pienentämään annosta 25 %.
	CYP2C19 IM	Suosittellaan pienentämään annosta 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 annosta 50 %.
	CYP2C19 IM	Käyttöä suositellaan välttämään. Jos käyttö on kliinisesti tarpeen, suositellaan pienentämään annosta 50 %.
	CYP2C19 PM	Käyttöä suositellaan välttämään.

*Amitriptyliiniä käytetään neuropaattisen kivun hoidossa pienemmillä annoksilla kuin mielialahäiriöiden hoidossa. Henkilöillä, joilla on erittäin nopea CYP2D6-metabolia (UM), suositellaan välttämään amitriptyliinin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Henkilöillä, joilla on normaali hitaampi (IM) tai hidaskäyttö CYP2D6-metabolia (PM), voidaan amitriptyliiniä käyttää tavanomaisella annoksella, mutta heitä tulisi seurata tarkoin lisääntyneen haittavaikutusriskin vuoksi. Henkilöillä, joilla on hidaskäyttö CYP2D6-metabolia (PM) ja hidaskäyttö CYP2C19-metabolia (PM) tai erittäin nopea CYP2C19-metabolia (UM), suositellaan käyttämään amitriptyliiniä varoen kliinistä vastetta ja haittavaikutuksia seuraten. Muutoin amitriptyliiniä voidaan käyttää tavanomaisella annoksella neuropaattisen kivun hoidossa.

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, 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, Janne Backman J ja Niemi M. Psykenlääkkeet 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).
Brekspipratsoli	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 keskushermostohaaittavaikutuksia, 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 pitoisuusmäärittäviä.

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. 2024;32:278-285.

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 suurempaan 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 suurempaan plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen lihashaittavaikutusriskiin, erityisesti suurta statiiniannosta käytettäessä. *SLCO1B1*-geeni koodaa orgaanisten anionien transportteripolypeptidi 1B1 (*OATP1B1*) -kuljetusproteiinia, joka kuljettaa statiineja maksasolujen sisään. *OATP1B1*-aktiivisuutta vähentävät perinnölliset muunnokset vähentävät atorvastatiinin, fluvastatiinin, pravastatiinin, rosuvastatiinin ja simvastatiinihapon *OATP1B1*-välitteistä kuljetusta maksasoluihin, mikä voi johtaa tavallista suurempaan plasmapitoisuuksiin ja lisääntyneeseen lihashaittavaikutusriskiin, erityisesti suurta statiiniannosta 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	Pravastatiini	Rosuvastatiini	Simvastatiini
OATP1B1 IF	80 mg	CYP2C9 NM: 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	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	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	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.

Dyslipedemiat. 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.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Crestorin valmisteyhteenvedo.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Zocorin valmisteyhteenvedo.

Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A, Burrage D, Floyd CN, Adeyeye E, Tamargo J, Lewis BS, Kjeldsen KP, Niessner A, Wassmann S, Sulzgruber P, Borry P, Agewall S, Semb AG, Savarese G, Pirmohamed M, Caulfield MJ. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8:85-99.

Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar), 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.

Wolthuis DFGJ, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, Risselada A, Rongen GAPJM, van Schaik RHN, Swen JJ, Touw DJ, van Westrhenen R, Deneer VHM, Houwink EJF. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between SLCO1B1 and statins and CYP2C9 and sulfonylureas. *Eur J Hum Genet.* 2024.

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 hyytymistekijäsynteeseissä.

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 hyytymistekijäsynteeseissä. *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 c.174-136C>T (NM_024006.6) 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-sivuston laskuria (Kuva 1) tai valmisteyhteenvedon keskimääräisiä ylläpitoannoksia (Taulukko 28). Laskuri voi aliarvioida varfariinin annostarpeen potilailla, joilla on vakava tromboosi ja/tai trombofili. 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* c.174-136C>T muunnos on täysin kytkeytynyt www.warfarindosing.org-sivuston käyttämän *VKORC1* -1639G>A muunnoksen kanssa. Tällöin paneelitutkimuksen genotyyppiä voidaan käyttää seuraavasti: *VKORC1* c.174-136C/C-genotyyppi vastaa -1639G/G-genotyyppiä (warfarin insensitive), c.174-136C/T-genotyyppi vastaa -1639G/A-genotyyppiä ja c.174-136T/T-genotyyppi vastaa -1639A/A-genotyyppiä (warfarin sensitive). www.warfarindosing.org-sivustolla käytetty *CYP4F2* V433M -aminohappomuutos vastaa B -PGx-D-tutkimuksen *CYP4F2**3-alleelia (c.1297G>A nukleotidimuunnos, NM_001082.5). 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 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: -Select- Ethnicity: -Select- Race: -Select- Weight: lbs or kgs Height: (feet and inches) or (cms) Smokes: -Select- Liver Disease: -Select- Indication: -Select- Baseline INR: Target INR: Randomize & Blind Amiodarone/Cordarone® Dose: mg/day Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: -Select- Any azole (eg. Fluconazole): -Select- Sulfamethoxazole/Septra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: -Select-

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 c.174-136C/C vastaa genotyyppiä GG (warfarin insensitive)
VKORC1 c.174-136C/T vastaa genotyyppiä AG
VKORC1 c.174-136T/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 *5/*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-sivuston laskurista, jonka avulla voidaan arvioida varfariinin yksilöllistä annostarvetta.

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

<i>VKORC1</i>	<i>CYP2C9</i>					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
c.174-136C/C	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg
c.174-136C/T	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0,5-2 mg	0,5-2 mg
c.174-136T/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.

Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A, Burrage D, Floyd CN, Adeyeye E, Tamargo J, Lewis BS, Kjeldsen KP, Niessner A, Wassmann S, Sulzgruber P, Borry P, Agewall S, Semb AG, Savarese G, Pirmohamed M, Caulfield MJ. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8:85-99.

Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Kalman LV, Ly RC, Moyer AM, Scott SA, Whirl-Carrillo M, Weck KE. Recommendations for Clinical Warfarin Genotyping Allele Selection: A Report of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2020;22:847-859.

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

www.warfarindosing.org.

HUS⁺

www.hus.fi
www.huslab.fi
puh. 09 4711



facebook.com/HUS.fi



www.instagram.com/hus_sairaala



youtube.com/HUSvideot

*Työryhmä:
Toim. Katriina Tarkiainen ja Mikko Niemi ©2025
HUS Diagnostiikkakeskus, Genetiikka ja kliininen farmakologia*

Taitto: PunaMusta Oy

3. painos 2025