

Tallinna Reaalkool

# **Farmakogenoomika rakendamise võimalused Eesti personaalmeditsiinis**

## **Uurimistöo**

Maria Keridon

11.c

Juhendaja:

PhD Lili Milani (TÜ)

Kooli kontaktisik:

Kersti Veskimets

Tallinn 2017

# Sisukord

Sissejuhatus.....	4
1. Kirjanduse ülevaade.....	6
1.1. Geneetiline variatsioon.....	6
1.1.2. Polümorfismid.....	7
1.2. Farmakoloogia.....	7
1.3. Farmakogenoomika.....	9
1.3.1. Tsütokroom-P450 süsteem.....	10
1.4. Genotüübi määramine.....	12
1.4.1. DNA mikrokiiptehnoloogia.....	12
1.4.2. Sekveneerimine.....	14
1.5. Kasutatavad andmebaasid.....	15
1.6. Ülevaade programmidest 5 USA haiglas.....	17
1.6.1. <i>St. Jude's Children's Research Hospital</i> .....	18
1.6.2. <i>Vanderbilt University Medical Center</i> .....	19
1.6.3. <i>Mayo Clinic</i> .....	20
1.6.4. <i>Florida University and Shands Hospital</i> .....	21
1.6.5. <i>Mount Sinai Medical Center</i> .....	22
2. 5 USA haigla programmide võrdlus ja analüüs.....	24
3. Ravimikasutuse statistika ja suuniste võrdlus.....	32
3.1. Metoodika.....	32
3.2. Eestis kasutatuimad ravimid.....	33
3.3. Tähtsate farmakogeenidega seotud ravimid.....	43
Kokkuvõte.....	47
Kasutatud materjalid.....	50
Lisa 1 Eestis kasutatuimad ravimid.....	55

Lisa 2 VIP-dega seotud ravimite kasutus.....	56
Resümee.....	71
Abstract.....	72
Kinnitusleht.....	73

## Sissejuhatus

Ravimi toime erinevatel indiviididel võib varieeruda mittetoimimisest ohtlike kõrvalmõjudeni. Kuigi ravimite metabolismi ja transpordiga seotud geenides esinevad variatsioonid võivad mõjutada oluliselt ravimi toimet organismis, ei ole hetkel arstidel vahendeid geneetilise info kasutamiseks igapäevasel ravimite määramisel. Farmakogeneetika moodustab personaalmeditsiini olulise osa, mis võimaldab arstidele informatsiooni andmist patsiendi genotüübi ja seega ka farmakoloogilise fenotüübi kohta. Selle rakendamine meditsiinisüsteemis võimaldaks igale patsiendile ohutuima ja efektiivseima ravimi ning doosi määramist.

Antud uurimistöö eesmärk on anda ülevaade farmakogenoomika rakendamise võimalustest ja vajalikkusest personaalmeditsiinis. Uuritakse, millised on eeldused farmakogenoomika programmi loomiseks ja kuidas Eestisse neid võimalusi luua.

Töö on jaotatud kolmeks peatükiks. Esimeses peatükis antakse kirjandusel põhinev ülevaade farmakogenoomikast ning selles valdkonnas kasutatavatest uurimismeetoditest. Peamiste allikatena on kasutatud prof. Ain Heinaru õpikut „Geneetika” ning Joel T. Dudley ja Konrad J. Karczewski raamatut „Exploring personal genomics.”

Teises osas antakse ülevaade juba rakenduses olevatest farmakogenoomika ja personaalmeditsiini programmidest viie USA tipphaigla näitel ning analüüsitakse nende programmide kitsaskohti ja sobivust Eestisse rakendamiseks. Selle tarbeks on kasutatud uurimust „Preemptive Clinical Pharmacogenetics Implementation: Current programs in five United States medical centers”.

Uurimistöö kolmandas osas analüüsitakse Eesti ravimimüügi statistika põhjal ravimikasutust Eestis ning Euroopa Raviameti, FDA ja CPIC andmebaaside abil tuuakse välja Eestis levinuimate ravimite farmakogenoomilised seosed. Selle analüüsi tulemusena on võimalik anda soovitusi, millised farmakogeneetilised testid oleksid kõige relevantsemad Eesti riikliku personaalmeditsiini projekti jaoks.

Uurimistöö autor soovib tänada oma juhendajat Lili Milanit, tänu kellele oli võimalus niivõrd huvipakkuval teemal uurimistööga tegeleda. Ilma tema juhiste ja nõuanneteta ei oleks töö valmimine olnud võimalik.

# 1. Kirjanduse ülevaade

## 1.1. Geneetiline variatsioon

Geneetilise variatsiooni aluseks on mutatsioonid. Eraldi vaadeldakse muutusi DNA järjestuses ning ulatuslikke muutusi inimese kromosoomistikus. (Heinaru 2012: 356) Nii geenide asetus kromosoomis kui geenikoopiate arv mõjutab geenide avaldumist organismis ning seetõttu tekib kromosoomsete ümberkorralduste tulemustega mutantne fenotüüp (Heinaru 2012: 127). Kromosoomistiku muutused võivad põhjustada nii ulatuslikke fenotüübilisi muutusi, et organismi funktsioneerimine on sügavalt häiritud. Mutatsioonid DNA järjestuses võivad, sõltuvalt mutatsioonitüübist, mõjutada kodeeritava valggu struktuuri erinevas ulatuses. Seega on farmakogenoomika seisukohalt olulised just DNA järjestuses olevad mutatsioonid ning seetõttu antud uurimuses ei käsitleta kromosoomseid muutusi.

DNA mutatsioonid võib jaotada kolme gruppi: nukleotiidide asendusmutatsioonid, raaminihkemutatsioonid ja DNA regulaatorpiirkondade mutatsioonid.

Nukleotiidide asendusmutatsioonid on muutused, mis leiavad aset ühe nukleotiidipaari asendumisel. Need jagunevad sünonüümseteks, missenss- ja nonsenssmutatsioonideks. Sünonüümset mutatsioonid on täielikult neutraalsed mutatsioonid, sest on toimunud nukleotiidiasendus, mis ei muuda kodeeritavat aminohapet. See on võimalik tänu geneetilise koodi degeneratsioonile ehk sellele, et ühte ja sama aminohapet kodeerivad mitu koodonit. Missenssmutatsiooni tagajärjel kodeerib koodon algsest erinevat aminohapet, need jagunevad konservatiivseteks ja mittekonservatiivseteks. Konservatiivse missenssmutatsiooni puhul on muutunud aminohape kõrvalahela omadustelt sarnane algsega ning seega on valggu funktsioon endine. Mittekonservatiivse missenssmutatsiooni puhul muutub ka valggu funktsioneerimine aminohapete erinevate omaduste tõttu. Nonsenssmutatsioonid tekitavad aga aminohapet kodeeriva järjestuse asemel stoppkoodoni, millest edasi polüpeptiidi ei sünteesita. (Heinaru 2012: 366)

Raaminihkemutatsiooni korral kaotab polüpeptiidahel oma algse struktuuri ja funktsiooni, sest uue aluspaari ahelasse lülitumise (insertsioon) või aluspaari kustumise (deletsioon) tagajärjel loetakse koodoneid ühe nukleotiidipaari võrra nihkes. Alates mutatsioonist muutub kogu aminohappeline järjestus. (Heinaru 2012: 366, 368)

Inimgenoomprojektiga määrati, et kogu inimese genoomist vaid ca 1,5% on otseselt valku kodeeriva funktsiooniga. Geenidevahelises DNAs leidub aga geenide ekspressiooni mõjutavaid elemente ning ka geene, mis määravad spetsifilisi RNA-molekule. (Heinaru 2012: 693,695) Juhul kui mutatsioon toimub geeni ekspressiooni reguleerivas piirkonnas, pole regulaatorvalk võimeline DNA-ahelaga seostuma ja geenide regulatsioon muutub (Heinaru 2012: 368)

### **1.1.2. Polümorfismid**

Polümorfismiks nimetatakse erinevate geneetiliste variantide esinemist populatsioonis juhul kui vähemalt kahe variandi sagedus ületab 1% (Heinaru 2012: 1051). Polümorfismid kinnistuvad evolutsiooni teel, kui varem tekkinud mutatsioon jääb püsima ja levib populatsioonis (Dudley, Karczewski 2013: 17). Kõige sagedasemateks polümorfismideks inimgenoomis on ühenukleotiidsed polümorfismid (SNP- Single Nucleotide Polymorphism) ehk kahe geenivariandi erinevused vaid ühe aluspaari poolest (Dudley, Karczewski: 16). SNP-de esinemise keskmine sagedus kahe indiviidi vahel on üks 200-300 aluspaari kohta (Heinaru 2012: 706). Siiani on SNP-d olnud farmakogenoomika alal peamiseks uuritavateks mutatsioonideks kasutusel oleva tehnoloogia—DNA-mikrokiiptehnoloogia—tõttu (Dudley, Karczewski 2013: 16).

## **1.2. Farmakoloogia**

Farmakodünaamika on termin kirjeldamaks ravimi mõju kehale. Farmakodünaamikaga seotud geenid kodeerivad valke, mis on ravimi sihtmärgiks. (Golan *et al.* 2008: 19) Ravimi molekul

seondub ühe või mitme sihtvalguga ja vastavalt oma tüübile, kas aktiveerib või inhibeerib antud valguga normaalset bioloogilist funktsiooni. Selle protsessi läbi avaldub ravimi füsioloogiline toime. (Dudley, Karczewski 2013: 140)

Farmakokineetika hõlmab ravimi absorbeerimise, metaboliseerimise, jaotamise ja elimineerimise protsesse. Antud etappide ingliskeelsetest nimetustest tuleneb akronüüm ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination). Farmakokineetika gene nimetatakse seega ka ADME-geenideks. Olenevalt manustamise viisist toimub absorptsioon seedetrakti alguses või kopsudes. Üle keha levitatakse ravimit peamiselt veresoonekonna kaudu. Seejärel toimub ravimi metabolism, mille käigus toimeaine võib ensümaatiliste protsesside käigus muutuda vastavalt tüübile kas farmakoloogiliselt aktiivseks või inertseks. Metaboliseerumise tulemusena tekkivate jääkainete elimineerimine toimub peamiselt neerudes. (Dudley, Karczewski 2013: 141)

Ravimite metaboliseerimisel muutuvad ravimi keemilised omadused. Üldjuhul muudetakse neid hüdrofiilsemaks, et lihtsustada ravimi väljutamist kehast. On ka klass ravimeid, mida kutsutakse eelravimiteks, mille manustamine toimub inaktiivses vormis ning need modifitseeritakse kehas aktiivseks, terapeutilist toimet omavaks vormiks. (Golan *et al.* 2008: 39,40) Võime ravimeid metaboliseerida on mitmetel organitel, kuid maks on kvalitatiivselt kõige olulisem, sisaldades suurimal arvu erinevaid metaboliseerivaid ensüüme. Maksas ravimitega toimuvaid keemilisi muudatusi nimetatakse biotransformatsiooniks. Toimuvad reaktsioonid jaotuvad kahte klassi: I faas (oksüdeerimine/redukseerimine) ja II faas (konjugeerimine).

Kõige ulatuslikumaks ensüümigrupiks I faasi reaktsioonides on tsütokroom P450 süsteem, mis vahendab oksüdeerimisreaktsioone. Selles geeniperekonnas on identifitseeritud 57 geeni ja 58 pseudogeeni, mis on jaotatud 18 perekonda ja 43 alam perekonda (Li, Bluth 2011: 12). Need ensüümid on seotud 75% protsendi tänapäeval kasutatavate ravimite metabolismiga (Golan *et al.* 2008: 51). CYP-perekonna ensüümidel esineb laialdaselt kliinilise tähtsusega polümorfisme, mistõttu on need farmakogenoomika seisukohast ühed uurituimad.

Ravimite biotransformatsioon patsiendi organismis on mõjutatud mitmetest faktoritest. Antud uurimuses käsitletakse neist farmakogenoomikat. Lisaks sellele mõjutavad ravimite metaboliseerimist ja seega toimet ka vanus, sugu, haigused, dieet ja keskkond (Golan *et al.* 2008: 59,60).



### 1.3. Farmakogenoomika

Farmakogenoomika on teadus, mis uurib seoseid ravimite efekti ja geneetilise variatsiooni vahel (Dudley, Karczewski 2013: 137). Farmakogenoomika rakendamine praktilisse meditsiini annab lootust muuta ravi tõhusamaks ja vähendada ravimite toksilist mõju patsiendile geneetilise informatsiooni alusel (Golan *et al.* 2008: 916).

Geneetiline variatsioon mõjutab farmakoteraapiat kolmest aspektist: farmakokineetiline variatsioon, farmakodünaamiline variatsioon ja idiosünkraatilised efektid (Golan *et al.* 2008: 910). Farmakoloogiliste protsessidega seotud genee nimetatakse kokkuvõtvalt farmakogeenideks. Farmakodünaamiline ja farmakokineetiline variatsioon hõlmab muutusi alapeatükis 1.2. kirjeldatud valkude töös. Idiosünkraatilised efektid ei tulene ravimi metabolismiga seotud valkudest või ravimi sihtmärgist, vaid patsiendi muudest füsioloogilistest isikupäradest (Golan *et al.* 2008: 915). Need efektid on tunduvalt suurema varieeruvusega ja ettearvatumad, mistõttu seoseid genotüübi ja fenotüübi vahel on keeruline leida. Farmakodünaamilist ja farmakokineetilist variatsiooni on siiski juba olulisel määral uuritud. Seega saab määrata ravimiga vastastiktoimes olevad ensüümid.

Ensüümid on oma funktsioonilt äärmiselt spetsiifilised- üks ensüüm katalüüsib üldiselt üht kindlat keemilist reaktsiooni või väikest hulka tihedalt seotud reaktsioone. (Berg *et al.* 2002: 303) Reaktsiooni toimumiseks seotakse ühend ensüümi aktiivtsentrisse. Aktiivtsentriks on valgu tertsiaarstruktuuris olev vagu, millesse ühend seotakse mitmete nõrkade sidemete abil, milleks on nii elektrostaatilisid jõud, vesiniksidemed, Van der Walsi jõud ning hüdrofiilsuse ja-foobsuse alusel tekkivad interaktsioonid. Seega on ensüümi ja ühendi seostumise eelduseks komplementaarsus nii molekulide kuju kui keemiliste omaduste osas. (*Ibid.*: 314) Muutused valgu aminohappelises järjestuses ehk primaarstruktuuris mõjutavad otseselt valgu kõrgemat järku struktuuride moodustumist (Zilmer *et al.* 2015: 28). Juhul kui DNAs on tekkinud missenssmutatsioon, võib reaktsiooni katalüüs olla häiritud või üldse mitte toimuda muutuste tõttu valgu struktuuris. See sõltub algse ja asendunud aminohappe keemiliste omaduste sarnasusest. Seega kutsuvad muutused ravimitega seostuvate ensüümide struktuuris esile kõrvalekalde normaalsest ravimite toimest.

Kuna mutantne valk võib erineda refereeringuks võetud n-õ algsest valgust erineval määral, sõltuvalt mutatsioonitüübist, siis on mutantsete alleelidega invidiidid võimelised metaboliseerima ravimeid väga erineval määral. Konservatiivse missenssmutatsiooni puhul võivad valgu omadused ja võime funktsioneerida jääda piisavalt sarnaseks algsega, et metabolismirada ei ole häiritud. Samas aga mittekonservatiivsete missenssmutatsioonide puhul muutub aminohappejääkidevaheline vastastiktoime mutatsioonipunktis ja funktsioneerimise määr erineb märgatavalt. Nonsenss- ja raaminihkemutatsioonid tekitavad valgus aga väga drastilisi muutusi, mistõttu selliseid mutatsioone sisaldavaid allelele nimetatakse ka funktsiooni kaotanud alleelideks (*loss of function—LoF*). Indiviid kaotab võime teatud ühendeid metaboliseerida. Samas võib ka tekkida mutatsioon, mille puhul valgu toimimine tõuseb (*gain of function*). (McClellan 1999 s.v. Types of Mutations) Sellisel juhul tõuseb indiviidi võime teatud ühendeid metaboliseerida.

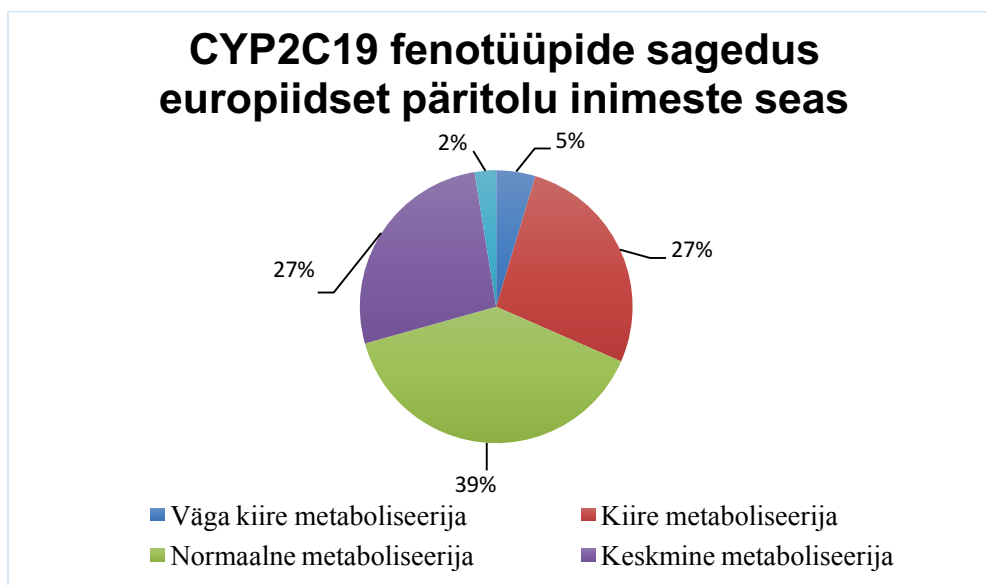
Patsiendid saab ensüümide toimimise põhjal jaotada peamiselt nelja fenotüübilisse klassi: aeglased metaboliseerijad (*poor metabolisers—PM*), keskmised metaboliseerijad (*intermediate metabolisers—IM*), ekstensiivsed või normaalsed metaboliseerijad (*extensive metabolisers—EM*) ja kiired metaboliseerijad (*rapid metabolisers—RM*). Sõltuvalt ravimist ja esinevatest geenivariantidest, võivad eraldi olla jaotatud ka ülikiired metaboliseerijad (*ultrarapid metabolisers—UM*). Aeglastel metaboliseerijatel on ravimi kontsentratsioon organismis suurem, sest ravimit ei konverteerita nii suurel määral inaktiivseks, kui on tavaline, ja seega on nendel patsientidel vaja väiksemat annust ravimi toime saavutamiseks. Samuti suureneb tõenäosus kõrvaltoimete tekkimiseks. Kiired metaboliseerijad vajavad aga suuremat annust terapeutilise efektiga ravimi kontsentratsiooni saavutamiseks. Eelravimite puhul on vajadused vastupidised. Aeglased metaboliseerijad vajavad suuremat annust, samal ajal kui kiiretel metaboliseerijatel võib standarddoosi puhul tekkida toksilisel tasemel aktiivset ühendit. (Li, Bluth 2011: 12)

### **1.3.1. Tsütokroom-P450 süsteem**

Ravimite ja ka paljude muude kehavõõraste ainete metabolismis on olulisel kohal tsütokroom-P450 süsteem (*CYP450*). See on raku membraaniga seotud tsütokroomide perekond, mille ehitusse kuulub täiendruhmana heem. (Tymoczko *et al.* 2013: 479) Heem koosneb orgaanilisest osast, mille keskel on nelja lämmastikuga seotud raua-aatom. Peale selle on raud(II)ioonil võimalik moodustada kaks koordinatiivset sidet. Need sidemed paiknevad

erinevatel pooltel heemi tasapinnast ja selle kaudu saab toimuda molekulidega seostumine. (Tymoczko *et al.* 2013: 117) Näide samast mehhanismist on hapniku sidumine hemoglobiini molekulis.

Tsütokroom-P450-d on redoksensüümid, mida toodetakse peamiselt maksas. Hinnatakse, et need ensüümid osalevad 70-75% ravimite metabolismis. (Dudley, Karczewski 2013: 141) Sel põhjusel on selle perekonna ensüümid ühed uurituimad farmakogenoomikas. Näiteks on teada keskmine fenotüüpide sagedus erinevast rassist populatsioonide hulgast nii mõnegi olulisema *CYP*-perekonna geeni puhul.



**Joonis 1: *CYP2C19* fenotüüpide sagedus europiidset päritolu inimeste seas.**

Allikas: Gene-specific Information Tables for *CYP2C19*

Joonisel 1 on näha, et suurima osakaalu moodustavad normaalsed metaboliseerijad (39%), kelle organism toodab täielikult funktsioneerivat substraati ja seega ravim toimib ning ei põhjusta kõrvalmõjusid. 27% populatsioonist on nii keskmisi kui ka kiireid metaboliseerijaid, kelle puhul on toimunud kõrvalekalle normaalsest. Riskigrupi moodustavad aga aeglased ja ülikiired metaboliseerijad, keda on europiidset päritolu inimeste seas keskmiselt vastavalt 2% ja 5%. Üks toimeainetest, mille metabolismis geeni *CYP2C19* poolt kodeeritud valk osaleb, on klopidogreel. See on tromboosivastane aine, mis mõjub trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorina. CPIC suuniste kohaselt on standarddoos klopidogreeli muude vastunäidustuste puudumisel sobiv välja kirjutada väga kiire, kiire ja normaalse metaboliseerija puhul. Keskmise ja aeglase metaboliseerija puhul soovitatakse kasutada alternatiivse toimeainega ravimit,

näiteks toimeainet prasugreel, mida Eestis ei kasutata, või tikagreloori. (CPIC Guidelines for...2013)

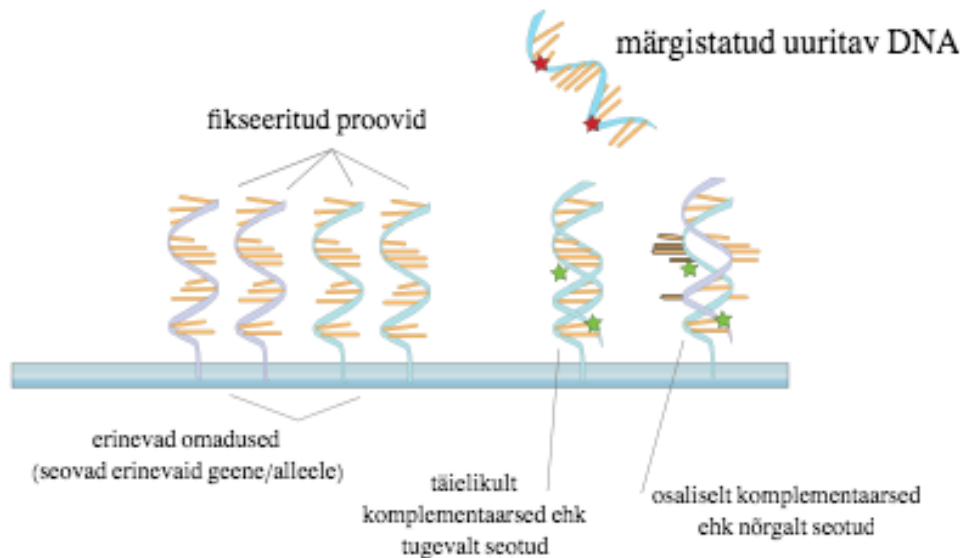
See on näide riskifaktoriga fenotüübi laialdasest levikust populatsioonis ja näitab farmakogenoomika rakendamise vajalikkust.

## **1.4. Genotüübi määramine**

Inimese geneetilise variatsiooni määramiseks on erinevaid meetodeid, mille olulisimateks erinevusteks uuringute seisukohalt on ulatus, täpsus ja hind. Ulatus ja täpsuse tõusuga kasvab info usaldusväärsus rakendamisel. Samas on täpsema meetodi näol tegemist ka kallimaga, mille puhul muutub keerulisemaks nii analüüs kui ka rahastuse leidmine laialdaseks testimiseks. Järgnevalt antakse ülevaade peamistest meetoditest.

### **1.4.1. DNA mikrokiiptehnoloogia**

Üks meetod DNA varieeruvuse määramiseks on DNA mikrokiiptehnoloogia. Antud meetodi puhul kantakse erinevad üliväikesed teadaoleva järjestusega DNA-proovid silaanitud ehk silikoonitud klaasidele väikeste ruudukestena. Seejärel hübriiditakse klaasplaat uuritava DNA-ga, mis on eelnevalt fluoressentsvärviga märgistatud. Testitav DNA hübriidub sünteesitud DNA-proovidega ühenukleotiidsel täpsusega. (Heinaru 2012: 691) Iga uuritava DNA piirkonna jaoks on mitu proovi—erinevad alleelid. Mõõtes seejärel helenduvust igal prooviruudukesel, on võimalik määrata, kas antud alleel on uuritavas DNAs. (vt joonis 2) Mikrokiiptehnoloogia on leidnud laialdast kasutust SNP-de uurimisel (Bumgarner 2013: 6).



**Joonis 2: Uuritava DNA hübridiseerimine mikrokiibil olevate proovidega.**

Allikas: Hybridization of target... 2009

DNA mikrokiiptehnoloogiaga saab ka määrata kogu genotüüpi. See on võimalik tänu haplotüübiplokkidele. Need on kromosoomi osad, mis päranduvad vanemalt järglasele suhteliselt muutumatutena. Seda seetõttu, et DNA rekombinatsioonimehhanismi eripärade tõttu ei toimu rekombinatsioon kogu kromosoomi ulatuses ühtlase sagedusega, vaid on tekkinud nõ „rekombinatsiooni kuumad punktid“— alad, kus crossing-over toimub sagedamini. Suhteliselt väikese rekombinatiivsuse sageduse tõttu haplotüübiplokkides, on vaja inimesel haplotüübiploki variandi kindlakstegemiseks määrata vaid üks iseloomulik SNP – märgistatud SNP (ing.k *tag-SNP*) antud plokis. Neid määrates saab kaardistada inimese haplotüübid. Kogu kromosoomistiku haplotüüpide määramisel peaksime seega saama inimese genotüübi. (Heinaru 2012: 707,708 ) Sellel meetodil genotüübi määramine on võrreldes sekveneerimisega ebatäpsem. Seda seetõttu, et kokkuvõttes ei ole mitte ühegi geeni ahelduvus täielik. Samuti erinevad haplotüübid populatsiooniti, kui populatsioonid on läbinud evolutsioonilise pudelikaela. (Dudley, Karczewski 2013: 22) Kuna DNA võimaldab testida vaid nende järjestuste olemasolu, mida on mikrokiibile proovidenä kantud, ei ole sel meetodil võimalik määrata haruldasi, patsiendile unikaalseid geenivariante (Bumgarner 2013: 7).

DNA mikrokiiptehnoloogia eeliseks sekveneerimise ees võib lugeda asjaolu, et võimaldab valikulisemat testimist kui sekveneerimine. Testimiseks saab valida farmakogenoomika

seisukohast olulised geenid. Seega annab see võimaluse viia läbi teste, mis annavad lihtsad vastused konkreetsete farmakogeenide ja seega ka ravimite kohta.

## 1.4.2. Sekvenerimine

Teine võimalus vajaliku geneetilise variatsiooni määramiseks on DNA sekvenerimine. Erinevad sekvenerimisplatvormid kasutavad mitmesuguseid tehnoloogiaid, mille täpsem toimimine ei ole antud uurimistöös seisukohalt oluline. Sekvenerimise puhul määratakse DNA täpne nukleotiidjärjestus. Seejärel toimub võrdlemine referentsgenoomiga ja alleelivariantide määramine. Igal tehnoloogial on veamäär, mistõttu info täpsuse tagamiseks sekveneritakse DNA fragmente korduvalt. Täpsust määratakse kattuvusega. Näiteks tähendab 30X kattuvus, et keskmiselt sekveneriti iga aluspaari 30 korda. (Dudley, Karzcewski 2013: 43)

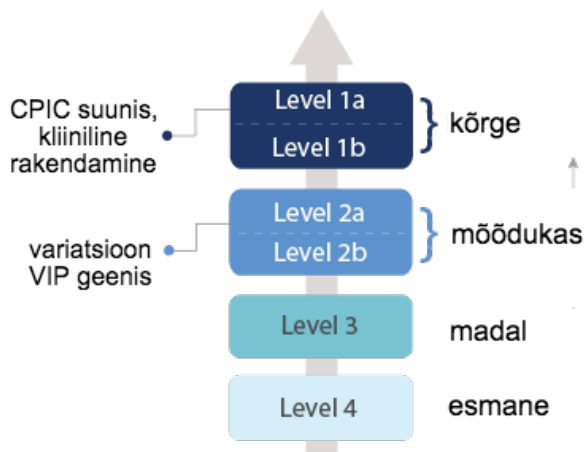
Täpse nukleotiidjärjestuse määramine annab eelise DNA mikrokiiptehnoloogia ees, sest võimaldab ka haruldaste ja seni tuvastamata variantide leidmist uuritavast DNA-st. Sekvenerimise tulemused ei sõltu eelnevatest teadmistest ja oletustest uuritavas DNA-s olevate järjestuste kohta. Seega võib sekvenerimist lugeda vähem kallutatuks testimismeetodiks kui mikrokiiptehnoloogiat. (Bumgarner 2013: 8)

Sekvenerimise puuduseks on peamiselt analüüsi maht ja hind. Kogu genoomi sekvenerimine 30X kattuvusega nõuab ligikaudu poolt miljonit lugemist (Dudley, Karzcewski 2013: 43). Selle hinnaks tuleb ligikaudu 1500 EUR. Kuigi uute tehnoloogiate arenguga, on genoomi sekvenerimise hinnad langemas, on DNA mikrokiiptehnoloogia abil genotüübi määramine hetkel odavam. Üks võimalus hinna vähendamiseks on eksoomi sekvenerimine – nukleotiidjärjestus määratakse vaid valke kodeerivatel lõikudel. Eksoom moodustab kogu genoomist ligikaudu 2%, ja see tähendab, et vaja on 50 miljonit lugemist. Koos eksoomi eraldamisega genoomist on eksoomi sekvenerimise hind 900 EUR, mis vähendab kulutusi, kuid ei ole siiski lähedane mikrokiiptehnoloogiale (100 EUR) (The Cost of...: 2016).

## 1.5. Kasutatavad andmebaasid

### *The Pharmacogenomics Knowledge Base*

*The Pharmacogenomics Knowledge Base* (edaspidi PharmGKB) on alates 2000. aastast tegutsenud andmebaas, mis koondab, kontrollib ja jagab informatsiooni geneetiliste variatsioonide mõjust ravimite toimele. Farmakogenoomiliste uuringute tulemuste üle vaatamise käigus toimub varasemalt tõestatud geen-ravim seoste hindamine ja ühtsesse andmebaasi kandmine. PharmGKB andmebaas sisaldab kliiniliselt annoteeritud geenivariantide seosteid toimeainetega, mida autor kasutas uurimistöo kolmandas peatükis. (Overview of the...) Igale annotatsioonile on määratud n-ö tõestatuse tase ehk *level of evidence*. Kliinilise annotatsiooni tase määratakse andmebaasi kuraatorite poolt kindlate tingimuste alusel: uuringugrupi suurus, statistiline olulisus, geenitestide olemasolu ja rakendamine erinevates kliinikutes. Annotatsiooni tase võib aja jooksul muutuda ka kõrgemaks, näiteks rohkemate uurimuste teostamisel või kui antud geen-ravim seose testimist rakendatakse mõnes raviasutuses. Samas võib annotatsioonitase muutuda ka madalamaks, kui uute uurimuste käigus jõutakse vastuolulistele tulemustele. Tasemed on vastavalt kõrgemast madalamaks 1A, 1B, 2A, 2B, 3, 4. Joonis 3 illustreerib tasemeteks jaotumist. 1A tasemel kliiniliste annotatsioonide korral on tunnustatud CPIC'i organisatsiooni või mõne muu meditsiiniorganisatsiooni poolt koostatud geen-ravim seostele juba kliinilised juhised arstidele või on lisaks seoseid mõnes suures raviasutuses juba geenitestidena rakendatud. 1B taseme annotatsioonide korral viitab tugevale seosele genotüübi ja soovimatu reaktsiooni vahel asjakohaste ja suure statistilise olulisusega uurimuste arv. 2A grupp sisaldab geneetiliste variatsioonide ja ravimite korduvkatsetatud seoseid, mille korral esineb variatsioon geenis, mis on PharmGKB poolt defineeritud kui väga oluline farmakogeen (*Very Important Pharmacogene*, edaspidi VIP). 2B tasemele kvalifitseeruvate kliiniliste annotatsioonide puhul on geenivariandi ja ravimi seotuse kohta mõõdukalt tõestusmaterjali. Peab küll olema sooritatud korduskatseid, kuid erinevalt 1A ja 1B tasemest ei pea kõik kordused olema suure statistilise olulisusega. 3. taseme annotatsioonide puhul ei ole korduskatseid sooritatud, kuid algne uurimus on suure statistilise olulisusega või on ravim-geeni seose osas teostatud küll mitu uurimust, kuid üheselt mõistetavaid selgeid tulemusi. (Clinical Annotation Levels...)



### Joonis 3: PharmGKB kliiniliste annotatsioonide tõestatuse tasemed

Allikas: Clinical Annotation Levels... (kohandatud)

Samuti on PharmGKB välja andnud nimekirja väga tähtsatest farmakogeenidest VIP-dest, mille puhul on olemas kokkuvõtlik ülevaade geeni olulisusest ravimite metabolismis. Sellesse nimekirja on valitud geenid, mis on kas seotud väga mitmete erinevate ravimite metabolismiga või on tuvastatud polümorfisme, mis põhjustavad indiviididel äärmuslikke reaktsioone toimeainetele. Nimekirja kuulub hetkel 64 geeni. (VIPs: Very Important...)

PharmGKB koondab ka juhiseid ravimi farmakogeenoomilise ohu kohta. Juhised sisaldavad soovitusi ravimi väljakirjutamiseks teatud geeni erinevatest variatsioonidest tingitud fenotüüpide korral. Peamised organisatsioonid, millega koostöös need juhised on avaldatud on *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (vt 1.5.2.), *Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy - Pharmacogenetics Working Group* (edaspidi DPWG), *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety* (edaspidi CPNDS). Muud professionaalsed organisatsioonid on ühendatud märgistuse PRO alla ja lähemalt saab leida informatsiooni juhiste päritolu kohta vastavat linki avades. Juhise ulatus ja esitusviis sõltub geeni ja ravimi seoste uurimuse tasemest ning organisatsioonist, kelle poolt juhised on välja antud. Igal juhul on esitatud fenotüübid, mille korral on reaktsioon erinev normaalsest ravimivastusest ning soovitused selle ära hoidmiseks kas doosi korrigeerimise või toimeaine vahetamise abil. (Dosing Guidelines)

PharmGKB on koostanud ka teatud hulga ravimite metabolismiraja diagrammid, mis näitavad konkreetse toimeaine interaktsioone erinevate farmakogeenide poolt kodeeritavate valkudega nii farmakodünaamika kui ka -kineetika seisukohast. (Pathways)



## ***Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium***

*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (edaspidi CPIC) on organisatsioon, mis on loodud PharmGKB ja *Pharmacogenomics Research Network*'i (edaspidi PGRN) koostöös. Kui PGRN on teaduse ja koostöö edendajaks, siis CPIC eesmärk on aidata farmakogenoomikat kliiniliselt rakendada. CPIC töötab välja juhiseid, mille abil on raviarstidel võimalik tõlgendada geenitestide tulemusi ja teha nende põhjal kiireid otsuseid ravimi väljakirjutamisel. (CPIC kodulehekülg)

## **Eesti Raviamet**

Uurimuse kolmandas peatükis analüüsitakse Eestis tarbitavaid ravimeid ja nendega seostatud geenivariante. Andmed pärinevad Raviameti poolt 2015. aastal välja antud Eesti ravimikasutuse statistikast. Samuti kasutatakse ravimite toime kohta informatsiooni saamiseks ravimiregistrit.

Raviameti statistikas on kasutatud WHO peakontori poolt standardmetodoloogiaks määratud anatoomilis-keemilis klassifikatsioonisüsteemi (ATC) ja ravimikasutuse mõõtmiseks defineeritud päevadoosi (DPD). Defineeritud päevadoos on kokkuleppeline suurus, mis vastavalt ravimi peamisele kasutamiskiirusele tähistab ööpäevast annust täiskasvanul. Ravimikasutuse mõõtmisel leitakse DPD 1000 elaniku kohta, mille väärtus kokkuvõttes näitab, mitu inimest tuhandest iga päev ravimit tarvivad. (20 aastat ravimikasutuse...2015: 23)

## **1.6. Ülevaade programmidest 5 USA haiglas**

Antud uurimuses võrreldakse 5 USA haiglas käimasolevaid farmakogenoomika programme, et teha nende kirjelduste põhjal üldistusi farmakogenoomika rakendamise kavast, raskustest ja vajalikest ettevalmistustest. Näidetena kasutati *St. Jude's Children's Research Hospital*'i (edaspidi St. Jude), *University of Florida and Shands Hospital*'i (edaspidi Florida), *Vanderbilt University Medical Center*'i (edaspidi Vanderbilt), *Mount Sinai Medical Center*'i (edaspidi Mount Sinai) ja *Mayo Clinic*'i (edaspidi Mayo) programme. Valik oli selline, sest antud raviasutuste programmide kirjeldused on koondatud uurimusse „*Pre-emptive Clinical Pharmacogenetics Implementation: Current Programs in Five US Medical Centers*”.

Järgnevalt esitatakse antud uurimusel põhinevad programmide lühikirjeldused, mida töö teises peatükis analüüsitakse. Lisaks on vajaliku info puudumisel kasutatud ka raviasutuste poolt avaldatud lisainformatsiooni.

### **1.6.1. St. Jude's Children's Research Hospital**

Haigla on oma ravis kasutanud geeniteste alates 2005. aastast. On hinnatud, et iga farmakogeneetiline konsultatsioon võtab raviarstil aega 20 minutist 2 tunnini, sõltudes tulemuste keerukusest. Keskmise tulemuste saamise aeg testi soovi esitamisest kuni tulemuste saamiseni on 11 päeva (varieerub 4-25 päeva). Pikka ooteaega võib seostada testimisega väljaspool haiglat. See tähendab, et tulemused ei pruugi olla kättesaadavad piisavalt kiiresti, et oleks võimalik nendega arvestamine ravi algusest peale. Seetõttu järeldati, et ennetav testimine võiks olla märgtavalt efektiivsem (Crews *et al.* 2011: 149).

2014. aasta jaanuari seisuga oli elektroonilisse ravikaarti (edaspidi EHR- *electronic health record*) kasutusele võetud 4 geeni ja 12 ravimit. *CYP2D6* testimist kasutatakse kodeiini, tramadooli, oksükodooni, amitriptüliini, ondansetrooni, fluoksetiini ja paroksetiini väljakirjutamisel. *SLCO1B1*-simvastatiin ning *CYP2C19*-klopidogreel paare loeti samuti rakendatavateks. Veel kasutati *TPMT* testimist tiopuriinide puhul, konkreetselt merkaptopuriini, tioguaniini ja asatiopriini korral. (Hoffman *et al.* 2015: 65)

Loodud oli 56 aktiivset kliinilise otsusetoe (edaspidi CDS-*clinical decision support*) teadet. 1016 patsiendil, kelle farmakogenoomiliste testide tulemused on saadaval, on 2776 genotüüpi sisestatud EHR'i. Rakendatavate ravim-geeni paaride juures leiti 792 patsiendil (78%) vähemalt üks fenotüüp, mille puhul tuleks ravi muuta. (Dunnenberger *et al.* 2015: 97)

Ennetava testimise programmi eesmärk on rakendada seda kõigile CPIC ravim-geeni paaridele. Hetkel rakendatakse testimist uurimuse käigus, kuid eesmärk on muuta selline lähenemine meditsiinis standardiks. (Dunnenberger *et al.* 2015: 97)

## 1.6.2. *Vanderbilt University Medical Center*

Vanderbilti ülikooli meditsiinikeskus alustas ennetavat farmakogenoomilist testimist ja testide vastuste rakendamist 2010. aasta septembris. Projekti eesmärk on arendada vajalik infrastruktuur genoomiliste testitulemuste sidumiseks ravikaartidesse ja informatsiooni kätte saadavaks tegemiseks arstidele. (Dunnenberger *et al.* 2015: 97)

Algseks sihtgrupiks oli kardiovaskulaarse stenti paigaldamise järgselt anti-trombotsüüditeraapiat saavad patsiendid. Meditsiiniteenuste pakkujad saavad uuringuteks registreerida iga patsienti, kuid uuringutesse kaasamise fookus on patsientidel eesseisva pärgarteri operatsiooniga või kõrget riski farmakogenoomiliste seostega ravimitega kokku puuteks omavatel patsientidel. (Dunnenberger *et al.* 2015: 98)

Kasutati *VeraCode ADME Core Panel* paneeli, mis võimaldab 184 variandi tuvastamist 34 geenis. Genotüpiseerimise tulemusti hoitakse EHR'ist eraldi ning sisestatakse sinna juhul kui riskantse fenotüübi ja geeni seose tõestusmaterjalil leitakse olevat piisav alus. Geeni EHR'i lisamise eest vastutab alakomisjon, mis teeb valikud kirjanduse põhjal. Ülevaade esitletakse seejärel *Pharmacy&Therapeutics-P&T* komisjonile, mis teeb lõpliku otsuse. (Dunnenberger *et al.* 2015: 98) Ravim-geeni paaride valimisel lähtutakse järgnevatest asjaoludest: tõestatud seos ravim-geeni interaktsioonide ja patsientide tulemuste vahel, FDA soovitude olemasolu, riskialleelide sagedus, ära hoitavate kõrvaltoimete poolest säästetav kulu, potentsiaalne keerukus otsusetoe loomisel (Pulley *et al.* 2012: 95)

Genotüübiline informatsioon on vaadatav spetsiifilises EHR'i geneetilise info sektsioonis. Genotüüpi esitatakse standardse \*alleelide (*star alleles*) nomenklatuuriga, millega kaasneb fenotüübi tõlgendus. Rakendatavate geenide jaoks loodi otsusetoe programm, mis seoti statsionaarsete ja ambulatoorsete patsientide ravimitellimuste rakendustega EHR'is. (Dunnenberger *et al.* 2015: 98)

Näiteks otsustustugi *CYP2C16* jaoks seostati klopidogreeliga ja soovitas prasugeli alternatiivina patsientidele, kellel on riskantne fenotüüp. 2013. aasta novembriks oli antud programmi raames genotüpiseeritud 10 000 patsienti. (Dunnenberger *et al.* 2015: 98)

CDS on rakendunud mitmetele ravim-geeni paaridele nagu *CYP2C19*-klopidogreel, *SLCO1B1*-simvastatiin, *CYP2C9* and *VKORC1*-varfariin, *CYP3A5*-takroliimus ja *TPMT*-tiopuriinid.

Antud ravim-geenide paaride puhul leiti 91% patsiendil vähemalt üks riskiga genotüüp. (Dunnenberger *et al.* 2015: 98)

Sellisel viisil ennetavat geneetilist testimist kasutades hoiti raporti järgi ära 5000 geneetilise testi teostamine, mis oleks sooritatud reageerival üksikute geenide testimisel ehk testimisel kui patsiendile ollakse välja kirjutamas farmakogenoomiliste suunistega ravimit (Dunnenberger *et al.* 2015:98).

### 1.6.3. Mayo Clinic

Mayo kliinik lõi farmakogenoomika protokollid „*Right Drug, Right Dose, Right Time-Using Genomic Data to Individualize Treatment*” (*RIGHT protocol*) 2011. aastal. (Dunnenberger *et al.* 2015: 99)

Kolm peamist eesmärki olid:

- määratleda patsiendid, kes saaksid kasu farmakogeneetilise informatsiooni põhjal ravisse sekkumisest
- kasutada uue põlvkonna sekveneerimist, PGRNseq'i ja *CYP2D6* testimist, et saada informatsiooni 85 farmakogeeni kohta
- arendada CDS kõrge riskiga farmakogeneetiliste testide tulemuseks. (Dunnenberger *et al.* 2015: 99)

Patsientide valikul lähtuti kroonilistest haigustest ja demograafilise info põhjal loodud ennustamismudelid, mille abil mõõdeti patsiendile kõrge farmakogeneetilise riskiga ravimi väljakirjutamise tõenäosust. Kuna uue põlvkonna sekveneerimistehnoloogiaga (*New Generation Sequencing-NGS*) olid tehnilised raskused *CYP2D6* sekveneerimisega, kombineeriti see genotüüpiseerimise testidega. Kõrge riskiga tulemused kuvatakse standardnomenklatuuriga ning koos raviarsti tõlgendusega ja tulemusi kasutati päästikutena otsusetoe programmi teavituse kuvamiseks, kui riskirühma kuuluvatele patsientidele telliti kõrge riskiga ravimit. Farmakogenoomika operatiivrühm tegeleb ravim-geeni paaride valimisega ja otsusetoe programmi arendamisega, milleks kasutatakse FDA, PharmGKB ja CPIC'i poolt väljastatud andmeid. Enne rakendamist pidi otsusetugi läbima mitmekordse kontrolli ja saama heakskiidu ning samuti hariti raviarste, kasutades veebipõhist süsteemi.

Patsientidel on samuti ligipääs oma andmetele Mayo kliiniku *online*-kliiniku teenuste kasutajakontoga. (Dunnenberger *et al.* 2015: 99)

Kokku osales uurimuses 1013 patsienti. 2013. aasta juuli seisuga olid heakskiidu saanud 4 ravim-geeni paari ning mitu edasist paari olid CDS'i arendamise protsessis. Rakendatud olid *HLA-B\*1502*-carbamazepine, *HLA-B5701*-abacavir, *TPMT*-thiopurines ja *IFNL3*-interferon. Arendustegevus oli siis toimumas järgnevatega *CYP2D6*-kodeiin, tamoksifeen, tramadool, *CYP2C19*-klopidogreel ja *SLCO1B1*-simvastatiin. (Dunnenberger *et al.* 2015: 99)

#### **1.6.4. Florida University and Shands Hospital**

Florida ülikool ja Shands'i haigla löid personaalmeditsiini programmi 2011. aastal. Programmi eesmärgiks on samuti genotüübilise informatsiooni ennetav kättesaadavus. (Dunnenberger *et al.* 2015: 98)

Kasutati *Life Technologies Quant Studio Open Array* mikrokiipi. Kohandatud mikrokiip uurib 256 SNP-d, mis valiti koostöös PharmGKB teadlastega Stanfordini ülikoolist. Testitavate SNP-de valimisel lähtuti kommertslikult pakutavatel mikrokiipidel sagedalt esinevatest polümorfismidest. Lisaks võeti testimisse polümorfisme, mille puhul juba varem teostatud uurimused on andnud piisavalt tõestusmaterjali kliinilise olulisuse kohta. (Johnson *et al.* 2014: 726)

Haigla P&T(*Pharmacy&Therapeutics*) komisjon ja personaalmeditsiini programmi komitee reguleerivad, millised andmed peaksid olema kantud ravikaartidesse toetudes varasemate uurimuste tulemustele. Analüüsitakse kirjandust, mille põhjal leitakse piisava tõestusmaterjaliga genotüübi ja fenotüübi seosed ning pannakse paika juhised alternatiivseks raviks. (Dunnenberger *et al.* 2015:98) *CYP2C19* ja klopidogreel oli esimene ravim-geeni paar, mis rakendati, kuna *CYP2C19* geenil on mitu võrdlemisi levinud *LoF*-mutatsiooni, mille olemasolu puhul on uurimused näidanud, et klopidogreeli metabolism on häiritud. (Johnson *et al.* 2014: 726) *CYP2C19* fenotüüpe keskmise ja halva metaboliseerija jaoks leiti olevat rakendatavad (Dunnenberger *et al.* 2015: 99) Juhul kui riskantse genotüübiga patsiendile, kellele on teostatud koronaarangioplastia, määratakse klopidogreel antitrombotsüüdina, saab arst elektroonilises ravisüsteemis teavituse ja juhised alternatiivteraapiaks. Kuna tegemist on kardioloogias väga tihti kasutatava ravimiga, siis saavad raviarstid teate ka kõigi patsientide

puhul, kellele on juba varasemalt, enne geeniteste, määratud antud ravim juhul kui selgub, et inimesel on riskantne genotüüp. See annab arstile võimaluse hinnata ravi muutmise vajalikkust. (Johnson *et al.* 2014: 727) 2013. aasta märtsi seisuga oli 800 patsiendil genotüpiseerimise tulemused EHR'i kantud. Kaheksat SNP-d 256 määratudest kasutati patsiendi *CYP2C19* diplotüübi määramiseks. Et kasutada ülejäänud 248 SNP informatsiooni tulevikus, peale järgnevate ravim-geeni paaride heakskiitu ja rakendamist komitee poolt, peavad patsiendid andma nõusoleku. Antud programmi korratakse Stanfordi Ülikooli meditsiinikeskuses. (Dunnenberger *et al.* 2015: 98-99)

### **1.6.5. Mount Sinai Medical Center**

*Mount Sinai Medical Center* alustas oma farmakogenoomika programmi CLIPMERGE PGx 2013. aasta veebruaris. Programmi eesmärgiks oli rajada infrastruktuur farmakogenoomiliste andmete kliiniliseks kasutamiseks.

Mount Sinai haiglas on alates 2007. aastast üle 25 000 patsiendi liitunud biopanga programliga BioMe, mis on seotud haigla EHR süsteemiga. Programmiga liitumisel annavad patsiendid nõusoleku geneetiliste andmete kasutamiseks kliinilistes uuringutes ning loa arstidel nendega hiljem uuesti kontakteeruda. (Gottesman *et al.* 2013: 216) Geneetiliste andmete olemasolu tõttu alustati programmi valimiga sellest biopangast. Lõppeesmärk on rakendada farmakogenoomiliste andmete kasutamist kõigile biopanga liikmetele, kuid algul võeti nõusolek 1500 patsiendilt. (Gottesman *et al.* 2013: 217) Biopanga liikmete seast valiti patsiendid, kellel on tõenäosus saada kõrge riskiga ravimit ja keda ravitakse Mount Sinai Internal Medicine Associates poolt juba vähemalt kaks aastat (Dunnenberger *et al.* 2015: 100)

Testimisel ei kasutata üht kindlat platvormi või tehnoloogiat. Sellega soovitakse luua infrastruktuur, mis toetaks mitmesugustel erinevatel viisidel saadud geneetilist infot, mitte ei nõuaks kindlat testimismeetodit. (Gottesman *et al.* 2013: 217)

Farmakogenoomika CDS programm on loodud eraldiseisvana senisest Mount Sinai EHR süsteemist. See hõlbustab uute teadete lisamist ja vanade modifitseerimist, tagades suurema paindlikkuse. Antud asjaolu on põhjustatud faktist, et EHR'i haldab teenusepakkuja väljastpoolt. (Gottesman *et al.* 2013: 217) CDS programmi arendamise eest vastutab multidistsiplinaarne meeskond, mis koosneb geneetikutest, farmakoloogidest, raviarstidest ja

informaatikutest. Meeskond jätkab pidevalt CDS'i arendamist juhindudes muutustest CPIC suunistes, FDA farmakogenoomilistest markerites. Samuti toetatakse olemasolevate teadete kasutusmugavuse suurendamisel programmi liitunud arstide tagasisidele. (Gottesman *et al.* 2013: 217)

CPIC suuniste alusel peeti oluliseks klopidogreeli, varfariini, simvastatiini ja mitmete antidepressantide farmakogenoomilisi interaktsioone. Nende suuniste abil arendatakse aktiivne CDS, mis annab arstidele teateid ravi hetkel. (Dunnenberger *et al.* 2015: 100) Neid teavitusi saavad vaid arstid, kes on programmiga liitunud ja läbinud spetsiaalsed koolitused. Selline otsus tehti, et minimaliseerida segadust üleüldises ravisüsteemis uue infrastruktuuri välja arendamise perioodil. Samas viiakse koolitusi läbi sageli ja antakse kõigile raviarstidele võimalust osaleda. Sellega suurendatakse järk-järgult farmakogenoomika rakendamist haigla töös. (Gottesman *et al.* 2013: 217)

Rakendatud ravim-geeni paarideks on *CYP2C19*-klopidogreel, *CYP2C9*- ja *VKORC1*-varfariin, *SLCO1B1*-simvastatiin, *CYP2D6*- ja *CYP2C19*- TCA'd (tritsüklilised antidepressandid), ja *CYP2D6*- SSRI'd (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid). (Dunnenberger *et al.* 2015: 100)

## 2. 5 USA haigla programmide võrdlus ja analüüs

Tuleb märkida, et kokkuvõtted erinevatest programmidest on tehtud erinev aeg peale programmi algust, seega ei ole kõik kriteeriumid otseselt võrreldavad, kuid on siiski aspekte, mille puhul võrdlus on adekvaatne.

Geenitestidega on uurimuses esitatud andmete põhjal võimalik öelda, et farmakogeneetilist testimist on kõige kauem kliiniliselt rakendatud St. Jude'is, kus alates 2005. aastast kasutati reageerivaid üksikute geenide teste. Ennetavat farmakogenoomilist testimist alustas esimesena Vanderbilti ülikooli meditsiinikeskus 2010. aastal, sellele järgnesid 2011. aastal St. Jude, Mayo ja Florida.

Suuruselt olid Mount Sinai, Florida, St. Jude ja Mayo haiglate programmid üsna sarnased, kaasates alustamisel 800-1500 patsienti. Tunduvalt suurema patsientide grupiga alustas Vanderbilt, kes võtsid valimi suuruseks 10 000 patsienti.

Geenitestidega on uurimuses esitatud andmete põhjal võimalik öelda, et farmakogeneetilist testimist on kõige kauem kliiniliselt rakendatud St. Jude'is, kus alates 2005. aastast kasutati reageerivaid üksikute geenide teste. Ennetavat farmakogenoomilist testimist alustas esimesena Vanderbilti ülikooli meditsiinikeskus 2010. aastal, sellele järgnesid 2011. aastal St. Jude, Mayo ja Florida. Kõige hiljem, 2013. aastal alustas farmakogenoomilist testimist Mount Sinai.

Farmakogenoomiliste testide sooritamiseks kasutati valdavalt DNA mikrokiiptehnoloogiat, millele lisaks Vanderbilt ning Mayo kasutavad sekveneerimist. Siiski kasutas vaid Mayo haigla täielikult sekveneerimist, Vanderbilt'i puhul toimus see lisana mikrokiipide kasutusele.



## **Vajalikkus**

Farmakogenoomilise testimise vajalikkust toetab asjaolu, et St. Jude kasutas enne praeguse programmi arendamise alustamist mitmeid aastaid reageerivat testimist. Otsus, et tuleb farmakogenoomika programmi edasi arendada, näitab seda, et seda peeti raviprotsessi vajalikuks osaks.

Lisaks näitab vajalikkust ka potentsiaalset ohtu omavate fenotüüpide levik populatsioonis. Näitena võib tuua välja taas St. Jude'i, mis raporteeris, et 78%-l kaasatud patsientidest esines vähemalt üks riskantne fenotüüp. See näitab, et suurel osal populatsioonist esineb tõenäosus kõrvaltoimeteks teatud ravimite tarbimisel.

## **Ennetav farmakogeenide testimine**

Kõigi programmide ühisjooneks on ennetava testimise rakendamine, mille aluseks on paljude geenide testimine enamasti mikrokiiptehnoloogia abil. Võimalus farmakogenoomikat kliiniliselt rakendada on ka reageerivate üksikute geenide testidega nagu seda tegi St. Jude haigla alates 2005. aastast. See põhineb teavitustel, mida raviarst saab tõestatud farmakogenoomilise ohufaktoriga ravimi väljakirjutamisel patsientidele. Sellisel juhul on arstil võimalik tellida geneetiline test, tühistada ravimi tellimus või ka jätkata tellimusega, teadvustades riski.

Reageeriva testimise negatiivseks küljeks on aeg testi tellimise ja tulemuste saamise vahel. St. Jude'is kulus testitulemuste saamiseks keskmiselt 11 päeva. Patsiendi ravi seisukohalt on oluline määratud ravi alustamine võimalikult kiiresti. Kui ravimit ei kirjutata välja enne tulemuste saabumist, võib vahepealsel ajal patsiendi seisund halveneda. Sellepärast on kasulikum, kui geneetiline informatsioon on juba varasemalt patsiendi tervisekaarti kantud.

Samuti on üksikute geenide testimise puhul miinuseks see, et erinevate ravimite väljakirjutamisel on vajalik uus testimine. Korduv testimine tähendab esiteks suuremaid kulutusi testide läbiviimiseks, aga ka ebamugavusi patsientidele mitmekordse proovide andmise tõttu. Viimast probleemi on võimalik vältida, kui peale esimest sooritatud testi säilitatakse patsiendi antud proovid. Proovide hoiustamine biopangana suurendab aga kulutusi.

Ennetava testimise puhul välditakse ooteaega ravimi välja kirjutamisel. Testitulemused on talletatud elektrooniliselt ning komitee poolt valitud ravimite puhul on genotüüpide tõlgendused kantud patsiendi elektroonilisse ravikaarti. Info patsiendi fenotüübist on saadaval ravimi määramise hetkel. See aga muudab võimalikuks suurema arvestamise geneetilise variatsiooniga, sest ei pea valima ravi kohese alustamise või potentsiaalse riski vältimise vahel nagu reageeriva testimise puhul.

Lisaks on ennetava testimise puhul vajadus viia test läbi vaid ühe korra patsiendi eluea jooksul. Võttes kasutatava testitavate geenide valikul arvesse tähtsad farmakogeenid, on võimalik tulemuste põhjal arvestada indiviidi fenotüüpi väga laia valiku ravimite suhtes ilma korduvate testideta. Seega, võrreldes reageeriva testimisega, töötab ennetav testimine olla odavam, sest patsienti tuleb testida vaid korra. Ennetava testimise edu kulude vähendamisel on võimalik kinnitada näitega Vanderbilt'i ülikooli programmist. Raporteeriti, et hinnanguliselt välditi ennetava testimisega programmi puhul 5000 üksiku geeni testi oma 10 000 patsiendi seas.

Farmakogeneetilised testid aitavad kulutusi vähendada tänu soovimatute reaktsioonide vältimisele raviprotsessis. Juhul kui leitakse inimesel olevat riskantne genotüüp, siis on suuniste olemasolul võimalik algusest peale doosi korrigeerimine või alternatiivse ravimi kasutamine. Olukorras, kus patsiendil tuleks ravimi doosi muuta,

### **Otsusetoe programm**

Geneetiline info jõuab rakendusse otsusetoe programmi kaudu (CDS- Clinical Decision Support). Selline programm aitab toetada arste farmakogenoomika rakendamisel. See on vajalik, et tagada andmete lihtne tõlgendamine. See jaguneb kaheks – passiivne ja aktiivne CDS. Passiivse CDS'i moodustavad genotüübi tõlgendused patsiendi tervisekaardis. Aktiivseks CDS'iks on teated, mis tulevad arstile otsuste tegemisel haigla elektroonilises ravisüsteemis. Kui arst hakkab välja kirjutama ravimit ja patsient on selle suhtes riskantse fenotüübiga, tuleb süsteemi teavitus potentsiaalsest ohust. Arsti teavitatakse patsiendi genotüübist, selle tõlgendusest ning soovituslikust ravi muudatusest.

Näiteks on St. Jude'i haiglas *CYP2D6* genotüübi ja kodeiini metaboliseerimise fenotüübi vaheline seos kantud elektroonilisse tervisekaarti ülikiiretel ja halbadel metaboliseerijatel farmakoloogilise konsultatsiooni ja kodeeritud probleemilisti näol. Kui raviarst tellib kodeiini

sisaldavat ravimit, siis ilmub hoiatusteade kõrgemast riskist kõrvaltoimetele või mittetoimimisele ning soovitusena alternatiivse ravi kasutamiseks. (Crews *et al.* 2011: 149)

CDS'i välja töötamiseks on vaja hoolikat kirjanduse ülevaadet, arvamusi mitmetelt erinevate valdkondade esindajatelt—raviarstidelt, apteegilt, informaatikutelt ja genoomika ekspertidelt. Seetõttu toimivad programmide juures vastavad komisjonid, kelle ülesandeks on juba mainitult geen-ravimi paaride valimine. Aktiivne CDS on abiks farmakogenoomilise informatsiooni kasutamise kindlustamisel. Arvestades genotüüpide, ravimite ja suuniste rohkest, ei oleks võimalik raviarstil ilma otsusetoe programmi olemasolul, et on arvestatud kõigi geneetiliste faktoritega ning suunistega.

Passiivne CDS väljendub genotüübi tõlgendustena patsiendi elektroonilises ravikaardis. Sinna kantakse ravim-geeni paarid, mis on valitud rakendamiseks. Hea näide tõlgendamise lihtsustamisest on St. Jude'i haigla puhul, kus kirjeldati veebipõhist *Consult Builder*'it. See tähendab, et tõlgenduste esitamine on raviarstidele kergem ning kogu personalile on geneetilise informatsiooni kasutamine hõlpsam, sest kõigi ravim-geenide paaride ja genotüüpide info on esitatud ühtses keelelises vormingus.

### **Elektrooniliste terviseandmete salvestamine ja kliiniline otsusetugi**

Näidete põhjal võib teha üldistuse, et farmakogenoomilisi andmeid hoitakse algselt muudest terviseandmetest eraldi ning kantakse elektroonilisse ravikaarti alles siis kui konkreetne ravim-geeni paar otsustatakse rakendusse võtta. Sellisel juhul kantakse ravikaarti patsiendi vastav genotüüp, sellest tulenev ravimi metabolismi fenotüüp ning tulemuste tõlgendus. Selline järkjärguline andmet sorteerimine on vajalik, sest algul sooritatakse testid rohkemate geenide osas, kui need, mille kohta informatsiooni kliinikus kasutatakse. Vajaliku infrastruktuuri arendamine võtab aega, mistõttu ei ole kogu informatsiooni kandmine patsiendi Digiloosse koheselt otstarbekas.

Digiloos olevad farmakogenoomilised andmed moodustaksid passiivse otsusetoe. Eraldi on vaja luua aktiivne otsusetugi. Mount Sinai puhul on toodud välja, et suurima paindlikkuse eesmärgil loodi aktiivse otsusetoe programm eraldi muust elektrooniliste terviseandmete süsteemist (vt 1.6.5.). Tuleb märkida, et programmi haldamine on eraldiseisev, kuid siiski peavad kaks süsteemi olema seotud, kuna kasutatakse ühiseid andmeid ja need täiendavad

teenusteist. Samas oli Mount Sinai puhul sellise tegutsemisviisi põhjuseks see, et nende EHR'i haldajaks on teenusepakkuja väljastpoolt. Käesolevaga ei oska uurimuse autor kommenteerida, kas olukord on Eestis sarnane või oleks võimalik aktiivse otsusetoe lisamine juba olemasolevatesse programmidesse. See on küsimus, mis ei kuulu antud uurimistöö valdkonda.

### **Arstide täiendkoolitus**

Aktiivne otsusetugi üksi ei asenda siiski arstide teadlikkust farmakogenoomikast— vajalik on laialdane harimine. Hetkel ei ole suurem osa raviarstidest saanud ametlikku haridust farmakogenoomika osas, arvestades selle kliinilise rakendamise uudsust.

Oma programmis PG4KDS on St. Jude'is julgustatud rakendama farmakogeneetika-alast haridust nii arstidele kui patsientidele üle kogu haigla. 12 ravimi jaoks, mis on rakendatud PG4KDS'i kaudu, on olemas sektsioon ravilehtedel sellest, kuidas geneetika mõjutab ravimi toimet. Iga uue ravim-geeni paari lisandumisega tagatakse arstidele hariduslikud materjalid. Kui ravim-geeni paar lisatakse esmakordselt EHR'i, saadetakse kõigile arstidele laiali e-mailid vajaliku infoga. Uutest ravim-geeni paaridest antakse ülevaade ka kord kvartalis ilmuvas haigla infolehes ravimitest. Farmatseutide võimet tõlgendada fenotüüpi eksamineeritakse. (Hoffman *et al.* 2014: 47)

### **Valitud ravim-geeni paarid**

Arvestades, et kokkuvõtted farmakogenoomika programmides on tehtud erinevates haiglates erineva ajavahemiku möödumisel programmi algusest, ei ole esitatavate andmete põhjal võimalik võrrelda programmide arenemise kiirust. Kõige enam ravimeid on rakendatud St. Jude'i haigla programmi.

Uurimuses „*Preemptive Clinical Pharmacogenetics Implementation: Current Programs in Five US Medical Centers*” käsitletud ajahetkedel oli kokku rakendatud ravim-geeni paarides, mis on ülevaatlikkuse eesmärgil esitatud tabelis 1. Kõigi programmide puhul on rakendatavate ravim-geeni paaride valimisel lähtunud CPIC andmebaasi kuuluvatest ametlikest suunistest ning ka FDA farmakogenoomilistest markeritest.

**Tabel 1. Rakendatud ravim-geenide paarid viies USA haiglas.**

<b>Geen</b>	<b>Ravim (toimeaine)</b>
<i>CYP2D6</i>	kodeiin, , tramadool, oksükodoon, amitriptüliin, ondansetroon, fluoksetiin, paroksetiin, SSRI'd (selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid)
<i>CYP2C19</i>	klopidogreel, TCA (tritsüklilised antidepressandid)
<i>SLCO1B1</i>	simvastatiin
<i>CYP2C9</i>	varfariin
<i>VKORC1</i>	varfariin
<i>HLA-B</i>	karbamasepiin, abakaviir
<i>TPMT</i>	tiopuriinid
<i>IFNL3</i>	interferoon
<i>CYP3A5</i>	takroliimus

Allikas: Autori kogutud andmed.

Viie haigla poolt valitud paaride analüüsimisel selgus, et *CYP2C19*-klopidogreel ja *SLCO1B1*-simvastatiin paaride puhul on kõik viis haiglat hakanud rakendama geneetilise info kasutamist ravimi määramisel. Kolm haiglat viiest rakendab *CYP2D6* testimist kodeiini ja tramadooli jaoks. Lisaks rakendasid kaks haiglat *VKORC1* ja *CYP2C9* testimist varfariini ning *TPMT* testimist tiopuriinide väljakirjutamiseks. Ülejäänud ravim-geeni paaride puhul rakendas nende testimist vaid üks haiglatest.

Ravim-geeni paaride ühtimisest on näha, et juhitudakse samadest suunistest. Kuna leidub nii mõningaid paare, mille puhul rakendab testimist rohkem kui üks haigla, saab väita, et nende puhul ei ole valik kindlasti põhjustatud vaid haigla enda suunitlusest ning ravim-geeni paari rakendamine võiks ka Eestis olla märkimisväärse tähtsusega.

Seetõttu võib öelda, et viie USA tipphaigla valikutest rakendatavate geenitestide osas on võimalik juhendada ka Eesti farmakogenoomika programmi loomisel. Selle tarbeks tuleks uurida ravimi kasutust Eestis tuginedes Raviameti statistikale. Vaadelda tuleks esmajärjekorras neid ravim-geeni paare, mille kasuks on langetatud valik enam kui ühes haiglatest, kuid välistatud ei ole ka ülejäänud paaride võimalik olulisus Eesti personaalmeditsiini projektis.

## **Farmakogenoomika rakendamine Eestis**

Kõik näidisprogrammid, mida antud uurimuses on käsitletud, on loodud Ameerika Ühendriikides. USA tervishoiusüsteem erineb aga suurel määral Eesti omast. Ameerika tervishoiusüsteem on killustatud, tervisekindlustuse pakkujaid on mitmeid ning puudub ühtne terviklik elektrooniline terviseandmete süsteem. See tähendab, et kui inimene vahetab elukohta ja sellega muutub ka haigla, mis tervishoiuteenust pakub, ei kanta automaatselt eelmisi terviseandmeid ühest andmebaasist teise. Sellega on põhjendatud asjaolu, näideteks toodud haiglates lähtuti uurimusse patsientide valimisel ka ajast, mil isik on raviteenust saanud antud asutuses. Niimoodi on kogunenud piisavalt andmeid patsiendi fenotüübi kohta, et oleks võimalik neid kasutada.

Eestis seevastu on ühtne tervishoiusüsteem, mis tagab selle, et info kasutamine erinevates raviasutustes on lihtsam. See on aga farmakogenoomiliste testide puhul ääretult oluline. Vastasel juhul kaob mitmete geenide ennetav testimine oma ravi efektiivsust tõstva kasuteguri.

Eesti E-tervise Sihtasutuse poolt 2008. aastal arendatud Digilugu on edukas näide tervishoiuteenuste pakkujate vahelise koostöö suurendamiseks. See on võimaldanud uuringutulemuste ja –kirjelduste kasutamist arstide poolt hoolimata sellest, kus ja millal uuring on teostatud. Kirjeid säilitatakse 110 aastat, seega on võimalik kasutada patsiendi eluea jooksul varasemalt sisse kantud andmeid ja jälgida haiguste kulgu. See on näiteks vähendanud kulutusi kordusuuringute tegemisel kaduma läinud piltide ja uuringutulemuste tõttu. (Tervise infosüsteemi võimalused)

Farmakogenoomiliste testitulemuste andmeid oleks vaja näha raviarstidel sõltumata raviasutusest. Seega on e-Tervis heaks aluseks farmakogenoomiliste andmete salvestamiseks mõeldava andmebaasi ülesehitamiseks. Näitena saab tuua Vanderbilti ülikooli süsteemi, kus farmakogenoomiline informatsioon on vaadeldav patsiendi haiglapõhises elektroonilises ravikaardis koos muu haiguslooga eraldi jaotise alt. (vt ptk 1.6.2.) Seega on Eesti eeliseks võimalus siduda loodav süsteem juba olemasolevaga.

Arstide koolitamise seisukohast on Eestil eelis tänu Geenivaramu poolt teostatavale Euroopa komisjoni H2020 programmi raames rahastatud ePerMed projektile, mille üheks eesmärgiks on tutvustada genoomika rakendusi ning tõsta nii arstide kui ka teadlaste kompetentsust

genoomika sidumisel personaalmeditsiini (Kalberg, S. 2016) Sellise programmi loomine näitab, et mitte ainult ei olda valmis, vaid juba tehakse pingutusi, et luua personaalmeditsiini programmi, mille toimimine on võimalikult efektiivne.

Farmakogenoomika laialdasel rakendamisel on eeliseks Eesti suhteliselt väike ja geneetiliselt homogeenne populatsioon. See tähendab, et oleks võimalik leida teatavate ohtlike variatsioonide sagedust Eesti populatsioonis, et hinnata teatud geenide laialdase testimise vajalikkust Eestis. Variatsioonide sagedus erineb populatsiooniti. Arvestades selle faktiga testitavate geenide valikul, on vajaliku geneetilise informatsiooni hankimine kõige efektiivsem, sest ei testita variatsioone, mida meie populatsioonis ei levi. Selliste uuringute läbi viimisel on soodustavaks teguriks Eesti Geenivaramu biopank. Sinna on kogutud ligi 52 000 inimese koeproovid ning terviseandmed – 5% täiskasvanud populatsioonist (Tartu Ülikooli Geenivaramu koduleheküljel)

## 3. Ravimikasutuse statistika ja suuniste võrdlus

### 3.1. Metoodika

CPIC on välja andnud nimekirja väga olulistest farmakogeenidest (*VIP-very important pharmacogenes*). Sellesse nimekirja valitud geenid osalevad kas paljude ravimite metabolismis või on seotud väga ränkade kõrvaltoimetega. Kasutades PharmGKB kliiniliste annotatsioonide andmestikku geenivariantide ja nende seotuse kohta ravimite toimeainetega, leitakse CPIC nimekirjas esinevate geenidega seotud ravimid. Kuna eesmärk on leida kliiniliseks rakendamiseks sobivaid ravim-geeni paare, siis seati tingimus, et ei arvestata annotatsioone, millele on määratud madalaim tõestatuse aste (*level of evidence*). Seejärel võrreldakse koostatud nimekirja Eesti Ravimiameti 2015. aasta ravimikasutuse statistikaga, et leida, milliseid nendest ravimitest Eestis turustatakse ning kui suurel määral tarbitakse. Samuti leitakse mainitud statistikast enim tarbitavad ravimid ning leitakse, millisel määral on nendega seotud VIP-d ning kas leidub sellekohaseid ametlikke suuniseid. Suuniste leidmiseks kasutatakse CPIC andmebaasi (Dosing Guidelines) ning USA Toidu- ja Ravimiameti (FDA) farmakogeenoomilisi eeskirju (Table of Pharmacogenomic...)

Selleks et hinnata farmakogeenoomiliste testide vajalikkust, lähtuti järgnevatest aspektidest: ravimi laialdane kasutus, kasutamise seotud kõrge toksilisus, alleelide esinemise sagedus populatsioonis, tõestusmaterjali olemasolu ravimi ja geenivariantide seoste kohta.



## 3.2. Eestis kasutatuimad ravimid

Kolmekümne kasutatuima ravimi seas on kolm käsimüügis olevat ravimit, kolm ravimit, millele kehtib retseptinõue suuremate annuste korral, ning ülejäänud 24 ravimil on retseptinõue.

Eestis kasutatuimatest ravimitest on CPIC andmebaasist lähtuvalt ametlikke suuniseid ennetavaks geneetiliseks testimiseks kolmel ravimil: omeprasool, metoprolool ning gliklasiid. Kõigile nimetatud ravimitele on määratud *Dutch Pharmacogenetics Working Group*'i (DPWG) suunis. FDA poolt on määratud farmakogenoomiline juhis omeprasoolile, metoproloolile ning lisaks ka rosuvastatiinile, kusjuures viimasele kehtib kaks juhust. Rohkem suuniseid antud ravimitele valitud andmebaasides ei leitud. Sellest võib järeldada, et antud ravimitega ei ole suuremas osas kinnitatud väga suuri ohtlikke kõrvaltoimeid, lähtudes geneetilisest variatsioonist.

Siiski on VIP-dega seosed ligikaudu pooltel antud ravimitest, 16-l 30-st. Antud ravimitega seoses leiti 88 tingimustele vastavat kliinilist annotatsiooni. Seosed hõlmavad 31 erinevat variatsiooni 12 geenis. 10 variatsiooni olid ravimitega seotud vaid ühe korra, ülejäänutel esines seoseid rohkem. (Lisa 1)

Kõige enam on seoseid atsetüülsalitsüülhappe preparaatidel (aspiriin), enim kasutatuimate ravimite hulgas on kaks erinevat atsetüülsalitsüülhappe preparaati, üks kasutuselt 2. kohal ja teine 15. kohal, aga kokkuvõtvalt esineb aspiriinil kliinilisi seoseid 27. Seoste arvukus võiks näidata, et ravimi lagundamisel on olulised mitmed geenid. Kuid toimeainele puuduvad kõrgema taseme seosed ning juhised, seega ei kujuta see endast märgatavat ohtu. Samuti tuleb siinkohal mainida, et käsimüügiravimite puhul on keerulisem rakendada farmakogenoomilist testimist, sest nende tarbimine on reguleerimata. Samas oleks võimalik viia läbi test ja teavitada patsienti võimalikust ohust, kui ravimil on kõrge tasemega seos teatud geenivariandi ning ohtlike kõrvaltoimetega. Käsimüügiravimite tarbimise regulatsioon sõltub ka indiviidide kaasamisest, kes saaksid ka ise jälgida ravimite (annuste) sobivust enda geneetilise profiiliga.

### Statiinid

Seoste arvult on järgmisel kohal atorvastatiin, mis on kasutuselt 14. ravim. Seda tarbib igapäevaselt ligi 16 inimest 1000-st (15,7509 DPD/1000 in) Atorvastatiini puhul on 16 seost

erinevate variatsioonidega. Statiine kasutatakse lipiidide, näiteks kolesterooli- ja triglütseriidide sisalduse vähendamiseks veres, kui rasvavaene toit ja elustiili muutus üksi ei ole selles osas tulemusi andnud (Astaton infoleht). Atorvastatiin kuulub laiemalt statiinide klassi, mis kõik toimivad HMG-CoA reduktaasi inhibeerimise kaudu. Samasse klassi kuuluv rosuvastatiin on Eestis kasutuselt 4. kohal, seda tarbib ligi 27 inimest 1000-st (27,005 DPD/1000 in) Lisaks mainitutele on Eestis kasutusel veel ka simvastatiin (6,6 DPD/1000 in), fluvastatiin (0,7775 DPD/1000 in), atorvastatiin koos amlodipiiniga (0,4721 DPD/1000 in) ja pravastatiin (0,4581 DPD/1000 in). Kokku kasutab mainitud toimeainetega ravimeid ligi 51 inimest 1000-st ehk 5% rahvastikust. Statiinide ravi on üldjuhul eluaegne. Seega on oluline, et ei esineks kaebusi, sest need mõjutavat suurt osa inimesi.

Statiinide vahel on täheldatud erinevusi farmakokineetikas, täpsemalt metabolismis. Erinevad statiinid on erineva hüdrofiilsusega ja seega seotud erisuguste ravimi farmakokineetikas olulisi valke kodeerivate geenidega. Nende geenide testimine võiks olla heaks suunajaks konkreetse statiini määramisel patsiendile. Peamine probleem statiinide tarbimisega on seotud ravimi vähese toimimisega, ligi kolmandikul patsientidest ei õnnestu raviga oma kolesteroolitaset eeldataval hulgal vähendada. Kõrvaltoimeid esineb vähe, kuid esinemise korral on need sageli raskekujulised. (Mangravite 2006: 360)

VIP-de hulgast on statiinide puhul kliinilised annotatsioonid seoses järgnevate geenidega: *SLCO1B1*, *CYP2C9*, *HMGCR*, *ABCB1*, *ACE* ja *MTHFR*. Nagu eelnevalt mainitud, on rosuvastatiini puhul FDA lisanud kaks märget ravimi infolehele. Üks neist kehtib VIP-de hulka kuuluva geeni *SLCO1B1* vähenenud funktsiooniga alleelidega homosügootsetele patsientidele. Teine kehtib *LDLR*-i (low density lipoprotein receptor- madaltiheda lipoproteiini retseptor) muteerunud geeni homosügootsetele patsientidele. *LDLR*-i puhul on FDA infolehel ka märges pravastatiini puhul. CPIC on loonud suunise simvastatiinile seoses *SLCO1B1* geeniga, et homosügootsed mutatsiooni kandjad peaksid piirduma väiksema annusega või kasutama mõnda muud statiini (vt tabel 2).

**Tabel 2. Simvastatiini ravi kohandamine vastavalt genotübile lookuses rs4149056**

<b>rs4149056 genotüüp</b>	<b>Oodatav valgu fenotüüp</b>	<b>Tulemused simvastatiini tarvitamisel</b>	<b>Soovitused simvastatiini korral</b>	<b>Soovituste klassifikatsioon</b>

<b>TT</b>	Normaalne aktiivsus	Normaalne müopaatia risk	Kirjutada välja alustusdoos ja kohandada doosi vastavalt standard haiguse põhiste juhiste	Tugev
<b>TC</b>	Keskmine aktiivsus	Keskmine müopaatia risk	Soovitav kirjutada madalam doos kui standard. Kui see osutub ebaefektiivseks, kaaluda alternatiivse statiini kirjutamist	Tugev
<b>CC</b>	Madal aktiivsus	Kõrge müopaatia risk	Kirjutada madalam doos ja kaaluda alternatiivset statiini. Kaaluda ka rutiinset kreatiini kinaasi jälgimist	Tugev

Allikas: CPIC Guideline Information for simvastatin and *SLCO1B1*.

Statiinide puhul oleks kasulik rakendada farmakogenoomilist testimist ravimiklassi kuuluvate ühendite laia kasutuse ja elukestva ravi tõttu.

## Metoprolool

Metoprolooliga on seotud 12 annotatsiooni. Metoprolool kuulub selektiivsete beetablokaatorite klassi ning see langetab vererõhku ja südame löögisagedust. Metoprolooli kasutatakse peamisena kõrgvererõhutõve ning stenokardia (pigistav rinnavalu) vastu, kuid ka profülaktiliselt südame rütmihäirete, müokardiainfarktjärgsete tüsistuste ning migreeni puhul (Emzok infoleht). Eestis kasutab metoprolooli keskmiselt 23 inimest tuhandest (23,2041 DPD/1000), mis on 2,3% rahvastikust, tehes metoprolooli kasutuselt seitsmendaks ravimiks Eestis.

VIP-dest on metoprolool seotud ADRB1 ja CYP2D6-ga. Seoses CYP2D6 polümorfismidega on Dutch Pharmacogenomics Working Group avaldanud suunised metoproloolile nii aeglastele, keskmistele kui ka ülikiiretele metaboliseerijatele. Soovitusteks lisaks doosi

muutmisele vastavalt väiksemaks või suuremaks on ka alternatiivsed ravimid (nt. bisoprolool, karvedilool). Kõrvalmõjudena nende fenotüüpide puhul on kirjeldatud näiteks pikaajast ebamugavustunnet, uimasust jt. Ka FDA on teinud märke ravimi kohta CYP2D6 aeglase metaboliseerijate puhul.

Metoprolooli laialdase kasutuse ning suuniste olemasolu tõttu, võib antud informatsiooni põhjal väita, et metoprolooli korral oleks geneetiliste testide teostamisest enne ravimi välja kirjutamist kasu.

### **Amlodipiin**

Amlodipiiniga on PharmGKB andmebaasis välja antud 9 kliinilist seost. Tuleb märkida, et seoseid on sellisel hulgal seetõttu, et amlodipiin esineb erinevate toimeainetega kombinatsioonides. Variatsioon rs4291 geenis, millega amlodipiin on seotud, on geen *ACE*, mis sünteesib valku ACE (*angiotensin converting enzyme*-angiotensiini konverteeriv ensüüm). ACE ülesandeks on muundada angiotensiin I angiotensiin II-ks, mis põhjustab veresoonte ahenemist, tõstes sellega vererõhku. (Vikipeedia s.v Angiotensiini konverteeriv ensüüm) Amlodipiin kuulub ravimite klassi, mida nimetatakse kaltsiumiantagonistideks ja kasutatakse kõrge vererõhu ja stenokardia raviks. (AGEN infoleht) Eestis kasutab amlodipiini umbes 31 inimest 1000-st (30,7782 DPD/1000). Amlodipiinile ei kehti CPIC andmebaasis olevaid suuniseid ega FDA märget ravimi infolehel. Kuigi amlodipiin on Eestis laialdaselt kasutatav ravim, ei ole selle kohta hetke seisuga avaldatud ametlikke suuniseid. Antud info põhjal ei ole hetkel geneetiline testimine amlodipiini puhul otstarvekas.

### **Metformiin**

Metformiiniga on andmebaasis kuus kliinilist seost, millest viis on geen *SLC22A1*. Valk *SLC22A1* kuulub polüspetsiifiliste katioonide transporterite hulka ning on vajalik ravimite elimineerimise protsessis (*SLC22A1 Gene*). Lisaks on üks seos geen *KCNJ11*, mis kodeerib rakumembraanis paiknevat kaaliumikanalit moodustavat valku (*KCNJ11 Gene*). Metformiin on ravim, mida tarbitakse 2. tüüpi diabeedi raviks. Eestis kasutab seda ligi 20 inimest 1000-st (19,7255 DPD/1000), mis teeb sellest kasutuselt kümnenda ravimi. Seosed VIP-dega ei ole

kõrgema *level of evidence*’iga kui 3, seega ei ole metformiiniga seoseid veel väga laialdaselt uuritud. Samuti ei kehti metformiinile ühtegi farmakogenoomilist suunist. Seega võib öelda, et farmakogenoomiliste testide teostamine ei ole hetkeseisuga metformiini puhul otstarbekas.

## **Diklofenak**

Diklofenakiga on VIP-dega seoseid PharmGKB andmebaasis neli. Diklofenak on põletikuvastane toimeaine ning seda kasutatakse peamiselt mõõduka valu ja reumaatiliste haiguste korral. Oma inhibeeriva toime tulemusena vähendab diklofenak eikosanoidide biosünteesi ja sellega ka põletikreaktsiooni. (Golan *et al.* 2008: 765). Eestis on diklofenak kasutuselt 21. ravim—ligikaudu 1% rahvastikust kasutab antud toimeainega preparaate (10,3226 DPD/1000). VIP-dest on diklofenak seotud CYP2C9 geeniga, mis kuulub väga polümorfsesse CYP-geeniperekonda. Selle alleelid \*2 ja \*3 on võrreldes metsiktüüpi (normaalne funktsioon) alleeliga säilitanud 12% ja 5%-i oma funktsioonist. Diklofenakiga on üks seos, mis on 2A tasemega, ülejäänud on tasemega 3. 2A tasemega kliiniline seos on variatsioon rs1057910(A>C), mis põhjustab toksilisust või kõrvalnähte. Ühegagi antud variatsioonidest ei ole veel seotud suuniseid CPIC andmebaasis ega FDA ravimite infolehel. Kuigi diklofenakil on laialdane kasutus ja tõestatud seoseid oluliste farmakogeen, ei ole suuniste puudumise tõttu hetkeseisuga võimalik geneetiliste testide rakendamine ravimi välja kirjutamisel.

## **Omeprasool**

Omeprasool on ravim, mida kasutatakse reflukshaiguste, helikobakteri infektsiooni ja mao-ning soolestikuhaavandite ravis. Enne elimineerimist konverteeritakse omeprasooli maksas vähem aktiivseks tsütokroom P450 ensüümide poolt. (Golan *et al.* 2008: 822) Eestis kasutab omeprasooli ligikaudu 2,6% rahvastikust (26,2662 DPD/1000). Kliinilised seosed on PharmGKB andmebaasis geeniga CYP2C19, kaks neist on 2A tasemega ning üks 3 tasemega. 2A tasemega seosed hõlmavad alleele \*1,\*2,\*3 ja määravad ravimi tõhususe. DPWG poolt on seatud üks suunis, mis soovitab arstil ülikiirete metaboliseerijate (genotüüp \*17/\*17) korral suurendada doosi hoolikal kontrollimisel 100-200%-ni, et ravi oleks tõhus. FDA poolt on ravimi infolehel ka märge CYP2C19 aeglase metaboliseerija kohta (genotüüp, kus mõlemad

alleelid on \*2 või \*3) ja sellisel juhul on soovituslik doosi vähendamine. On leitud, et aeglase metaboliseerija genotüüp on europiidset päritolu inimeste seas levinud ligikaudu kahel protsendil (vt joonis 1).

Omeprasooli laialdase kasutuse tõttu, avaldatud ametlike suuniste tõttu ravimi tarbimise kohta riskantse fenotüübiga patsientidel ning riskantse genotüübi laia leviku tõttu populatsioonis tuleks omeprasooli korral arendada geneetilise testimise võimalusi.

### **Enalapriil (+hüdroklorotiasiid)**

Enalapriil on hüpertensiooni ja sümptomaatilise südamepuudulikkuse korral kasutatav ravim ja kuulub valgu ACE inhibiitorite hulka. Leiti kolm seost geenis SLCO1B1, mis kodeerib maksas sisalduvat transmembraanset valku, mis on seotud mitmete ravimite elimineerimisega verest hepatotsüütidesse (SLCO1B1 Gene). Samas tuleb märkida, et seotud variatsioon on laiemalt levinud asiaatide hulgas (Clinical Annotation for rs4149056...). Enalapriili kasutab Eestis ligi 14 inimest 1000-st (13,8544 DPD/1000) ning lisaks kasutab enalapriili preparaati koos hüdroklorotiasiidiga umbes 11 inimest 1000-st (11,1154 DPD/1000). See teeb kokku ligikaudu 2,5% rahvastikust. Ühtegi suunist CPIC andmebaasis enalapriili kohta ei ole ning ka FDA-poolset farmakogenoomilist märget ei ole veel lisatud ravimi infolehte. Kuna kliiniliselt anoteeritud seos esineb Eesti populatsioonis mitte märkimisväärselt relevantse variatsiooniga ning ei leitud farmakogenoomilisi suuniseid, siis võib nende andmete põhjal järeldada, et geneetiline testimine ei tooks hetkeseisuga kasu.

### **Foolhape**

Foolhape kuulub B-rühma vesilahustuvate vitamiinide hulka ja on seega organismile füsioloogiliselt vajalik. Foolhapet leidub B- ja C-vitamiinivaegust leevendavates preparaatides ning aneemiaraviks kasutatavates ravimites. (Berocca Plus infoleht, Ferretab comp infoleht) Kliinilised seosed on VIP-dest MTHFR geeniga, mille poolt kodeeritav valk osaleb foolhappe metaboliseerimises kasutatavasse vormi. MTHFR valgu raskekujulist mittefunktsioneerimist esineb väga harva. (MTHFR Gene) Kliinilised seosed PharmGKB andmebaasis on tasemega 3.

Nendel põhjustel ei oma foolhappe preparaadid hetke andmete kohaselt farmakogenoomilist ohtu.

### **Ibuprofeen**

Madalamat doosi ibuprofeeni (käsimüügis olevad preparaadid) kasutatakse mõõduka valu ja palaviku korral. Suuremat doosi (retseptiravimid) kasutatakse valu ja põletiku alandamiseks reumaatiliste haiguste korral. (Ibumax infoleht) VIP-dest on seoseid kaks, mõlemad on geeniga PTGS2 ning tasemega 3. Ibuprofeenil puuduvad nii farmakogenoomilised suunised CPIC andmebaasis kui ka märked FDA ravimi infolehel.

Väheste madala tasemega seoste ning suuniste puudumiste tõttu ei ole võimalik hinnata ravimi väljakirjutamiseks geenitestide sooritamise kasulikkust. Kuna tegu on laialdaselt levinud käsimüügiravimiga siis oleks kasutuse reguleerimine geenitestide põhjal raskendatud, eriti reageeriva testimise puhul.

### **Ramipriil**

Ramipriil on ravim, mida kasutatakse nii kardiovaskulaar-, kui ka neeruhaiguste puhul (Ampril infoleht). See kuulub ACE inhibiitorite klassi (vt Amlodipiin) ning selles geenis on ka kaks kliinilist seost tasemega 3. Antud variatsioonid mõjutavad ravimi tõhusust. PharmGKB on märkinud aga, et need variatsioonid on peamiselt levinud mustanahaliste inimeste seas. Eestis on ramipriil kasutatavaks ravimiks, seda tarbib ligi 5,9% rahvastikust (59,2425 DPD/1000).

Kuna ravim on Eestis nii laialt levinud, siis tasuks uurida lähemalt mõjusate variatsioonide levikut eestlaste seas ning seejärel teha otsuseid geneetilise testimise vajalikkuse kohta. Hetkel räägib ramipriili geneetilise testimise vastu PharmGKB märke variatsioonide leviku kohta ning ravim-geeni seoste tõestatuse tase.

## **Perindopriil**

Perindopriil on hüpertensiooni korral kasutatav ravim (Co-Perindol infoleht). See kuulub ACE inhibiitorite klassi (vt Amlodipiin). PharmGKB andmebaasis on üks kliiniline seos variatsiooniga geenis ACE. Samas on PharmGKB märkinud, et antud variatsioon on levinud eeskätt korealaste seas (Clinical Annotation for rs1799752...). Perindopriilile ei kehti CPIC andmebaasis ühtegi suunist ning ka FDA ravimi infolehel puudub farmakogenoomiline mäрге. Eestis kasutab perindopriili ja indapamiidi preparaati ligi 12 inimest 1000-st (11,6815 DPD/1000).

Kõrgema taseme kliiniliste seoste ning suuniste puudumise tõttu ei ole antud info põhjal võimalik teha järeldusi ravimi jaoks geenitestide loomise vajalikkusest.

## **Torasemiid**

Torasemiid on diureetikumide klassi kuuluv ravim, mida kasutatakse hüpertensiooni raviks. Torasemiidi väiksemaid doose kasutatakse südamepuudulikkusest tingitud tursete korral (Torasemide HEXAL 10...). Suuremaid doose tarbitakse neerupuudulikkuse korral (Torasemide HEXAL 100/200...). VIP-dest on PharmGKB andmebaasis torasemiidiga seostatud geeni ACE variatsioon. See kliiniline annotatsioon on tasemega 3 ja mõjutab ravimi tõhusust. Eestis kasutab torasemiidi umbes 11 inimest 1000-st (11,4465 DPD/1000). CPIC andmebaasi ei ole kantud ühtegi suunist ning puuduvad ka farmakogenoomilised märged FDA infolehel.

Kuna ainus geneetiline seos andmebaasis on madalama tasemega ning suunised puuduvad, ei ole hoolimata laialdasest kasutusest võimalik torasemiidi puhul teha järeldusi geneetilise testimise kasulikkuse kohta.



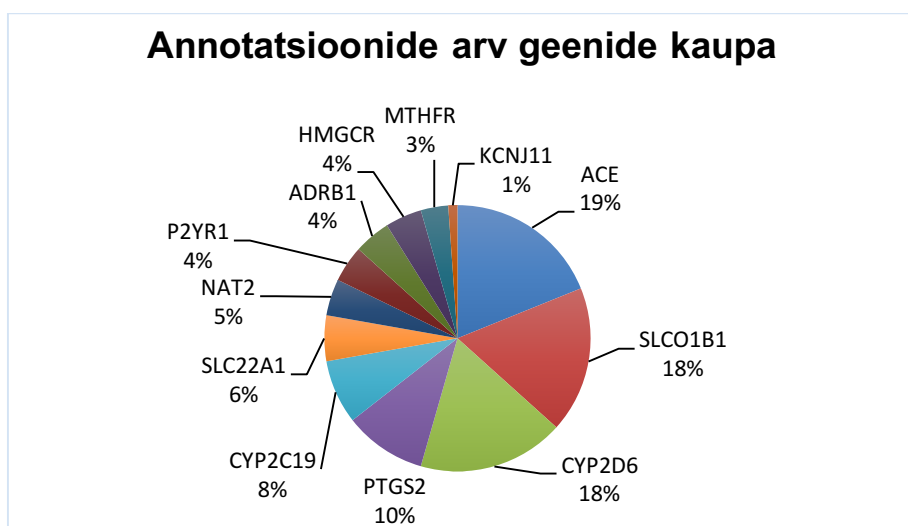
## Ilma PharmGKB kliiniliste seosteta ravimid

Eesti 30 kasutatuima ravimi seas on 14 ravimit, millel PharmGKB andmebaasis puuduvad seosed VIP geenide variatsioonidega. Tuleb märkida, et see ei tähenda, et seosed puuduvad, vaid pigem näitab asjakohaste uuringute vähesust.

## Kliiniliste seoste jaotumine geenide kaupa

Kõige suurema osa moodustavad seosed geeniga *CYP2D6* ja *SLCO1B1*, mille kummagi osakaal on 18% kõigist arvestatud seostest. 16% moodustab *ACE* geeni seosed ning seosed *PTGS2* geeni ja *CYP2C19*-ga on vastavalt 10% ja 8%. Mainitud viis geeni moodustavad kokku 70% kõigist seostest kasutatuimate toimeainete ja VIP geenide vahel. Kliiniliste annotatsioonide jaotumist

78-l annotatsioonil 87-st (89,7%) on määratud PharmGKB *level of evidence* tasemega 3. 10,3% seostest on 2A ja 2B tasemega ning kõrgemate tasemetega seosed puuduvad. Kõige suurema arvu seostega geenid moodustavad nende 30 ravimi puhul 70% seostest. See on põhjendatud sellega, et väike arv gene on seotud väga paljude erinevate ravimitega.



**Joonis 4: Annotatsioonide hulk 30 enim kasutatud ravimiga seotud geenide kaupa**

Allikas: Autori kogutud andmed

## **Järeldused**

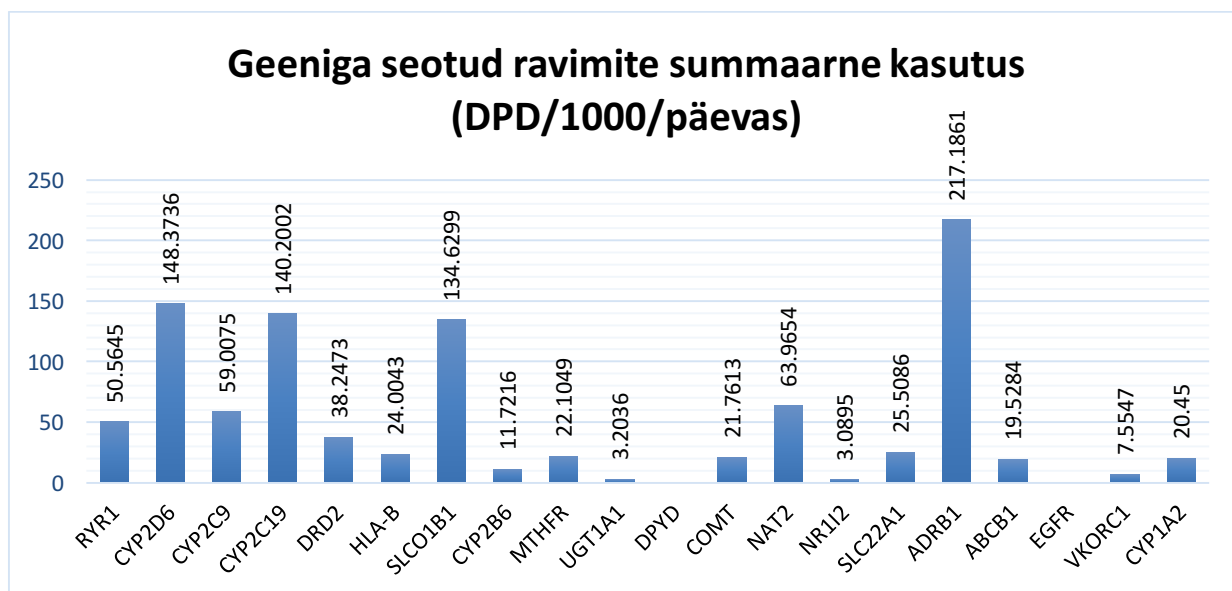
Eestis enim tarbitavate ravimite seas on vähe PharmGKB andmetele toetudes kõrge riskiga ravimeid ehk puuduvad kõrgema level of evidence'iga seosed ning samuti suunised, mis kirjeldaksid ohtlikkust ja alternatiivset ravi. Nagu eelnevalt mainitud, siis on 30-st ravimist kolmel valitud andmebaasides olemas kirjed ravi muutmise kohta. Sellest on võimalik järeldada, et ainult suurimat tarbimist vaadeldes ei ole võimalik teha adekvaatseid soovitusi ravim-geeni paaride rakendamiseks. Sellest lähtudes vaadeldi kõiki VIP-dega seotud ravimeid, mida Eestis kasutatakse.

### 3.3. Tähtsate farmakogeenidega seotud ravimid

Kokku leiti tingimustele vastavaid seoseid 1008, mis hõlmavad 44 tähtsat farmakogeeni ja 348 erinevat variatsiooni.

Suurima annotatsioonide arvuga geen oli *RYR1*, mille puhul oli seoste arv 109. 108 neist annotatsioonidest on seotud isofluraani, desfluraani ja levosfluraaniga, igapäevaselt 36 unikaalset variatsiooni. Anesteesiat kasutatakse haiglates ja seega on kasutus vähene, 2015. aastal ei tarbitud neid üldse. Kuid lisaks on üks seos ensüümi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ehk statiinidega, mis kuuluvad liigkolesterooliveresuse raviks kasutatavate ravimite klassi. Statiine kasutab ligikaudu 51 inimest 1000-st igapäevaselt, DPD definitsiooni kohaselt. Seega, kuigi suurema osaga *RYR1* geeni annotatsioonide puhul ei leia ravimid laia kasutust, on see geen siiski seotud väga olulise rühma ravimitega.

Iga geeni testimise mõju hindamiseks leiti iga geeniga seotud ravimite kogukasutus. Suurima annotatsioonide arvuga geenidega seotud ravimite kogukasutus on toodud joonisel 5.

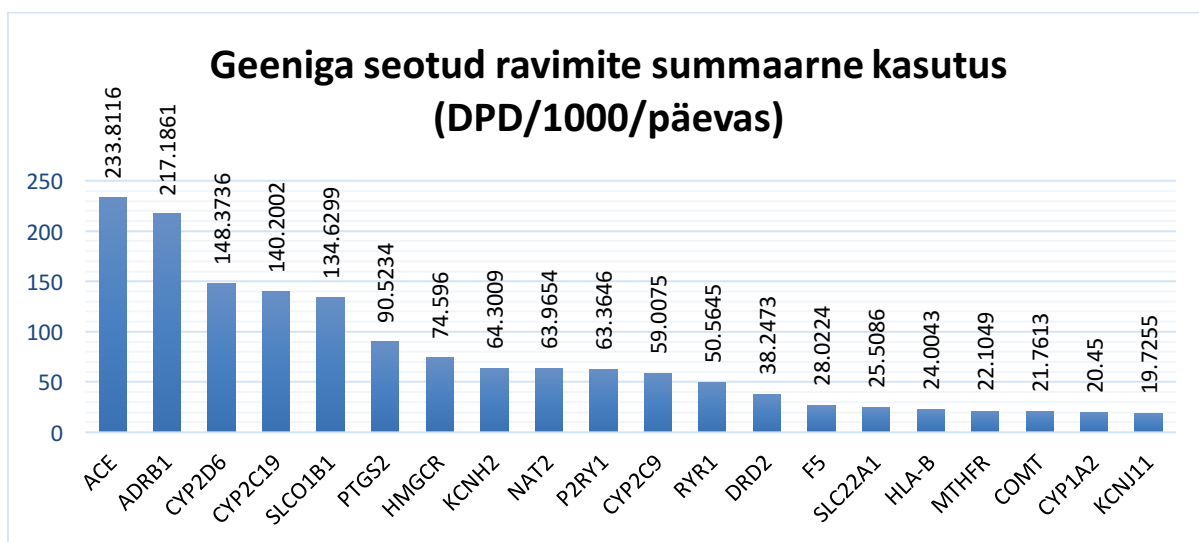


**Joonis 5: Kahekümne suurima arvu annotatsioonidega geenidega seotud ravimite summaarne DPD/1000/päevas**

Tulemustest on näha, et suurima arvu annotatsioonidega ravimite hulgas on neid, millega seotud ravimite kasutus on vähene. Näiteks geenide *DPYD* ja *EGFR*-iga seotud ravimeid 2015. aastal ei tarbitud. *EGFR* geeniga on põhiliselt seotud vähiravimid, mida Eestis ei kasutata. Seega ei ole annotatsioonide arv ainus geeni mõjususe määraja.

Personaalmehitsiinis rakendamise seisukohalt on aga oluline geeni lai mõju, seda nii ravimite ja variantide rohkuse kui ka ravimi kasutuse seisukohalt, jättes siinkohal lihtsuse ja vajaliku informatsiooni puudumise tõttu arvestamata geenivariantide sagedust populatsioonis – samuti oluline faktor.

Seega järjestati geenid seotud ravimite kogukasutuse põhised, et näha millised geenid võiksid olla populatsioonis kõige mõjusamad. 20 suurima kogukasutusega ravimitega seotud geeni on toodud joonisel 6. Informatsioon kõigi antud uurimuses mainitud geenidega seotud ravimite kohta on toodud tabelitena töö lisades. (Lisa 2)



**Joonis 6: Geenidega seotud ravimite summaarne kasutuse 20 suurima väärtusega geeni.**

Kokku kasutatakse kõige enam geeniga *ACE* seotud ravimeid (233,8 DPD/1000 in/päevas). Selle geeniga on seotud erinevad ACE inhibiitorid. Üheks neist on ramipriil, mis on Eestis ka kasutatuimaks ravimiks. Eesti kolmekümne kasutatuima ravimi seast on geenil *ACE* seosed veel amlodipiini, atorvastatiini ja perindopriiliga.

Järgmisena kasutatakse Eestis enim geeniga *ADRB1* seotud ravimeid. *ADRB1*-ga seotud ravimeid kasutatakse vaid väikese osa võrra vähem kui geeniga *ACE* seotud ravimeid. Vahe on ligikaudu 17 ühikut. *ACE* inhibiitorite klassi kuuluvad ravimid on seotud ka selle geeniga ning

lisaks veel beetablokaatorid ning vererõhualandajad. Eestis 30 kasutatuima ravimi hulgast võib lisaks välja tuua metoprolooli.

Kasutuselt järgnevad *CYP2D6*, *CYP2C19* ja *SLCO1B1* geenidega seotud ravimid, mille tarbimine on mahult sarnane — suurima ja vähima väärtuse vahe on 14,2 ühikut. Vahe tarbimiselt kuuenda geeni, *PTGS2*-ga (90,5 DPD/1000 in/päevas), on u. 44,1 ühikut. Seega on näha, et esimesed viis geeni eristuvad seotud ravimite kasutuselt üsna tugevalt. Võib väita, et viis suurima kasutusega geeni – *ACE*, *ADRB1*, *CYP2D6*, *CYP2C19* ja *SLCO1B1* on populatsioonis kasutatavate ravimite seas seetõttu väga mõjusad.

Järjestades geenid kõigi sellega seotud ravimite summaarse kasutuse järgi, leiti, et 20 mõjusaimat geeni puhul moodustasid seotud ravimid 80,5% kõigist Eestis kasutatavatest ravimitest, mis teeb 96,3% ravimikasutusest.

Kuna selgus, et kasutus erineb antud nimekirja viienda ja kuuenda geeni puhul üsna märkimisväärselt (üle 40 ühiku), siis vaadeldi eraldi ka viit esimest geeni. Viie kõige mõjusama geeniga seotud ravimid moodustasid 82,0% kõigist ravimitest ehk 51,3% ravimite kasutusest.

Vaadeldes nii annotatsioonide arvu kui ka kasutuse poolest 20 esimest ravimit, kattuvad nimekirjades 14 geeni. Ravimite kasutuse poolest on mõjusad, kuid vähema arvu annotatsioonidega geenid *P2RY12*, *KCNH2*, *P2RY1*, *PTGS2*, *ACE* ja *HMGCR*.

Suure annotatsioonide arvuga on geenid *EGFR*, *NR1I2*, *DPYD*, *UGT1A1* ja *CYP2B6*, kuid nendega seotud ravimite kasutuselt ei kuulu need geenid 20 kõrgeima näitajaga geeni hulka. Näiteks on *DPYD* geeniga seotud 26 kliinilist annotatsiooni ning *EGFR*-iga 18, kuid neid ravimeid 2015. aastal Eestis ei tarbitud.

### **Ettepanekud testimiseks ja võrdlus USAs testitavate geenidega**

Lähtudes alapeatükis 3.1 püstitatud kriteeriumitest testimisele ja järgneva analüüsi tulemusel leidis autor, et farmakogeneetiliste testide arendamine oleks otstarbekas geenide *ACE*, *ADRB1*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *SLCO1B1* puhul, sest antud geenidega seotud ravimeid kasutatakse Eestis väga laialdaselt (vt joonis 6). Lisaks leidis autor mõjusa olevat geeni *PTGS2*, mis seotud ravimite kasutuse poolest on 6. kohal ning lisaks moodustavad selle geeniga seotud annotatsioonid 10 % Eestis 30 kasutatuima ravimiga seotud annotatsioonidest (vt joonis 4).

Kui võrrelda valitud geene viies USA tipphaiglas testitavate geenidega, siis on võimalik näha, et kattuvad kolm geeni: *CYP2D6*, *CYP2C19*, *SLCO1B1*. Ülejäänud USAs testitavate geenide puudumist autori poolt toodud valikus, saab põhjendada asjaoluga, et on ravimeid, mille kasutus ei ole niivõrd laialdane ning madal on ka kliiniliste annotatsioonide arv, kuid mille seosed konkreetsete geenivariantidega on väga toksilised. Antud töös kasutatud meetodikaga ei ole sellisel juhul võimalik geeni mõjususe tuvastamine ja seega oleks vajalik edasine uurimine just kõrge toksilisusega ravimite korral, juhindudes USAs rakendatud ravim-geeni paaridest.

## Kokkuvõte

Farmakogenoomika rakendamiseks on võimalus kasutada reageerivat üksikute geenide testimist või ennetavat mitmete geenide testimist. Reageeriva testimise negatiivseteks aspektideks on ooteaeg tulemuste saamisel ning vajalik korduvtestimine iga farmakogenoomilise ohuga ravimi määramisel patsiendile. Kõik viis tipphaiglat, mida uuriti, on kasutusele võtnud ennetava testimise, mis elimineerib mõlemad probleemid ja võimaldab farmakogenoomika laialdast rakendamist igapäevases kliinilises töös.

Arendades välja toimiva IT-infrastruktuuri, on võimalik muuta geneetilise info kasutamine arstidele kättesaadavaks ja lihtsasti kasutatavaks. Kliiniline rakendamine vajab nii aktiivset kui ka passiivset otsusetuge, mis peavad sisaldama infot patsiendi genotüübi ja fenotüübi kohta, nende mõju hinnangut ravimi toimele ja kui vaja, siis alternatiivse ravi soovitusi.

Otsusetoe programm ei asenda aga arstide teadmisi. Kuna hetkel on enamik raviarste omandanud hariduse ajal, mil farmakogenoomika rakendamine ei olnud niivõrd aktuaalne, siis tuleb panustada koolitustesse ja seminaridesse. Lisaks tuleb teha aktiivset teavitustööd uute ravim-geeni paaride rakendamisel süsteemi. Harimine on oluline nii üldiselt farmakogenoomika osas kui ka konkreetselt rakendatavate ravim-geeni paaride osas. Lisaks leiti, et kasulik oleks ka patsientide teadlikkuse tõstmine. Tulevikupatsient peaks olema informeeritud ja kaastatud oma ravis ning patsiendile suunatud informatsiooni valmistamine on samuti olulisel kohal farmakogenoomika rakendamisel.

Maksumus on probleemiks peamiselt geneetiliste testide hinna tõttu ning esialgu loomulikult vajaliku süsteemi arendamise pärast. Farmakogenoomiline testimine muudab aga ravi efektiivsemaks, doosi korrigeerimiseks kuluva aja vähendamisega. See on oluline, sest ravimi toime ei ole täielik enne kui ei ole leitud sobiv toimeaine kogus. Samuti vähenevad kulutused, mis on seotud geneetilisest variatsioonist põhjustatud ravimite kõrvaltoimetega.

Vaadeldud uurimustest võib järeldada, et ennetav testimine on võrreldes reageeriva testimisega pikas perspektiivis vähem kulukas. Vanderbilti ülikool näitas, et uurimusse kaasatud 10 000 patsiendi seas hoiti ennetava paljude geenide testimisega ära 5000 reageerivat üksiku geeni testi. Testimise hinda on võimalik vähendada DNA mikrokiiptehnoloogia kasutamisega, mis on odavam kui genoomi sekveneerimine. Kõik viis haiglat kasutavat mikrokiiptehnoloogiat, mõned lisaks ka üksikute DNA regioonide sekveneerimist. Mõlema tehnoloogia puhul on genotüübi määramise hind aastate jooksul tunduvalt vähenenud ning võib järgnevate aastate jooksul seda trendi jätkata. Seega ei erine geneetilise testi hind muudest haiglates teostavate uuringutega seotud kuludest.

Eestil on juba olemas mitmed eeldused analüüsitud näidete põhjal farmakogenoomika programmi loomiseks ning teatud aspektides võib võita, et isegi eelised. Eestile tuleb kasuks ühtne tervishoiu ja –kindlustussüsteem, kogemus elektrooniliste terviseandmetega, võrdlemisi väike ja geneetiliselt homogeenne populatsioon. Edasiste uuringute läbiviimisel farmakogenoomika osas on suureks eeliseks Eesti Geenivaramu, kus on genotüüpiseeritud pea 5% täiskasvanud populatsioonist.

Eesti ravimikasutuse ja PharmGKB kliiniste annotatsioonide võrdlemisel leiti, et kasutatavate ravimite seas leidub isegi vähe, mille kohta on tugevalt tõestatud farmakogenoomilised seosed ning erinevate organisatsioonide poolt loodud suunised. Sellest järeldati, et ei ole otstarbekas valida testitavaid gene võttes aluseks ainult ravimite kasutuse. Samas ei ole määrav kliiniliste seoste arv, sest on gene, millega on seotud palju variatsioone, kuid need ravimid ei ole laialdaselt kasutuses. Leiti, et geeni testimise kasulikku mõju on võimalik hinnata paremini kõigi sellega seotud ravimite kasutuse kaudu.

Järjestades geenid kõigi sellega seotud ravimite summaarse kasutuse järgi, leiti, et 20 mõjusaimat geeni puhul moodustasid seotud ravimid 80,5% kõigist Eestis kasutatavatest ravimitest ning see teeb 96,3% ravimikasutusest. Viie kõige mõjusama geeniga seotud ravimid moodustasid 82,0% kõigist ravimitest ehk 51,3% ravimite kasutusest. See näitab, et testitavate geenide hulk ei pea olema suur, et mõjutada väga paljude ravimite väljakirjutamist patsientidele. Analüüsi tulemusena leiti, et geneetilise testimise võimalusi tuleks edasi arendada geenide ACE, ADR1B1, CYP2D6, CYP2C19, SLCO1B1 ja PTGS2 jaoks.



Edaspidi tuleb leida välja pakutud geenidega seotud ravimid, mis on laialdase kasutusega ja omavad kõrge tasemega farmakogenoomilisi seoseid ning suuniseid. Seda on võimalik teha edasisel kirjanduse analüüsil. Samuti oleks võimalik tagada suurim efektiivsus testitavate geenide valimisel, uurides geenivariantide sagedust Eesti populatsioonis, mida on võimalik teostada Eesti Geenivaramu andmete põhjal.

## Kasutatud materjalid

20 aastat ravimikasutuse statistikat Eestis (2015) Ravimiamet [e-raamat]. Loetud: <http://www.digar.ee/arhiiv/nlib-digar:254737>, 22.02.2017.

AGEN(amlodipiin) infoleht (2016). Loetud: [http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/PIL/PIL\\_1109900.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/PIL/PIL_1109900.pdf), 26.02.2017.

Ampril (ramipriil) infoleht (2014). Loetud: [http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC\\_1190090.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1190090.pdf), 26.02.2017.

Astator infoleht (2016). Loetud: [http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/PIL/PIL\\_1470169.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/PIL/PIL_1470169.pdf), 20.02.2017.

Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L. (2002) Biochemistry. New York: W. H .Freeman.

Berocca Plus (foolhape) infoleht (2016). Loetud: [http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC\\_1400050.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1400050.pdf), 26.02.2017.

Bumgarner, R. (2013). Overview of DNA microarrays: types, applications, and their future. Current protocols in molecular biology, nr. 101, 22.1.1-22.1.1.11.

Clinical Annotation for rs1799752 (ACE), benazepril, perindopril and Diabetes Mellitus (level 3 Efficacy). Loetud: <https://www.pharmgkb.org/clinicalAnnotation/1183614619>, 21.02.2017.

Clinical Annotation for rs4149056 (SLCO1B1), enalapril and Essential hypertension (level 3 Toxicity/ADR) (2016). PharmGKB kodulehekülg. Loetud: <https://www.pharmgkb.org/clinicalAnnotation/1447953130>, 26.02.2017.

Clinical Annotation Levels of Evidence. PharmGKB kodulehekülg. Loetud: <https://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>, 22.02.2017.

CPIC guideline information for clopidogrel and CYP2C19 (2013) PharmGKB kodulehekülg. Loetud: <https://www.pharmgkb.org/guideline/PA166104948>, 22.02.2017.

Co-Perindalon(perindopril+indapamiid) infoleht (2014). Loetud: [http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC\\_1554375.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1554375.pdf), 26.02.2017.

CPIC guideline for simvastatin and SLCO1B1. (2014) PharmGKB kodulehekülg. Loetud: <https://www.pharmgkb.org/guideline/PA166105005>, 26.02.2017.

CPIC kodulehekülg. Loetud: <https://cpicpgx.org/>, 22.02.2017.

Crews, K. R., Cross, S. J., McCormick, J. N., Baker, D. K., Molinelli, A. R., Mullins, R., Relling, M. V. And Hoffman, J. M. (2011) Development And Implementation Of A Pharmacist-Managed Clinical Pharmacogenetics Service. American Journal of Health-System Pharmacy, nr. 68.2, lk 143-150.

Dosing Guidelines. PharmGKB kodulehekülg. Loetud: <https://www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do>, 22.02.2017.

Dudley, J., Karczewski, K. (2013) Exploring personal genomics. Oxford: Oxford University Press.

Dunnenberger, H. M., Crews, K. R., Hoffman, J. M., Caudle, K. E., Broeckel, U., Howard, S. C., Hunkler, R. J., Klein, T. E., Evans, W. E., Relling, M. V.(2015) Preemptive Clinical Pharmacogenetics Implementation: Current Programs in Five US Medical Centers. Annual Review of Pharmacology And Toxicology, 55(1), 89-106.

Emzok(metoprololartaat) infoleht (2014). Loetud: [https://www.kliinik.ee/static/ravimid/PIL/PIL\\_1010811.pdf](https://www.kliinik.ee/static/ravimid/PIL/PIL_1010811.pdf), 26.02.2017.

Ferretab comp (foolhape) infoleht (2015). Loetud: [http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC\\_1041006.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1041006.pdf), 26.02.2017.

Gene-specific Information Tables for CYP2C19 [joonis 1]. PharmGKB kodulehekülg. Loetud: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials>, 27.02.2017.

Golan, D., Tashjian, A., Armstrong, E., Armstrong, A. (2008) Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basics of Drug Therapy. Second Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Gottesman, O., Scott, S. A., Ellis, S. B., Overby, C. L., Ludtke, A., Hulot, J. S., Hall, J., Chatani, K., Myers, K., Kannry, J. L., Bottinger, E. P. (2013) The CLIPMERGE PGx Program: Clinical Implementation of Personalized Medicine through Electronic Health Records and Genomics Pharmacogenomics. Clinical Pharmacology and Therapeutics, nr 94(2), lk 214-217

Guengerich, F.P. (2008) Cytochrome p450 and chemical toxicology. Chemical Research in Toxicology. 21 (1): 70–83.

Heinaru, A. (2012). Geneetika. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus.

Hoffman, J.M., Haidar, C.E., Wilkinson, M.R., Crews, K.R., Baker, D.K., Kornegay, N. M., Yang, W., Pul, C. H., Reiss, U. M., Gaur, A. H., Howard, S. C., Evans, W. E., Broeckel, U., Relling, M. V. (2014). PG4KDS: A Model for the Clinical Implementation of Pre-emptive Pharmacogenetics. American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics, nr 1, lk 45–65.

Hybridization of target to the probe. [joonis 2]. (2009) Loetud: [https://en.wikipedia.org/wiki/DNA\\_microarray#/media/File:NA\\_hybrid.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_microarray#/media/File:NA_hybrid.svg), 28.02.2017.

Ibumax (ibuprofeen) infoleht (2016). Loetud: [http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC\\_1073012.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1073012.pdf), 26.02.2017.

Johnson, J., Elsey, A., Clare-Sazler, M., Nessler, D., Conlon, M., Nelson, D. (2014) University of Florida and Shands Hospital Personalized Medicine Program: clinical implementation of pharmacogenetics. Pharmacogenomics, nr. 14(7), lk: 723-726

Kalberg, S. (2016) Geenivaramu toetab personaalse meditsiini arengut. Loetud: <http://epl.delfi.ee/news/tervis/geenivaramu-toetab-personaalse-meditsiini-arengut?id=74485519>, 28.02.2017.

KCNJ11 Gene. GeneCards kodulehekülg. Loetud: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=KCNJ11>, 26.02.2017.

Li, J., Bluth, M. (2011) Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: implications for cancer therapy. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, nr. 4, 11-33.

Mangravite, L. M., Thorn, C.F., Krauss, R. M. (2006) Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment. *The Pharmacogenomics Journal*, nr 6, lk 360-374.

McClellan (1999) Types of Mutations. Loetud: <https://www.ndsu.edu/pubweb/~mcclellan/plsc431/mutation/mutation4.htm> , 2.01.2017

Medicines consumption in DDD/1000/day in 2015 (2015). Estonian Medicine agency.

MTHFR Gene (2016). Genetics Home Reference kodulehekül. Loetud: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTHFR>, 26.02.2017.

Overview of the PharmGKB. PharmGKB kodulehekül. Loetud: <https://www.pharmgkb.org/page/overview>, 22.02.2017.

Pathways. PharmGKB kodulehekül. Loetud: <https://www.pharmgkb.org/view/pathways.do>, 22.02.2017.

Phillips, K.A., Veenstra, D.L., Oren, E., Lee, J.K., Sadee, W. (2001) Potential Role of Pharmacogenomics in Reducing Adverse Drug Reactions. A Systematic Review. *The Journal of the American Medical Association*, nr 286.18 lk 2270-2279.

Pulley, J. M., Denny, J. C., Peterson, J. F., Bernard, G. R., Vnencak-Jones, C. L., Ramirez, A. H., Delaney, J. T., Bowton, E., Brothers, K., Johnson, K., Crawford, D. C., Schildcrout, J., Masys, D. R., Dilks, H. H., Russell, W. A., Clayton, E. W., Shultz, E., Laposata, M., McPherson, J., Jirjis, J. N., Roden, D. M. (2012) Operational implementation of prospective genotyping for personalized medicine: The design of the Vanderbilt PREDICT Project. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, nr 92(1), lk 87-95.

SLC22A1 Gene. GeneCards kodulehekül. Loetud: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC22A1>, 26.02.2017.

SLCO1B1 Gene. GeneCards kodulehekül. Loetud: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLCO1B1>, 26.02.2017.

Zilmer, M., Rehema, A., Soomets, E., Zilmer, K. (2015) Inimkeha põhilised biomolekulid. Inimorganismi metabolism. Tartu.

Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. U.S Food and Drug Administration kodulehekül. Loetud: <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>, 25.01.2017.

Tartu Ülikooli Geenivaramu kodulehekül. Loetud: <http://www.geenivaramu.ee/>, 26.02.2017.

Tervise infosüsteemi võimalused. Eesti e-Tervise Sihtasutuse kodulehekül. Loetud: <http://www.e-tervis.ee/index.php/et/2012-07-22-08-57-49/tervise-infosysteemi-voimalused>, 26.02.2017.

The Cost of Sequencing a Human Genome (2016). National Human Genome Research Institute. Loetud: <https://www.genome.gov/sequencingcosts/>, 28.02.2017.

Torasemide HEXAL 10 mg infoleht (2013). Loetud: [http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC\\_1422717.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1422717.pdf), 28.02.2017.

Torasemide HEXAL 100/200 mg infoleht (2016). Loetud: [http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC\\_1158106.pdf](http://ravimiregister.ravimiamet.ee/Data/SPC/SPC_1158106.pdf), 28.02.2017.

Tymoczko, J.L., Berg, J. M., Stryer, L. (2016) Biokeemia. Tallinn: TTÜ kirjastus.

Wikipedia (2015) s. v. Angiotensiini konverteeriv ensüüm. Loetud: [https://et.wikipedia.org/wiki/Angiotensiini\\_konverteeriv\\_ens%C3%BC%C3%BCm](https://et.wikipedia.org/wiki/Angiotensiini_konverteeriv_ens%C3%BC%C3%BCm), 22.02.2017.

VIP Genes. Pharmgkb.org. Loetud: <https://www.pharmgkb.org/view/vips.jsp>, 2.01.2017.

VIPs: Very Important Pharmacogenes. PharmGKB. Loetud: <https://www.pharmgkb.org/view/vips.jsp>, 22.02.2017.

# Lisa 1

## Eestis kasutatuimad ravimid

Tabel 3. 30 Eestis enim kasutatavat ravimit, seosed VIP-dega ning ametlikud suunised

Jhk nr	ATC koode	Toimeaine nimetus	DDP/1000 in/päevas	Käsimüügi(K) või retseptiravim(R)	CPC suunised	DPWG suunised	CPND5 suunised	PRO-suunised	FDA määrge	Seotus VIP-ga (mahimiste arv)
1	C09AA05	rampriil	59,2425	R	0	0	0	0	0	2
2	B01AC08	asetuilsaltsiühape+ magneesiumsulfaatid	48,6554	K	0	0	0	0	0	7
3	C08CA01	amiodipiin	30,7782	R	0	0	0	0	0	9
4	C10AA07	rosuvastatiin	27,0051	R	0	0	0	0	2	3
5	M01AE01	ibuprofeen	26,2815	K,R	0	0	0	0	0	2
6	A02BC01	omeprasool	26,2662	K,R	0	1	0	0	1	3
7	C07AB02	metoprolool	23,2041	R	0	1	0	0	1	12
8	R01AA07	külometasoolin	21,6619	K	0	0	0	0	0	0
9	C09CA07	telmisartaan	21,4958	R	0	0	0	0	0	0
10	A10BA02	metformiin	19,7255	R	0	0	0	0	0	6
11	C07AB02	nebivolool	19,2965	R	0	0	0	0	0	0
12	H03AA01	naatriumlevotiroksiin	16,299	R	0	0	0	0	0	0
13	N05CF01	zopikloon	16,0994	R	0	0	0	0	0	0
14	C10AA05	atovastatiin	15,7509	R	0	0	0	0	0	16
15	B01AC06	asetuilsaltsiühape	14,5611	K	0	0	0	0	0	13
16	C09AA02	enalaprill	13,8544	R	0	0	0	0	0	3
17	C09BA04	perindopriil+indapamiid	11,8815	R	0	0	0	0	0	1
18	C03CA04	torasemiid	11,4465	R	0	0	0	0	0	1
19	C09AA02	enalaprill+hidroklorotiasiid	11,1154	R	0	0	0	0	0	3
20	C09DA07	telmisartaan+hidroklorotiasiid	10,5493	R	0	0	0	0	0	0
21	M01AB05	diklofenak	10,3226	R	0	0	0	0	0	4
22	C01EB15	trimetasoolin	9,728	R	0	0	0	0	0	0
23	M01AX05	glükooksamiin	9,3371	K, R	0	0	0	0	0	0
24	A10BB09	glüklastid	9,0706	R	0	1	0	0	0	0
25	C09AA09	fosinopriil	9,0348	R	0	0	0	0	0	0
26	C09CA06	landesartaan	7,993	R	0	0	0	0	0	0
27	B01AF01	riveroksabaan	7,9562	R	0	0	0	0	0	0
28	B03BB01	foolhape	7,8934	K	0	0	0	0	0	3
29	C08CA13	lerkandipiin	7,8239	R	0	0	0	0	0	0
30	C01DA14	isorobitmonitraat	7,8187	R	0	0	0	0	0	0
Summa					0	3	0	0	4	88

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

## Lisa 2

### VIP-dega seotud ravimite kasutus

Tabel 4. Geeniga ACE seotud ravimite kasutus

<i>ACE</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	ACE inhibitors, plain	1	84,7835
	Amlodipine(O)	1	30,7782
	Atorvastatin(O)	1	15,7509
	Atorvastatin+ Amlodipine(O)	1	0,4721
	Candesartan+ Amlodipine(O)	1	0,0662
	Captopril(O)	1	0,0897
	Fluvastatin(O)	1	0,7775
	Lisinopril+ Amlodipine(O)	1	2,3524
	Perindopril+ Amlodipine(O)	1	4,3264
	Perindopril+ Amlodipine+ Indapamide(O)	1	3,6151
	perindopril+indapamide	1	11,6815
	Pravastatin(O)	1	0,4581
	Ramipril(O)	2	59,2425
	Ramipril+ Amlodipine(O)	1	1,6927
	Telmisartan+ Amlodipine(O)	1	6,2658
	Torasemide(O)	1	11,4465
	Valsartan+ Amlodipine(O)	1	0,0051
	Valsartan+ Amlodipine+ Hydrochlorothiazide(O)	1	0,0074
<b>Summa</b>			<b>233,8116</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal



**Tabel 5. Geeniga *SLCO1B1* seotud ravimid**

<b><i>SLCO1B1</i></b>	<b>Ravim (toimeaine)</b>	<b>Seoste arv geeniga</b>	<b>DPD/1000 in</b>
	Atorvastatin(O)	5	15,7509
	Atorvastatin+ Amlodipine(O)	5	0,4721
	Cytarabine(P)	2	
	Daunorubicin(P)	1	
	Docetaxel(P)	1	
	Doxorubicin(P)	1	
	Enalapril(O)	1	13,8544
	Enalapril(P)	1	0,0015
	Enalapril+ Hydrochlorothiazide(O)	1	11,1154
	Epirubicin(P)	1	
	Fludarabine(P)	1	
	Fluvastatin(O)	2	0,7775
	HMG CoA reductase inhibitors	3	50,5645
	Idarubicin(P)	1	
	Irinotecan(P)	3	
	Mitoxantrone(P)	1	
	Mycophenolic acid(O)	1	0,2371
	Mycophenolic acid(P)	1	0,0002
	Olmesartan medoxomil(O)	1	2,324
	Olmesartan medoxomil+ Amlodipine(O)	1	3,1834
	Olmesartan medoxomil+ Amlodipine+ Hydrochlorothiazide(O)	1	0,9443
	Olmesartan medoxomil+ Hydrochlorothiazide(O)	1	0,4929
	Pravastatin(O)	5	0,4581
	Rifampicin+ Isoniazid(O)	1	0,0867
	Rocuronium bromide(P)	1	
	Rosuvastatin(O)	3	27,0051
	Simvastatin(O)	3	6,5729
	Sorafenib(O)	2	
	Ticagrelor(O)	2	0,7889
<b>Summa</b>			<b>134,6299</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 6. Geeniga CYP2D6 seotud ravimid**

<b>CYP2D6</b>	<b>Ravim (toimeaine)</b>	<b>Seoste arv geeniga</b>	<b>DPD/1000 in</b>
	Acetylsalicylic acid (O)	4	14,5611
	Acetylsalicylic acid + Ascorbic acid(O)	2	0,1481
	Acetylsalicylic acid + Magnesium oxide(O)	2	48,6554
	Amitriptyline(O)	1	1,5641
	ANTIPSYCHOTICS	2	8,6596
	Atomoxetine(O)	1	0,0619
	Carvedilol(O)	1	0,6634
	Citalopram(O)	3	1,5158
	Clomipramine(O)	2	0,0677
	Clomipramine(P)	1	0
	Codeine+ Guaifenesin(O)	1	0,048
	Codeine+ Paracetamol(O)	1	1,9628
	Dihydrocodeine(O)	1	0,0712
	Donepezil(O)	1	0,5558
	Escitalopram(O)	4	5,7828
	Flecainide(O)	1	0,0797
	Flecainide(P)	1	0,0003
	Fluoxetine(O)	3	2,8829
	Fluvoxamine(O)	3	0,0091
	Gefitinib(O)	1	
	Granisetron(O)	1	0,0596
	Granisetron(P)	1	0,0567
	Haloperidol(O)	1	0,5741
	Haloperidol(P)	1	0,2046
	Imipramine(O)	1	0,0022
	Metoprolol(O)	4	23,2041
	Metoprolol(P)	4	0,0011
	Mianserin(O)	1	0,0009
	Mirtazapine(O)	1	1,6387
	Nevirapine(O)	1	0,0294
	Nortriptyline(O)	1	0,4378
	Olanzapine(O)	1	1,7922
	Olanzapine(P)	1	0,014
	Ondansetron(O)	1	0,001
	Ondansetron(P)	1	0,0041
	Oxycodone(O)	1	0,2674
	Oxycodone+ Naloxone(O)	1	0

	Paracetamol+ Chlorphenamine+ Pseudoephedrine+ Dextromethorphan(O)	1	0,3794
	Paracetamol+ Codeine(O)	1	0,5616
	Paracetamol+ Codeine+ Caffeine(O)	1	1,0135
	Paracetamol+ Dextromethorphan(O)	1	0,0004
	Paracetamol+ Pseudoephedrine+ Dextromethorphan(O)	1	0,4228
	Paroxetine(O)	3	2,2445
	Propafenone(O)	1	3,9531
	Propafenone(P)	1	0,0052
	Risperidone(O)	2	0,6172
	Risperidone(P)	2	0,0238
	Sertraline(O)	2	3,0248
	Tamoxifen(O)	2	0,6345
	Timolol(S)	2	7,0962
	Timolol+ Bimatoprost(S)	1	0,93
	Timolol+ Brimonidine(S)	1	0,0002
	Timolol+ Brinzolamide(S)	1	2,1716
	Timolol+ Dorzolamide(S)	1	3,358
	Timolol+ Latanoprost(S)	1	0,5874
	Timolol+ Tafluprost(S)	1	0,0026
	Timolol+ Travoprost(S)	1	0,4933
	Tolperisone(O)	1	0,0035
	Tolterodine(O)	1	0,2677
	Tramadol(O)	1	2,1006
	Tramadol(P)	1	0,0528
	Tramadol(R)	1	0,0051
	Tramadol+ Paracetamol(O)	1	0,024
	Venlafaxine(O)	3	2,153
	Vortioxetine(O)	1	0,1785
	Zuclopenthixol(O)	1	0,087
	Zuclopenthixol(P)	2	0,4037
<b>Summa</b>			<b>148,3736</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 7. Geeniga PTGS2 seotud ravimid**

<b>PTGS2</b>	<b>Ravim (toimeaine)</b>	<b>Seoste arv geeniga</b>	<b>DPD/1000 in</b>
	Acetylsalicylic acid (O)	3	14,5611
	Acetylsalicylic acid + Ascorbic acid(O)	2	0,1481

	Acetylsalicylic acid + Magnesium oxide(O)	2	48,6554
	Atenolol(O)	1	0,8772
	Capecitabine(O)	1	
	Ibuprofen(O)	1	26,2815
	Ibuprofen(P)	1	0,0001
	Oxaliplatin(P)	1	
<b>Summa</b>			<b>90,5234</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 8. Geeniga CYP2C19 seotud ravimid**

<i>CYP2C19</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	Acetylsalicylic acid (O)	2	14,5611
	Acetylsalicylic acid + Ascorbic acid(O)	1	0,1481
	Acetylsalicylic acid + Magnesium oxide(O)	1	48,6554
	Amitriptyline(O)	3	1,5641
	Bupropione(O)	1	0,3227
	Busulfan(O)	1	
	Busulfan(P)	1	
	Citalopram(O)	3	1,5158
	Clobazam(O)	1	0,0134
	Clomipramine(O)	2	0,0677
	Clomipramine(P)	2	0
	Clopidogrel(O)	5	4,5561
	Cyclophosphamide(O)	1	
	Diazepam(O)	1	6,4705
	Diazepam(P)	1	0,1536
	Diazepam(R)	1	0,0123
	Escitalopram(O)	5	5,7828
	Esomeprazole(O)	2	6,0119
	Esomeprazole(P)	2	0,1887
	Imipramine(O)	3	0,0022
	Lansoprazole(O)	3	0,0002
	Naproxen+ Esomeprazole(O)	2	5,2254
	Omeprazole(O)	3	26,2662
	Pantoprazole(O)	3	7,3393

	Pantoprazole(P)	3	0,0096
	Sertraline(O)	1	3,0248
	Tacrolimus(C)	2	
	Tacrolimus(O)	2	0,1114
	Tacrolimus(P)	2	0,0001
	Tamoxifen(O)	1	0,6345
	Voriconazole(O)	2	0,0069
	Voriconazole(P)	2	0,0007
	Warfarin(O)	2	7,5547
	<b>Summa</b>		<b>140,2002</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 9. Geeniga SLC22A1 seotud ravimid**

<i>SLC22A1</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	Amantadine(O)	1	0,3429
	Amantadine(P)	1	
	Dopamine agonists	1	0,7176
	Imatinib(O)	1	
	Lamotrigine(O)	1	0,4517
	Levodopa + Benserazide(O)	1	0,791
	Levodopa + Carbidopa(intestin)	1	
	Levodopa + Carbidopa(O)	1	0,2928
	Levodopa + Carbidopa+ Entacapone(O)	1	0,3009
	Metformin(O)	5	19,7255
	Morphine(O)	1	0,1297
	Morphine(P)	1	0,0448
	Selegiline(O)	1	0,0008
	Sumatriptan(N)	1	0,0005
	Sumatriptan(O)	1	0,5519
	Tramadol(O)	1	2,1006
	Tramadol(P)	1	0,0528
	Tramadol(R)	1	0,0051
	<b>Summa</b>		<b>25,5086</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 10. Geeniga NAT2 seotud ravimid**

<i>NAT2</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	Acetylsalicylic acid (O)	2	14,5611
	Acetylsalicylic acid + Ascorbic acid(O)	1	0,1481
	Acetylsalicylic acid + Magnesium oxide(O)	1	48,6554
	Cyclophosphamide(O)	1	
	Docetaxel(P)	1	
	DRUGS FOR TREATMENT OF TUBERCULOSIS	2	0,3189
	Ethambutol(O)	3	0,0522
	Isoniazid(O)	4	0,0439
	Pyrazinamide(O)	3	0,0487
	Rifampicin(O)	2	0,0196
	Rifampicin+ Isoniazid(O)	4	0,0867
	Thalidomide(O)	1	0,0308
<b>Summa</b>			<b>63,9654</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 12. Geeniga P2RY1 seotud ravimid**

<i>P2RY1</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	Acetylsalicylic acid (O)	2	14,5611
	Acetylsalicylic acid + Ascorbic acid(O)	1	0,1481
	Acetylsalicylic acid + Magnesium oxide(O)	1	48,6554
<b>Summa</b>			<b>63,3646</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 13. Geeniga ADRB1 seotud ravimid**

<i>ADRB1</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	ACE inhibitors, plain	1	84,7835

	Angiotensin II antagonists, plain	1	42,2995
	ANTIHYPERTENSIVES	1	3,8086
	Atenolol(O)	1	0,8772
	BETA BLOCKING AGENTS	2	47,5676
	Cisplatin(P)	1	
	Dobutamine(P)	1	0,0052
	Metoprolol(O)	1	23,2041
	Metoprolol(P)	3	0,0011
	Timolol(S)	2	7,0962
	Timolol+ Bimatoprost(S)	1	0,93
	Timolol+ Brimonidine(S)	1	0,0002
	Timolol+ Brinzolamide(S)	1	2,1716
	Timolol+ Dorzolamide(S)	1	3,358
	Timolol+ Latanoprost(S)	1	0,5874
	Timolol+ Tafluprost(S)	1	0,0026
	Timolol+ Travoprost(S)	1	0,4933
<b>Summa</b>			<b>217,1861</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 14. Geeniga *HMGCR* seotud ravimid**

<i>HMGCR</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	Atorvastatin(O)	2	15,7509
	Atorvastatin+ Amlodipine(O)	2	0,4721
	Fluvastatin(O)	1	0,7775
	HMG CoA reductase inhibitors	3	50,5645
	Pravastatin(O)	2	0,4581
	Simvastatin(O)	4	6,5729
<b>Summa</b>			<b>74,596</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 15. Geeniga *MTHFR* seotud ravimid**

<i>MTHFR</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	Bevacizumab(P)	1	
	Capecitabine(O)	2	
	Carboplatin(P)	2	
	Cisplatin(P)	2	
	Clozapine(O)	1	0,5665

	Cyanocobalamin(P)	1	6,1472
	Cyclophosphamide(O)	1	
	Cyclophosphamide(P)	1	
	Disulfiram(O)	1	0,2358
	Disulfiram(P)	1	
	Fluorouracil(P)	2	
	Folic acid(O)	2	7,8934
	Mercaptopurine(O)	1	
	Methotrexate(O)	8	2,4783
	Methotrexate(P)	8	
	Nitrous oxide(I)	2	
	Olanzapine(O)	1	1,7922
	Olanzapine(P)	1	0,014
	Pemetrexed(P)	2	
	Pravastatin(O)	1	0,4581
	Thiamine+ Pyridoxine+ Cyanocobalamin(O)	1	1,4983
	Thiamine+ Pyridoxine+ Cyanocobalamin+ Lidocaine(P)	1	0,2432
	Thiamine+ Riboflavin+ Pyridoxine+ Cyanocobalamin+ Ascorbic acid+ Biotin+ Nicotinamide+ Calcium pantothenate+ Calcium+ Magnesium+ Folic acid+ Zinc(O)	1	0,7779
<b>Summa</b>			<b>22,1049</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 16. Geeniga *KCNJ11* seotud ravimid**

<i>KCNJ11</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	Metformin(O)	1	19,7255
	Sulfonamides, plain	2	
<b>Summa</b>			<b>19,7255</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 17. Geeniga *RYR1* seotud ravimid**

<i>RYR1</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	Desflurane(I)	36	



	HMG CoA reductase inhibitors	1	50,5645
	Isoflurane(I)	36	
	Sevoflurane(I)	36	
<b>Summa</b>			<b>50,5645</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 18. Geeniga *CYP2C9* seotud ravimid**

<i>CYP2C9</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	Busulfan(O)	1	
	Busulfan(P)	1	
	Celecoxib(O)	2	0,6316
	Clopidogrel(O)	2	4,5561
	Diclofenac(C)	1	
	Diclofenac(O)	2	10,3226
	Diclofenac(P)	2	0,3613
	Diclofenac(R)	2	0,4354
	Diclofenac(S)	1	
	Diclofenac(TD)	1	
	Diclofenac+ Misoprostol(O)	2	0,0498
	Flurbiprofen(O)	2	0,1578
	Fluvastatin(O)	1	0,7775
	Lornoxicam(O)	1	0,8971
	Lornoxicam(P)	1	0,0039
	Losartan(O)	3	5,2925
	Losartan+ Hydrochlorothiazide(O)	3	2,9282
	Olanzapine(O)	1	1,7922
	Olanzapine(P)	1	0,014
	Phenytoin(O)	7	0,0449
	Phenytoin(P)	7	0,0029
	Simvastatin(O)	2	6,5729
	Sulfonamides, plain	6	16,6121
	Warfarin(O)	19	7,5547
<b>Summa</b>			<b>59,0075</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 19. Geeniga *DRD2* seotud ravimid**

<i>DRD2</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
-------------	-------------------	--------------------	-------------

	Amisulpride(O)	1	0,0819
	ANALGESICS	1	17,3253
	Antiinflammatory agents, non-steroids	1	
	ANTIPSYCHOTICS	4	8,6596
	Bupropione(O)	1	0,3227
	Clozapine(O)	2	0,5665
	Cocaine(C)	3	
	Disulfiram(O)	1	0,2358
	Disulfiram(P)	1	
	Ergot alkaloids	1	0,0039
	Methadone(O)	5	1,3852
	Nicotine(O)	1	0,6909
	Nicotine(TD)	1	0,4471
	Olanzapine(O)	12	1,7922
	Olanzapine(P)	12	0,014
	OPIOIDS	1	4,7728
	Rasagiline(O)	1	0,756
	Risperidone(O)	7	0,6172
	Risperidone(P)	7	0,0238
	Sumatriptan(N)	1	0,0005
	Sumatriptan(O)	1	0,5519
<b>Summa</b>			<b>38,2473</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 21. Geeniga *HLA-B* seotud ravimid**

<b><i>HLA-B</i></b>	<b>Ravim (toimeaine)</b>	<b>Seoste arv geeniga</b>	<b>DPD/1000 in</b>
	Abacavir(O)	1	0,0077
	Allopurinol(O)	2	3,9685
	Amoxicillin(O)	1	2,605
	Amoxicillin+ Clavulanic acid(O)	1	2,1358
	Amoxicillin+ Clavulanic acid(P)	1	0,0836
	ANTIPILEPTICS	1	8,0538
	Carbamazepine(O)	9	2,1989
	Clindamycin(C)	2	
	Clindamycin(O)	2	0,1871
	Clindamycin(P)	2	0,0189
	Clindamycin(V)	2	0,0794

	Clindamycin+ Benzoyl peroxide(C)	2	
	Clindamycin+ Tretinoin(C)	2	
	Dapsone(O)	1	0,0171
	Flucloxacillin(O)	1	0,0008
	Lamivudine+ Abacavir(O)	1	1,0188
	Lamotrigine(O)	2	0,4517
	Nevirapine(O)	2	0,0294
	Oxcarbazepine(O)	9	0,8671
	Peginterferon alfa-2a(P)	1	0,101
	Peginterferon alfa-2b(P)	1	0,0708
	Phenobarbital(O)	1	0,3741
	Phenobarbital(P)	1	0,0021
	Phenytoin(O)	3	0,0449
	Phenytoin(P)	3	0,0029
	Propylthiouracil(O)	1	0,6807
	Ribavirin(O)	2	0,1454
	Sulfasalazine(O)	2	0,8588
	<b>Summa</b>		<b>24,0043</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 22. Geeniga *CYP2B6* seotud ravimid**

<i>CYP2B6</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	Antivirals for treatment of HIV infections, combinations	1	2,7853
	Bupropione(O)	3	0,3227
	Clopidogrel(O)	1	4,5561
	Cyclophosphamide(O)	10	
	Cyclophosphamide(P)	6	
	DRUGS FOR TREATMENT OF TUBERCULOSIS	1	0,3189
	Efavirenz(O)	11	0,6853
	Imatinib(O)	1	
	Ketamine(P)	1	
	Methadone(O)	3	1,3852
	Mirtazapine(O)	2	1,6387
	Mitotane(O)	1	
	Nevirapine(O)	7	0,0294
	Propofol(P)	1	
	<b>Summa</b>		<b>11,7216</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 23. Geeniga *UGT1A1* seotud ravimid**

<i>UGT1A1</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	Atazanavir(O)	3	0,0156
	Carvedilol(O)	2	0,6634
	Deferasirox(O)	2	
	Irinotecan(P)	7	
	Lopinavir+ Ritonavir(O)	1	0,6619
	Nilotinib(O)	1	
	Olanzapine(O)	1	1,7922
	Olanzapine(P)	1	0,014
	Ombitasvir+ Paritaprevir+ Ritonavir(O)	4	0,0064
	Pazopanib(O)	1	
	Ritonavir(O)	2	0,0501
	Sorafenib(O)	1	
<b>Summa</b>			<b>3,2036</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 24. Geeniga *COMT* seotud ravimid**

<i>COMT</i>	Ravim (toimeaine)	Seoste arv geeniga	DPD/1000 in
	ANTIPSYCHOTICS	3	8,6596
	Bupropione(O)	1	0,3227
	Cisplatin(P)	2	
	Clozapine(O)	1	0,5665
	Fluvoxamine(O)	1	0,0091
	Haloperidol(O)	1	0,5741
	Haloperidol(P)	1	0,2046
	Levodopa + Carbidopa+ Entacapone(O)	1	0,3009
	Morphine(O)	1	0,1297
	Morphine(P)	1	0,0448
	Nicotine(O)	1	0,6909
	Nicotine(TD)	1	0,4471
	OPIOIDS	4	4,7728
	Paroxetine(O)	1	2,2445

	Risperidone(O)	2	0,6172
	Risperidone(P)	2	0,0238
	Venlafaxine(O)	1	2,153
<b>Summa</b>			<b>21,7613</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 25. Geeniga VKORC1 seotud ravimid**

<b>VKORC1</b>	<b>Ravim (toimeaine)</b>	<b>Seoste arv geeniga</b>	<b>DPD/1000 in</b>
	Warfarin(O)	17	7,5547
	<b>Total</b>		<b>7,5547</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 26. Geeniga NR1I2 seotud ravimid**

<b>NR1I2</b>	<b>Ravim (toimeaine)</b>	<b>Seoste arv geeniga</b>	<b>DPD/1000 in</b>
	Atazanavir(O)	1	0,0156
	Carbamazepine(O)	4	2,1989
	Docetaxel(P)	3	
	Flucloxacillin(O)	1	0,0008
	Irinotecan(P)	1	
	Memantine(O)	1	0,1217
	Risperidone(O)	3	0,6172
	Risperidone(P)	3	0,0238
	Sunitinib(O)	1	
	Tacrolimus(C)	2	
	Tacrolimus(O)	2	0,1114
	Tacrolimus(P)	2	0,0001
<b>Summa</b>			<b>3,0895</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 27. Geeniga CYP1A2 seotud ravimid**

<b>CYP1A2</b>	<b>Ravim (toimeaine)</b>	<b>Seoste arv geeniga</b>	<b>DPD/1000 in</b>
	ANTIPSYCHOTICS	2	8,6596
	Carbamazepine(O)	1	2,1989
	Clopidogrel(O)	1	4,5561
	Clozapine(O)	1	0,5665

	Deferasirox(O)	2	
	Erlotinib(O)	1	
	Leflunomide(O)	1	0,4182
	Olanzapine(O)	1	1,7922
	Olanzapine(P)	1	0,014
	Paroxetine(O)	5	2,2445
<b>Summa</b>			<b>20,45</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 28. Geeniga *KCNH2* seotud ravimid**

<b><i>KCNH2</i></b>	<b>Ravim (toimeaine)</b>	<b>Seoste arv geeniga</b>	<b>DPD/1000 in</b>
	CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	1	58,4287
	Nitrendipine(O)	1	5,8722
<b>Summa</b>			<b>64,3009</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal

**Tabel 29. Geeniga *F5* seotud ravimid**

<b><i>F5</i></b>	<b>Ravim (toimeaine)</b>	<b>Seoste arv geeniga</b>	<b>DPD/1000 in</b>
	HORMONAL CONTRACEPTIVES FOR SYSTEMIC USE	1	28,0224
<b>Summa</b>			<b>28,0224</b>

Allikas: Autori koostatud Ravimiameti ja PharmGKB andmete põhjal.

## Resüme

Farmakogenoomika uurib seoseid geneetilise variatsiooni ja ravimite toime vahel. Hetkel ei ole Eestis arstidel võimalik laialdaselt kasutada geneetilist informatsiooni patsiendile sobivaima ravimi ja annuse määramiseks.

Käesoleva uurimistöö eesmärk oli anda ülevaade farmakogenoomika rakendamise võimalustest ja vajalikkusest personaalmeditsiinis. Uuriti, millised on eeldused farmakogenoomika programmi loomiseks ja kuidas Eestisse neid võimalusi luua. Tehtud järeldused on suunavad tulevikus sellise programmi rakendamiseks.

Uurimistöös anti ülevaade geneetilisest variatsioonist, keskendudes ühenukleotiidsetele polümorfismidele ja nende erinevatele tüüpidele ning võimalustest inimese genotüübi määramisel. Selgitati farmakogenoomika vajalikkust kirjeldades enim ravimeid mõjutava geeniperekonna CYP450 mõju ning viies USA tipphaiglas rakendatavaid programme.

Uurimuslikus osas analüüsiti varasemalt kirjeldatud käimasolevaid programme, mille abil leiti eeldused programmi loomiseks ning võrreldi olukorda Eestis. Selgus, et ennetav paljude geenide testimine on pikas perspektiivis efektiivsem kui reageeriv üksikute geenide testimine. Leiti, et rakendamiseks on vajalik ulatuslike IT-teenuste arendamine ja arstide koolitamine. Oluline on ka patsientide teadlikkuse tõstmine, mis aitaks muuta ravi efektiivsemaks. Eesti eelisteks leiti olevat suur kogemus e-teenuste, eriti elektrooniliste terviseandmete arendamisel, Eesti Geenivaramu biopank, mis loob võimalused edasisteks uurimusteks ning käivitamisel olev personaalmeditsiiniprogramm.

Lisaks võrreldi Eesti ravimikasutust PharmGKB kliiniliste annotatsioonidega ja mitmete organisatsioonide poolt avaldatud suunistega ravim-geeni paaridele. Selgus, et testitavaid gene on kõige otstarbekam valida, tuginedes kõigi geeniga seotud ravimite kogukasutusele. Konkreetselt soovitati geneetilise testimise arendamist eriti geenide *ACE*, *ADR1B1*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *SLCO1B1* ja *PTGS2* jaoks.

# Abstract

## Possibilities of Implementing Pharmacogenomics in the Estonian Personalised Medicine Initiative

A patient's response to the standard dose of a specific drug can vary from not having the desired clinical effect to dangerous side-effects. If information regarding a person's genetic variants were available, it could help make treatment safer and more effective. The aim of this research was to explain the necessity of the clinical implementation of pharmacogenomics and to make proposals for a programme in Estonia. Analysis of five ongoing pharmacogenomics programmes in the USA implied that preemptive array-based testing is more effective than reactive single-gene testing. All five programs demonstrate the development of both active and passive clinical decision support and educational efforts as means to make the use of genetic information more accessible to clinicians. Preemptive array-based testing reduces costs when compared to reactive testing. The cost of all technologies for analysis of DNA is falling, at the moment however, using DNA microarray technology is cheaper than sequencing. It was concluded that Estonia has many advantages for implementing such a programme— advanced infotechnological infrastructure, a small and relatively homogenous population, the Estonian Biobank, the personalised medicine initiative and the educational efforts of ePerMed. The statistics for Estonian Use of Medicine, PharmGKB clinical annotations and official published guidelines on gene-drug pairs were compared in order to determine genes for which testing should be implemented. The results highlighted that not many genes have to be tested in order to influence the outcomes of many prescriptive decisions. Consideration of pharmacogenomics testing was suggested for the following genes: *ACE*, *ADRI1B1*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *SLCO1B1* and *PTGS2*. Further studies are necessary to determine the appropriate drugs for implementation. The findings of this study suggest that the common barriers for implementing pharmacogenomics can be overcome and Estonia has great advantages for achieving that.



## Kinnitusleht

Kinnitan, et

- koostasin uurimistöö iseseisvalt. Kõigile töös kasutatud teiste autorite töödele ja andmeallikatele on viidatud;
- olen teadlik, et uurimistööd ei edastata teistele tulu teenimise eesmärgil ega jagata teadlikult plagieerimiseks.

.....  
kuupäev / nimi / allkiri

Tunnistan uurimistöö kaitsmisvalmiks.

Juhendaja / juhendajad

.....  
kuupäev / nimi / allkiri  
.....