

Farmakogenoomika – teekond ravivastuse päriliku varieeruvuse baasteadusest kliinilisse meditsiini

Jana Lass^{1,2}, Kristi Krebs¹, Alar Irs^{3,4,5}, Lili Milani¹

Eesti Arst 2021;
100(1):34–43

Saabunud toimetusse:
09.10.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
11.11.2020
Avaldatud internetis:
25.01.2021

¹ Tartu Ülikooli genoomika instituut,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi apteek,
³ Tartu Ülikooli Kliinikumi südamekliinik,
⁴ Tartu Ülikooli radioloogiakliinik,
⁵ Raviamet

Kirjavahetajaautor:
Jana Lass
jana.lass@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
farmakogenoomika,
ravimid, metabolism,
farmakogeenid

Farmakogenoomika on farmakoloogiat ning genoomikat ühendav teadusharu. Farmakogenoomika eesmärk on tuvastada geneetilised markerid, mis mõjutavad ravimi efektiivsust ja toksilisust, ning kasutada seda infot suunatud ravitulemuse saavutamiseks. Viimastel aastatel on farmakogenoomilisi teadmisi rakendatud järjest suuremas mahus kliinilises meditsiinis. Artikli eesmärk on selgitada farmakogenoomika kui baasteadusharu põhimõtteid ning teekonda kliinilisse meditsiini.

Farmakogeneetika on farmakoloogia ja geneetika teadmisi ja põhimõtteid kombineeriv teadusharu, mille eesmärk on muuta patsiendi geneetilistel iseärasustel põhinevate ravisoovitustega farmakoterapia tõhusamaks ning ohutumaks, luues sellega eeldusi täppis- ehk personaalmeditsiiniks.

Algselt kasutati terminit farmakogeneetika, mis on teadus ravivastuse pärilikust varieeruvusest, kuid keskendub enamasti ainult ühe geeni mõjule ravimi toimes (1). Tänu DNA genotüpiseerimise meetodite kiirele arengule sai aja jooksul võimalikuks samaaegne paljude erinevate geeni-variantide toime hindamine. Uuringutes selgus, et ravimi metabolismi fenotüübi arengut ja ravivastust mõjutab mitme geeni koostoime ning edaspidi hakati rohkem kasutama farmakogenoomika mõistet (2). Farmakogenoomika on seega teadus, mis uurib, kuidas genoom ehk ühes liigiomases kromosoomikomplektis sisalduv geneetiline materjal mõjutab reaktsiooni ravimitele.

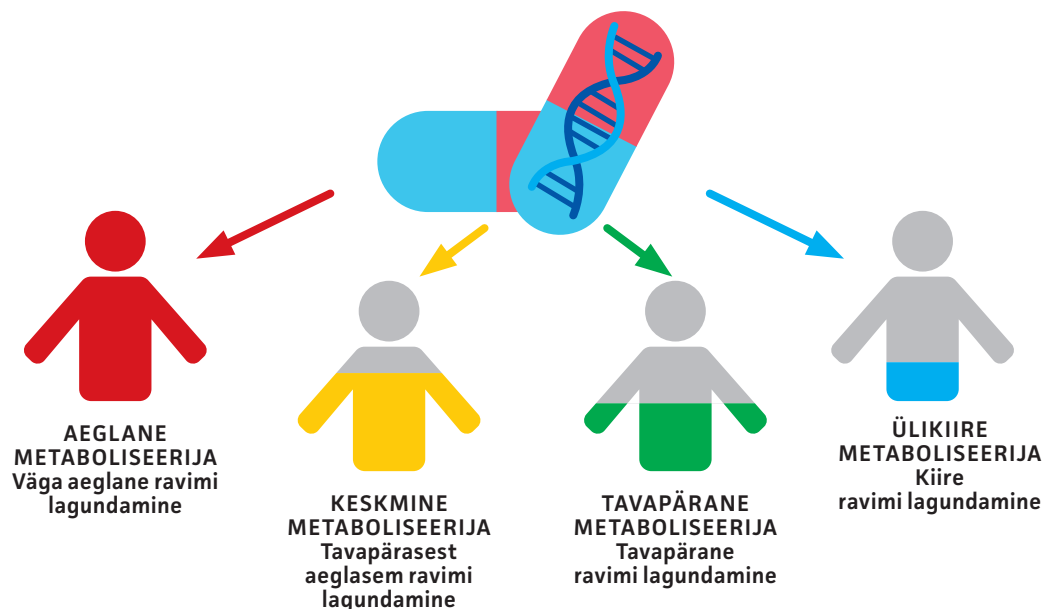
FARMAKOGENOOMIKA ARENG

Farmakogeneetika hakkas teadusharuna arenema 1950. aastatel ning farmakogeneetika mõistet kasutas esimest korda 1959. aastal Saksa geneetik Friedrich Vogel. Samas võib esimeseks oma olemuselt farmakogenoomiliseks avastuseks pidada Pythagorase tähelepanekut aastast 510 eKr selle kohta, et põldubade (*Id Vicia faba*) tarvitamine või isegi põldoa dieetolmu sissehingamine võib osal inimestel põhjustada fataalse reaktsiooni, mis praeguste teadmiste kohaselt on

glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkusest põhjustatud hemolüütiline aneemia (3).

Kuna nii farmakoloogiast kui ka geneetikast said iseseisvad tunnustatud teadusharud alles 19. sajandil, saab ka farmakogenoomika ajalugu alguse Gregor Mendeli avaldatud pärilikkusseadustest 1866. aastal ning Tartu Ülikooli farmakoloogi Oswald Schmiedebergi tegevusest 19. sajandi keskel. Farmakogeneetika kui teadusharu peatset kujunemist nägi ette Archibald Garrod 1931. aastal ilmunud raamatus „Inborn Factors in Diseases”. 1949. aastal pakkus Briti-India teadlane John Haldane välja idee, et ebaharilikud reaktsioonid ravimitele põhinevad individuaalsetel biokeemilistel erinevustel (4) ning 1956. aastal tuvastas Paul Carson kaastöötajatega, et G6PD puudulikkusega patsientidel on suurem risk intravaskulaarse hemolüüsi tekkeks (5). Nüüdseks on teada, et tegemist on kõige sagedama ensümopaatia, mis mõjutab umbes 400 miljonit inimest, ning hemolüüsi teket võivad soodustada ka ravimid, näiteks nitrofurantoiin, parasetamool, levodopa, suurtes annustes atsetüülsalitsüülhape, trimeoprim, K-vitamiin ja mitmed teised sageli kasutatavad ained (6).

Farmakogeneetika kiire areng algas 1980. aastate lõpus. 1988. aastal kirjeldas Gonzalez kolleegidega debrisokviini hüdroksülaasi (nimetati hiljem isoensüüm tsütokroom P450 2D6-ks) geneetilist varieeruvust ja vähenenud bioloogilist aktiivsust teatud rahvastikurühmades (7). 1980. aastatest



Joonis 1. Ravimi metabolismi fenotüüpe ravimit lagundava ensüümi aktiivsuse alusel.

20. sajandi lõpuni tuvastati ravimite I ja II faasi metabolismis osalevate erinevate ensüümide ning hiljem ka transportijate polümorfisme.

FARMAKOGENOOMIKAGA SEONDUVAD MÕISTED

Farmakogenoomikast rääkides tuleb kasutada nii farmakoloogiaga kui ka geneetikaga seonduvaid mõisteid. Farmakoloogia tüvimõisted on farmakokineetika ja farmakodünaamika.

Farmakokineetika on farmakoloogia haru, mis uurib ravimite imendumise, jaotumise, metabolismi ja eritumisega seotud protsesse. **Farmakodünaamika** selgitab ravimi kontsentratsiooni või ravimi annuse ja farmakoloogilise või toksikoloogilise vastuse kvantitatiivset seost.

Geneetiline varieeruvus, mis muudab kodeeritava valgu tavapärasest funktsiooni mõnes ravimi imendumist, jaotumist, metabolismi, eritumist ning toksilisust reguleerivas geenis või geenides või ravimi sihtmärki kodeerivas geenis, võib muuta patsiendi raviavastust. Seega võivad pärilikud geneetilised erinevused mõjutada nii ravimi farmakokineetikat kui ka farmakodünaamikat (8).

Geene, mis avaldavad mõju ravimite transpordile, metabolismile, eritumisele ja toimele nimetatakse **farmakogeenideks**. Nagu kõigi geenide puhul iseloomustatakse ka farmakogeenide funktsionaalsust järgnevate terminitega: tavapärane, suurenenud

või vähenenud funktsioon, funktsioonikadu, teadmata funktsioon ning ebaselge funktsioon. Erinevad variatsioonid geenis, mis on tihedalt aheldunud ja päranduvad koos, määravad haplotüübi. **Haplotüübi** ja **alleeli** mõistet kasutatakse sageli paralleelselt ning need tähendavad tihedalt aheldunud geneetiliste elementide järjestust kromosoomis, mis pärandub ühtse üksusena. Farmakogenoomilise analüüsi tulemused esitatakse enamasti diplotüüpide (haplotüüpide paaridena), kuna inimese geenid esinevad kahe koopiana (v.a meeste X ja Y kromosoomide mittehomooloogsetes osades paiknevad geenid).

Ravimit metaboliseerivate ensüümide aktiivsuse alusel klassifitseeritakse metabolismi fenotüübid aktiivsusgruppidesse (vt joonis 1): aeglased (*poor metabolizers*); keskmised (*intermediate metabolizers*); tavapärased (*extensive metabolizers* või *normal metabolizer*); ülikiired (*ultrarapid metabolizers*) ning mõne ensüümi korral eraldi ka kiired (*rapid metabolizer*) metaboliseerijad.

Aeglane metaboliseerimine on põhjustatud kas geeni deletsioonist (kromosoomi segmendi puudumine) või enamasti kahest mittefunktsionaalsest geeni alleelist ehk geeni esinemisvormist, mille tulemusena kodeeritakse mittefunktsionaalne ensüüm.

Keskmiitel metaboliseerijatel on kas üks alleelidest funktsionaalne ehk tavapärane ja teine vähenenud bioloogilise aktiivsusega või siis on mõlemad alleelid

osaliselt vähenenud aktiivsusega, mille tulemuseks on tavapärasest veidi aeglasem ravimi metabolism.

Ülikiiretel metaboliseerijatel on kas geeni duplikatsioon või valgu kontsentratsiooni või funktsionaalsust suurendav alleel, mille tagajärjel võib ravimi metabolism toimuda tavapärasest tunduvalt kiiremini. **Kiiretel metaboliseerijatel** võib sarnaselt keskmiste metaboliseerijatega üks alleel olla tavapärase funktsiooniga, kuid teine valgu funktsionaalsust suurendav alleel, mis põhjustab tavapärasest veidi kiiremat metabolismi (9).

Ravimite transportijate fenotüüpide kirjeldamiseks kasutatakse suurenenud, tavapärase, vähenenud ja ebasoodsa funktsioneerimise mõisteid (10).

Ensüümide, transportijate või sihtmärkvalkude aktiivsust või funktsioneerimise taset (farmakogeneetilist fenotüüpi) saab hinnata, analüüsides farmakogeenide järjestusi. Kõige sagedasemat varieeruvust inimese genoomis nimetatakse üksiknukleotiidses polümorfismiks (*single-nucleotide polymorphism*, SNP), kus teatud geeni osas on erinevus ühes nukleotiidis. Lisaks SNPdele võivad genoomis esineda näiteks ka insertioonid ja deletsioonid, kus esineb vastavalt üleliigne järjestus geenis või on osa järjestusest puudu. Samuti esinevad suuremad koopiarvu muutused nagu duplikatsioonid või deletsioonid, mille korral on vastavalt osa järjestusest kahe-/mitmekordistunud või suur osa geenist on puudu.

Geneetilise varieeruvuse kirjeldamiseks farmakogeenides kasutatakse farmakogeneetikale omast *star*-alleeli (*) nomenklatuuri, kus haplotüübi tasandil kirjeldatakse isikul esinevaid eespool mainitud geneetilisi variatsioone. Referents-haplotüüpi (kromosoomilõigu alleelne koosseis) ehk tavapärase funktsiooniga (*wild-type*) alleeli tähistatakse tavaliselt *1 alleelina, mis on enamasti ka rahvastikus kõige sagedasem. Sellest on ka mõned erandid, näiteks CYP3A5, kus sagedasim on mittefunktsionaalne variant, mille tulemuseks on aeglasema funktsiooniga fenotüüp. Kõik ülejäänud numbrilised tähistused defineerivad üht või enam tavapärasest erinevat alleeli kandvat haplotüüpi, mis põhjustavad erinevusi valgu funktsioonis (11). On oluline märkida, et geneetilise testimise korral määratakse isikule sageli ka siis alleel *1, kui ühtegi muud testitud alleelidest ei esine. Seega ei tähenda alleel *1 tulemus

alati, et tegemist on funktsionaalse valguga, vaid jääb võimalus, et esinevad muud veel testimata variatsioonid.

RAVIMEID METABOLISEERIVAD ENSÜÜMID JA OLULISEMAD FARMAKOGEENID

Ravimite metabolismis on peamine roll kuuel tsütokroomi ensüümil: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ja CYP1A2. Neist ensüümidest CYP2D6-t, CYP2C9-t, CYP2C19-t ja CYP1A2-t kodeerivates geenides on leitud mitmeid funktsiooni mõjutavaid geenivariante ja seetõttu esineb inimestel nende aktiivsuses suur varieeruvus.

Lisaks tsütokroomidele on tuntumad farmakogeenid, mille mutatsioonid mõjutavad ravivastust, näiteks VKORC1 geen, mis kodeerib ensüüm K-vitamiini epoksiidi reduktaasi kompleksi 1. alaühikut, mis on oluline vere hüübimise tagamisel ja varfariini annuste valikul ravi alustamisel. VKORC1 on varfariini sihtmärkvalk, mistõttu iseloomustab see seos hästi eespool kirjeldatud olukorda, kus geneetiline varieeruvus mõjutab ravimi farmakodünaamikat. Transferaasi klassi kuuluvatest ensüümidest on näiteks tiopuriinmetüültransferaas (TPMT), mille individuaalne aktiivsus mõjutab tiopuriinravimite luuüdi kahjustavate kõrvaltoimete esinemissagedust. Koesobivuse antigeeni (HLA), peamiselt HLA-B-d, on seostatud mitmetest ravimitest tingitud ülitundlikkusreaktsioonide tekkega, mis võivad varieeruda kergematest nahareaktsioonidest kuni eluohtlike süsteemsete sündroomideni.

Ravimite transportijate polümorfismi kliinilist tähendust on vähem uuritud. Näiteks on paljude ksenobiootikumide transportis osaleva P-glükoproteiini ehk MDR1 ABCB valgu polümorfismi küll kirjeldatud, kuid selle tagajärjel esinev ravimi jaotumise, ravivastuse ja toksilisuse muutumise kliiniline tähtsus ei ole veel selge (12). Küll on aga mitmetes töödes näidatud, et variatsiooni korral SLCO1B1 geen, mille kodeeritav valk on statiini transportija, on suurem risk, et statiinravi kõrvaltoimena tekib müopaatia (13, 14).

FARMAKOGENOOMIKA RAKENDUS KLIINILISES MEDITSIINIS

Viimastel aastakümnetel on püütud farmakogeenoomilist infot kasutada farmako-

teraapia optimeerimiseks. Üle maailma on alustatud mitmeid programme, mille eesmärk on uurida farmakogenoomika rakendamise võimalusi, tuginedes geeni ja ravimi seostele (15). Kuigi ravimi määramisel tuleb farmakogeneetiliste testide tulemusi kasutada kliiniliste ja laboratoorsete parameetrite kontekstis, on nüüdseks teada vähemalt 15 geeni, mille mutatsioonidel on leitud olevat piisav kliiniliselt oluline seos umbes kolmekümne ravimi metabolismi iseärasustega (16).

Kuna geeni ekspressioon võib keskkonnategurite (nt toitumine, suitsetamine), hormoonide ja geenide omavaheliste koostoimete tõttu ajas muutuda ning genotüüp määrab vaid osa metabolismivõimest, on genotüüpipõhine ravimite annuste kohandamine või ravimi valik praegu enamasti vaid üks abivahend ravimi soovitava plasma kontsentratsiooni saavutamiseks. Annuste optimeerimiseks on soovitatav võimaluse korral lisaks määrata ka ravimi plasmakontsentratsiooni, juhul kui on teadaolev seos plasmakontsentratsiooni ja ravivastuse või toksilise toime vahel.

Farmakogeneetiline info on siiani leidnud kõige rohkem kasutamist onkoloogiliste ravimite puhul, kus ravi sihtmärkide geneetiline varieeruvus võib olla oluline oodatud ravivastuse saavutamisel. Kuna kasvaja-vastaste ravimite sihtmärk on enamasti kasvaja, on oluline teada, et kasvaja enda genoom võib peale patsiendispetsiifiliste pärilike varieeruvuste sisaldada kasvajaspetsiifilisi somaatilisi varieeruvusi (17). Seetõttu kaasatakse lisaks inimese genoomi infole personaliseeritud vähiravis järjest sagedamini infot kasvajast võetud rakkude somaatiliste varieeruvuste kohta (18, 19). Kasvaja genoomi erinevus pärilikust patsiendi genoomist oleneb patsiendist ja kasvaja tüübist, kuid ka sama kasvaja piires võib vähirakkude genoom olla täiesti erinev (20) ning see teeb personaliseeritud vähivastuse arendamise ja rakendamise keerukaks.

Farmakogeneetilist teavet on proovitud rakendada ka mõnede sageli kasutatavate ravimite puhul. 2017. aastal avaldatud ülevaateartikli andmetel sisaldab vähemalt 10% Euroopas või Ameerikas registreeritud ravimite ametlik infoleht suuniseid geneetiliste tegurite kohta, mis võiksid mõjutada ravivastust (21). Siiski ei ole farmakogeneetilise info kasutamine kliinilises praktikas kuigi sage, kuna tihti pole võimalusi teha

vastavaid teste, kvantitatiivne korrelatsioon raviefektiga on nõrk või puuduvad konkreetsed soovituselised tegutsemiseks.

Nii näiteks on varfariini ravimiomaduste kokkuvõttes kirjas, et CYP2C9 ja VKORC1 alleeli geneetilised variatsioonid mõjutavad ravivastust ja patsiendile sobivat annust ning on võimalik, et annuseid tuleb kohandada patsiendi genotüübist lähtudes ning et patsiendid, kes kuuluvad CYP2C9 aeglase metabolismeerijate hulka, vajavad üldjuhul väiksemaid alg- ja säilitusannuseid, kuid täpsemaid annustamissoovitusi ei ole antud.

Klopidogreeli ravimiinfos on mainitud, et CYP2C19 metabolismeerimise puuduliku võimega patsientidel moodustub klopidogreeli soovitatava annuse korral vähem klopidogreeli aktiivset metaboliiti ning toime trombotsüütidele on nõrgem. Lisaks on vaid mainitud, et diagnostilised testid patsiendi CYP2C19 genotüübi määramiseks on olemas.

Samas on arstide nõustamiseks olemas rahvusvaheliste konsortsiumite koostatud ravijuhendid nende geeni ja ravimi seosepaaride kohta, mille puhul on seoste olulisuse tõendid hinnatud piisavalt tugevaks ja tõendus pärineb juhuslikustatud uuringutest.

Farmakogeneetilise info vähest kasutamist kliinilises praktikas võib seostada ka sellega, et geneetilise info rakendamisest saadav kasu on uuringutes jäänud mõnelgi puhul ebaselgeks. Nii näiteks on mõnedes uuringutes näidatud, et geneetilisel varieeruvusel põhinev personaliseeritud ravi antidepressantidega võiks parandada depressiooni ravi tõhusust (22), samas on kirjeldatud ka mitmeid teistpidiseid tulemusi.

2018. aastal avaldatud süstemaatilises ülevaates hinnati ajavahemikul 2013–2018 avaldatud 16 artikli andmeid selle kohta, kas CYP2D6 ja CYP2C19 ensüümide variatsioonide testimine võiks aidata ennustada ravivastust antidepressantidele või kõrvaltoimete esinemissagedust. Kuigi üheksas uuringus leiti, et farmakogeneetilisel testimisel võiks olla positiivne mõju, jõuti kokkuvõttes järeldusele, et uuringute tulemused on ebaühtlased ja vasturääkivad. Leiti, et vastavate ensüümide suhtes testimine võib ennustada ravivastust teatud patsientidel, kuid ei ole selge, kas see muudab ravitulemust. Selleks et hinnata CYP450 genotüübi põhjal juhitud depressiooniravi mõju raviefektile ja ohutusele, oleks vaja teha rohkem kontrollrühmaga prospektiivseid

juhuslikustatud uuringuid (23). Mõnes teises farmakoteraapia valdkonnas on sarnaseid uuringuid farmakogeneetilise info raken-damise kasu kohta tehtud.

FARMAKOGENEETILISE INFO RAKENDAMISE VÕIMALIK KASU

Erinevate ravieelse farmakogeneetilise testimise pilootprojektide ning kliiniliste uuringute üheks eesmärgiks on olnud näidata geenide ja ravimi seoste korral, et testimine aitab parandada ravitulemust ning vähendada kõrvaltoimete riski.

Tõhusam ravitulemus

Uuringutes on leitud, et ravides CYP2D6 aeglase metaboliseerija fenotüübiga inimesi opioididega (kodeiin, tramadool), mida metaboliseerib CYP2D6, ei saavutata piisavat ravivastust ning seetõttu võib olla vaja ravimi annust kohandada. Umbes 5–10% inimestest on kodeiini aeglasel metaboliseerijad, kellel on kaks mittefunktsioneerivat CYP2D6 alleeli, mille tõttu kodeiinist ei teki piisavalt aktiivset metaboliiti (morfiini) ning ravimisel kodeiiniga võib valuvaigistav toime olla väga vähene.

Hiljuti korraldatud prospektiivses juhuslikustamata avatud kliinilises klasteruuringus määrati kroonilise valuga patsiendid kas genotüübist lähtuvasse opioidide annustamise rühma ($n = 235$) või tavapärasesse ravirühma ($n = 135$). Uuringust selgus, et valu tugevuse liitlulemusnäitaja (valu küsitlemise ajal, kõige tugevam valu ning keskmine valu möödunud nädalal) paranes aeglastel metaboliseerijatel genotüübist lähtuva annustamisega uuringurühmas märgatavalt võrreldes tavapärase annustamise rühmaga ($-1,01 \pm 1,59$ vs. $-0,40 \pm 1,20$; kohandatud $p = 0,016$), samas kui tavapära-stel metaboliseerijatel ei leitud fenotüübiga arvestava annustamise korral opioidi valuvaigistavas toimes erinevusi. Uuringust järeldati, et CYP2D6 ensüümi aktiivsusest lähtuv valuravi võiks olla potentsiaalselt tõhus (24).

Uuringutes on hinnatud ka seda, kas farmakogeneetilised testid võivad aidata vähendada psühhiaatrilisele farmakoteraapiale omast ebakindlust ravimi väljakirjutamisel. 2018. aastal avaldatud juhuslikustatud uuringus määrati 685 patsiendile depressiooni ja ärevuse ravimi annused kas genotüübist (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, SLC6A4, COMT, HTR2A, MTHFR variatsioonid) lähtudes

($n = 352$) või tavapärase raviskeemi alusel ($n = 333$). Patsiente jälgiti 12 nädalat ning leiti, et farmakogeneetikast lähtunud annustamisrühmas oli võrreldes kontrollrühmaga suurem nii positiivse ravivastuse määr ($p = 0,001$; šansside suhe (odds ratio, OR) [95% usaldusvahemik (confidence interval, CI) = 4,72 [1,93–11,52]) kui ka remis-sioonimäär ($p = 0,02$; OR [95% CI] = 3,54 [1,27–9,88]) (25).

Kõrvaltoimete esinemise vähenemine

Kõigil ravimitel esineb kõrvaltoimeid – kahjulikke ning soovimatuid reaktsioone ravimile, mis tekivad tavaliste annuste kasutamisel. On teada, et geneetilised tegurid võivad ravimite kõrvaltoimete avaldumist soodustada. Seega võiks geneetiline testimine aidata ennetada kõrvaltoimeid, kuid ka täpsemalt jälgida kõrvaltoimete riskiga patsiente, mõista kõrvaltoimete tekke mehhanisme ning seeläbi parandada tulevikus ravimite kahju ja kasu suhet (16).

Vanderbilti ülikooli meditsiinikeskuses leiti 52 942 inimest hõlmanud retrospektiivses andmebaasiuuringus, et ravieelse genotüpiseerimisega oleks 5 aasta jooksul olnud võimalik ära hoida 383 tõsist kõrvaltoimet (26). Palju on uuritud ja näidatud DPYD geneetilise varieeruvuse mõju väh-ravis kasutatavate fluoropürimidiinide (fluorouratsiili ja kapetsitabiini) kõrvaltoimete tekkes. Hollandis tehtud ajaloolise võrdlusrühmaga prospektiivses uuringus leiti, et DPYD ravieelsel geneetilisel testi-misel põhinev annuse kohandamine võiks vähendada fluoropürimidiinidest tekkivat toksilisust 73%-lt 28%-le (27). DPYD geeni genotüpiseerimise analüüsi saab teha ka TÜ Kliinikumi ühendlaboris.

Ohutusprofiili paranemist on näidatud ka varfariini kohandatud annustamisel ravieelse genotüpiseerimise põhjal. Ensüümide VKORC1, CYP2C9 ja CYP4F2 varieeruvuse määramine ning varfariini annuste kohandamine tulemustest lähtudes aitas perioperatiivse tromboosi ennetamise juhuslikustatud uuringus võrreldes kontrollrühmaga vähendada veritsuse, tromboosi ja kõrge INRi (protrombiiniaeg) liitlulemusnäitaja sagedust (28). Lisaks viidi Suurbritannias hiljuti läbi sobitatud kohortdisainiga pilootprojekt, kus hinnati geneetilise info kasutamist varfariinravis. Selle projektiga näidati, et geneetilist infot

kasutades püsis INR kauem sihtvahemikus kui kontrollrühmas (62,74% vs. 55,25%) (29).

Tiopuriinmetüültransferaasi puhul on juhuslikustatud uuringus leitud, et kuigi funktsioonikaoga geenivariantide eelnev testimine ei vähendanud hematoloogiliste kõrvaltoimete sagedust kogu uuringuvalimis, esines selliste variantide kandjatel raskeid kõrvaltoimeid ravigeelse testimise rühmas 10 korda vähem (22,9% vs. 2,6%) (30).

Juhuslikustatud uuringus, kus võrreldi klopidoogreeli kasutamist koos ravigeelse geneetilise testimisega ja tikagreloori või prasugreeli kasutamist pärast müokardi infarkti järgset koronaarangioplastikat, näidati, et klopidoogreeli kasutamine koos CYP2C19 eelneva geneetilise testimisega oli uuemate antiagregantidega võrdselt efektiivne trombootiliste tüsistuste vältimisel, ent veritsusi esines vähem (31).

Genotüpiseerimise kasu kohta kõrvaltoimete ennetamisel on hea näide ka HLA-B*57:01 testimine HIV-infektsiooni vastase ravimi abakaviiri põhjustatava ülitundlikkusreaktsiooni ärahoidmisel. Tegemist on raske kõrvaltoimega, mis teatud juhtudel võib lõppeda surmaga. Ravimi infolehel on märgitud, et enne abakaviiriga ravi alustamist tuleb igal HIV-infektsiooniga patsiendil määrata HLA-B*57:01 alleeli kandlus ning abakaviiri ei

tohi kasutada neil, kes teadaolevalt kannavad HLA-B*57:01 alleeli.

Kliiniliselt kasutatav farmakogeneetiline informatsioon on olemas veel mitmete ravimite kõrvaltoimete ennetamiseks (vt tabel 1).

Geneetilised seosed on aidanud tuvastada ka uusi kõrvaltoimete tekkemehhanisme. Nii näiteks leiti SLCO1B1 vähese bioloogilise aktiivsuse ja metotreksaadi süsteemse biosaadavuse suurenemise vahel seos, mille tulemusena suureneb mukosiidi ja infektsioonide esinemise sagedus.

Geneetilise varieeruvuse info aitab leida ka ravimite kõrvaltoimete tekke ja vastavate geneetiliste iseärasuste seoseid. Nii näiteks analüüsiti 201 amokitsilliini-klavulaanhappe põhjustatud maksakahjustuse (*Drug-induced Liver Disease, DILI*) juhtu, kus põhjuslik seos ravimi kasutamisega oli hepatoloogidel kindlaks tehtud. Uuritavad patsiendid genotüpiseeriti ning uuringus leiti teatud HLA mutatsiooniga haplotüüpide (HLA-DRB1*1501 ja DQB1*0602) seos DILI tekkega (32).

Hiljutine uuring näitas, et kaasates ülegenoomsetest analüüsides tuvastatud DILI tekkes olulised geneetilised markerid ühtsesse polügeensesse riskiskoori, aitas selle skoori rakendamine ennustada patsien-

Tabel 1. Kliiniliselt kasutatavad farmakogeneetilised geeni-ravimi kombinatsioonid (kohandatud Alfirevici ja Pirmohamedi artikli (21) põhjal, vastav info on kirjas ka ravimomaduste kokkuvõttes)

Ravim	Geen/alleel	Kõrvaltoime
Abakaviir	HLA-B*5701	Ülitundlikkusreaktsioon
Allopurinool	HLA-B*5801	Ülitundlikkusreaktsioon
Atasnaviir	UGT	Mittekonjugeeritud bilirubiini sisalduse pöörduv suurenemine
Asatiopriin, merkaptopuriin, tioguaaniin	TPMT	Luuüdi pärssiv toime
Kapetsitabiin, fluorouratsiil, tegafuur	DPD	Neutropeenia, mukosiit, neuropaatia
Karbamasepiin	HLA-B*1502	Stevensi-Johnsoni sündroom
Suukaudsed hormonaalsed kontratseptiivid	V faktori geeni Leideni mutatsioon	Venoosne trombembolia
Irinotekaan	UGT1A1	Hematoloogiline toksilisus
Fenütoiin	HLA-B*1502	Stevensi-Johnsoni sündroom
Rasburikaas	G6PD	Hemolüütiline aneemia, methemoglobineemia
Simvastatiin	SLCO1B1	Müopaatia

HLA – koesobivuse antigeen, UGT – uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaas, TPMT – tiopuriinmetüültransferaas, DPD – dihidropürimidiini dehüdrogenaas, UGT1A1 – uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaas 1A1, G6PD – glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaas, SLCO1B1 – lahustunud orgaaniliste anioonide transportija 1B1

tide DILI riski erinevate ravimite, näiteks amoksitsilliini ja flukloksatsilliini (33) puhul. Samuti leiti penitsilliiniallergia esinemise kohta korraldatud geneetilises uuringus, kus kasutati Eesti geenivaramu, Suurbritannia biopanga, Vanderbilti ülikooli haigla ja 23andMe andmeid, tugev seos HLA-B*55:01 alleeliga, aga lisaks ka PTPN22 geeniga, mis vihjab samuti mitmete geenide olulisusele penitsilliiniallergia tekkes (34).

Kokkuvõttes on piisavalt tõendeid, et geneetilise info rakendamine riskirühma patsientidel võimaldab vähendada kõrvaltoimete esinemissagedust, valides alternatiivse ravimi või kohandades annust.

Farmakogeneetilise info kasutamise võimalused kliinilises praktikas

Praeguseks on paljudes riikides alustatud programme, mille eesmärk on rakendada farmakogenoomikat kliinilises praktikas. Need projektid on aidanud jõuda praktiliste lahendusteni ning suurendanud võimalusi farmakogenoomika rakendamiseks (14). Farmakogeneetilist infot võiks tänapäeval kliinilises praktikas kasutada vähemalt patsientidel, kes tarvitavad ravimeid, mille kasutamisel saab farmakogeneetiliste testide tulemuste alusel ravi kohandada, või siis suunatult neil patsientidel, kellel esineb selliste ravimitega seotud probleeme.

Farmakogenoomilise info kasutamine kliinilises praktikas sõltub palju ka arstide ning apteekrite suhtumisest. Hiljuti Hollandis tehtud pilootuuringus hinnati proviisorite suhtumist farmakogenoomika rakendamisse. Selgus, et 89%-l juhtudest aktsepteerisid proviisorid geneetilise testi

tulemusi ning andsid sellest lähtuvalt soovitusi (35). Arstide suhtumine geeniinfo kasutamisse on varieeruv. Uuringud on näidanud, et suur osa tervishoiutöötajaid usuvad farmakogenoomika kontseptsiooni või peavad seda kliinilises praktikas asjakohaseks (36, 37). Samas saab neist uuringutest järeldada ka seda, et paremaks info omaksvõtuks oleks vaja farmakogenoomikat põhjalikumalt õpetada (38), ning aidata võib ka see, kui arstide enda geeniinfot analüüsida (39).

Farmakogeneetilise info kasutamise juhised

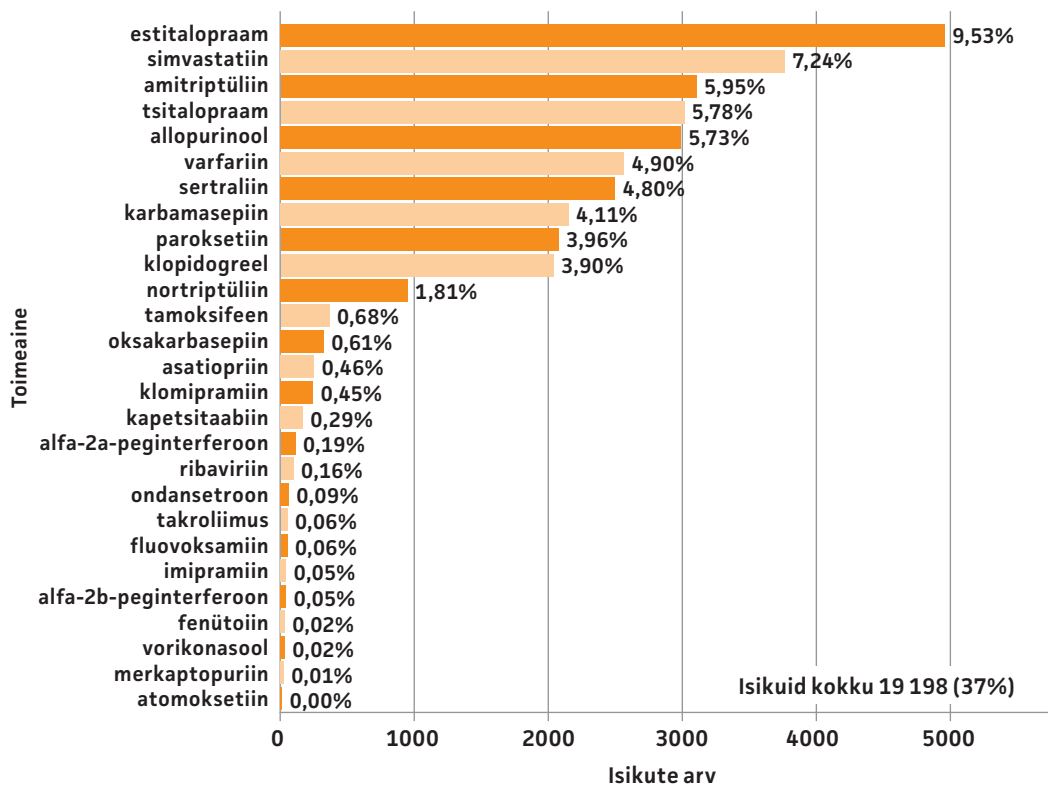
Farmakogeneetilise teabe laialdasemat kliinilist kasutamist hõlbustab, kui on olemas rahvusvaheliselt tunnustatud farmakogeneetilised ravijuhendid, mis annavad geeni ja ravimi tõendatud ja tuntud toimepaaride kohta soovitusi, kuidas testide tulemustest lähtuvalt ravimikasutust optimeerida (40, 41). Kaks rahvusvahelist tööühma – kliinilise farmakogeneetika rakendamise konsortsium (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*, CPIC) Ameerikas ja Hollandi farmakogeneetika tööühm (*Dutch Pharmacogenetics Working Group*, DPWG) – on koondanud farmakogeneetilise teabe ravijuhenditesse ja andmebaasidesse.

CPIC on 2009. aastal loodud grupp, mille eesmärk on aidata geneetilistel testidel põhinevat infot praktikasse viia, eeldades, et arstil on patsientide genoomi info juba enne ravimi määramist olemas. CPIC on loonud detailsed, ajakohastatud ja standardiseeritud juhendid, mis aitavad ravi määramisel kiiresti geneetiliste testide

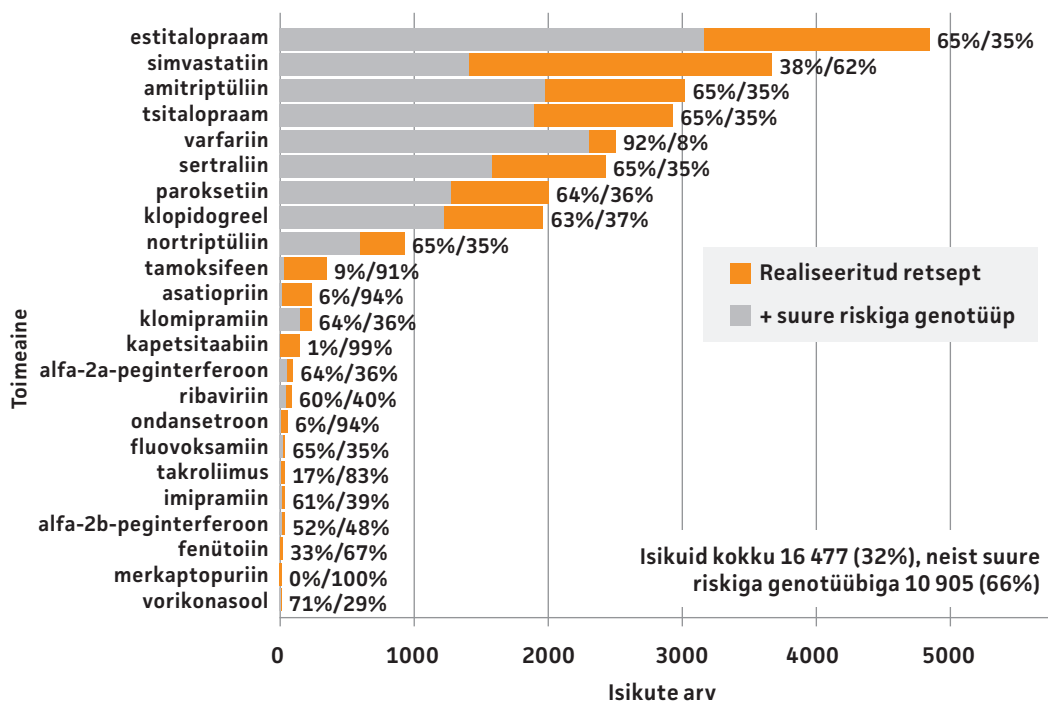
Tabel 2. Näited CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) grupi geeni-ravimi kombinatsioonide ja ravisoovituste kohta

Ravim/ravimirühm	Ravi optimeerimise soovitus
Ondansetron ja tropisetron	Ülikiiretel CYP2D6 metaboliseerijatel soovitatakse ondansetroni ja tropisetroni asemel kasutada nt granisetroni, mis ei metaboliseeru nii suures ulatuses CYP2D6 kaudu.
Abakaviir	Abakaviiriga seotud ülitundlikkusreaktsiooni tekkerisk on suur patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus. Ravi abakaviiriga ei tohi alustada patsientidel, kellel on kindlaks tehtud HLA-B*5701 alleeli kandlus.
Allopurinool	HLA-B*58:01 (HLA-B*58:01/*X,b HLA-B*58:01/HLA-B*58:01) mutatsioonide kandjatel on allopurinool vastunäidustatud, kuna esineb märkimisväärselt suurem risk rasketeks naha ülitundlikkusreaktsioonideks.
Karbamasepiin	HLA-B*15:02 negatiivsed ja HLA-A*31:01 positiivsetel inimestel on suurem risk karbamasepiini põhjustatud raskete nahareaktsioonide (nt DRESS-sündroom) tekkeks ning varem karbamasepiini mittekasutanud inimestel tuleks ravi alustada alternatiivse ravimiga.
Takroliimus	CYP3A5 kiirete metaboliseerijatel tuleks algannust suurendada tavapärasest annusest 1,5–2 korda.

A. CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) ravijuhendites kajastuvate ravimite osakaal lunastatud retseptide põhjal



B. CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) ravijuhendites kajastuvate ravimite suhtes suure riskiga genotüübi esinemissagedus lunastatud retseptide alusel



Joonis 2. Farmakogeneetilistes ravijuhendites oluliste toimeainete tarvitamise sagedus 52 000 Eesti geenivaramu geenidoonori andmete põhjal (kohandatud Krebsi ja Milani artikli põhjal (15)).

tulemusi tõlgendada, ilma et oleks vajalikud põhjalikud eelteadmised geneetikast. CPIC kodulehel on avaldatud 25 ravimi- või ravimirühmapõhist annustamisjuhust (vt tabel 2). Mitmed Ameerika ülikoolihaiglad (nt Florida, Vanderbiltili, Chicago, Mayo ja St. Jude Children's Research Hospital) on alustanud CPIC ravijuhendite kasutamist kliinilises praktikas (42).

DPWG asutati 2005. aastal ja selle eesmärk on samuti koostada kliinilisi farmakogeneetilisi ravijuhendeid ja lõimida need töövoogu. Nüüdseks on need juhendid tõlgitud mitmesse keelde. Euroopa suurim ja praeguseks mitmeid riike hõlmav farmakogeneetika rakendamise projekt on „Laialtlevitatav farmakogenoomika“ (*Ubiquitous Pharmacogenomics*, U-PGx), millega teeb koostööd ka Eesti (43) ja mille raames kasutatakse DPWG ravijuhendeid. CPIC ja DPWG ravijuhendid sarnanevad suurel määral, kuid siiski esinevad mõned erinevused, mille harmoneerimisega omavahelises koostöös tegeletakse (44).

Farmakogeneetika ravijuhendites kirjeldatud genotüübi esinemise ja sellega seotud ravimite kasutamise sagedus

Esimeste farmakogeneetika rakendamise uuringutega sai selgeks, et geneetilised variandid, mis ravijuhendites esinevad, võivad puudutada suurt hulka inimesi. Näiteks kannab Ameerikas tehtud pilootprojektide alusel üle 96% inimestest vähemalt üht prioriteetset geneetilist varianti, mille puhul oleks vaja sellega seostatud ravimi määramisel ravi kohandada (45, 46). Eesti geenivaramu andmete põhjal tehtud uuringus näidati samuti, et 99,8%-l kõikidest uuritud inimestest on vähemalt üks selline geneetiline variant, mis on seotud vähemalt ühe ravijuhendites kajastatud ravimiga (47).

Ravimikasutuse analüüs St. Jude'i lastehaiglas näitas, et ühe aasta jooksul sai 48% (2023/4245) lastest vähemalt üht kliiniliselt tähendusliku farmakogeneetilise seosega ravimit (48). Analüüsidest CPIC juhendis oleva 46 toimeaine (07.03.2019. a seisuga) kasutamise sagedust 52 000-l Eesti geenivaramus oleval geenidonoril, selgus, et 37%-le (19 198 / 52 062) inimestest on välja kirjutatud vähemalt üks kliiniliselt tõestatud ja olulise farmakogeneetilise seosega ravimi retsept ning neist 66%-l esineb genotüüp,

mille puhul on soovitatav ravijuhendite järgi ravimi kasutamist kohandada (vt joonis 2).

Farmakogeneetika kliiniline rakendamine Eestis

Eestis on väga head tingimused ravieelse farmakogenoomika rakendamiseks riiklikul tasandil. Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu, kuhu on kogutud üle 200 000 eestimaa-lase geenianalüüsi, moodustab koos Eesti digiteeritud ja digiretsepti süsteemi ja seni tehtud teadustööga selleks ideaalse koosluse. Kuigi ravieelse geneetilise testimise tõhususe kohta on tõendusmaterjali palju, toob geenianalüüsi kasutamine meditsiinis kaasa hulga keerulisi juriidilisi, eetilisi ja IT-arhitektuurilisi küsimusi, mis vajavad selle info laialdase kasutamise eel lahendamist.

KOKKUVÕTE

Vaatamata juhuslikustatud farmakogeneetiliste uuringute varieeruvatele tulemustele on ohtralt tõendeid, et teatud ravimite määramine geneetilise info põhjal võimaldab vältida ebatõhusat ravi ja vähendada kõrvaltoimete esinemissagedust, kui valida kas alternatiivne ravim või kohandada annust. Rahvusvahelised konsortsiumid on välja töötanud detailseid, ajakohastatud ja standardiseeritud juhendeid, mis aitavad ravimi määramisel geneetiliste testide tulemusi tõlgendada, ilma et oleks vaja põhjalikke eelteadmisi geneetikast. Alustades Eestis tugeva tõendusega farmakogeneetilistel seostel põhinevate ravijuhendite rakendamisega kliinilises praktikas, on võimalik seni tehtud uuringute tulemusi kinnitada ning patsientide ravi optimeerida.

SUMMARY

Pharmacogenomics – road from the basic science to the clinical medicine

Jana Lass^{1,2}, Kristi Krebs¹, Alar Irs^{3,4,5}, Lili Milani¹

Pharmacogenomics (also called pharmacogenetics) is a field of research that studies how a person's genetic factors influence drug response by combining the science on how drugs work (pharmacology), with the science of the human genome (genomics). The main goal of pharmacogenomics as part of the field of precision medicine is to help to provide guidance for drug treatment based

¹ University of Tartu, Institute of Genomics,
² Tartu University Hospital pharmacy,
³ Tartu University Hospital heart clinic,
⁴ Tartu University Hospital radiology clinic,
⁵ Estonian State Agency of Medicines

Correspondence to:
Jana Lass
jana.lass@kliinikum.ee

Keywords:
pharmacogenomics,
medicines, metabolism,
pharmacogenes

on an individual's genetic variation. The knowledge on how to use pharmacogenomic information for a more precise prescribing of drugs and the evidence regarding the benefits of pharmacogenomics testing is rapidly increasing with the help of several international consortia and detailed drug dosing guidelines. This article gives an overview about the basis and progress in the field of pharmacogenomics and about the opportunities for its clinical implementation.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Pirmohamed M, Park B. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:298–305.
2. Daly AK. Genome-wide association studies in pharmacogenomics. *Nature Rev Genetics* 2010;11:241–6.
3. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genetics* 1999;56:247–58.
4. Kalow W. Human pharmacogenomics: the development of a science. *Hum Genomics* 2004;1:1–6.
5. Carson PE, Frischer H. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and related disorders of the pentose phosphate pathway. *American J Med* 1966;41:744–61.
6. Bupp J, Jen M, Matuszewski K. Caring for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient patients: implications for pharmacy. *Pharm Therap* 2015;40:572.
7. Smith RL. The Paton Prize Award. The discovery of the debrisoquine hydroxylation polymorphism: scientific and clinical impact and consequences. *Toxicology* 2001;168:11–19.
8. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. *Ann Rev Genomics Human Genetics* 2014;15:349–70.
9. Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen S-Q. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine. *Genomics, proteomics & bioinformatics* 2016;14:298–313.
10. Freimuth RR, Fornea CM, Hoffman JM, Matey E, Peterson JF, Boyce RD. Implementing genomic clinical decision support for drug-based precision medicine. *CPT: Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6:153–5.
11. Robarge JD, Li L, Desta Z, Nguyen A, Flockhart DA. The star-allele nomenclature: retooling for translational genomics. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:244–8.
12. Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, Schwab M. Impact of genetic polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) on drug disposition and potential clinical implications: update of the literature. *Clin Pharmacokin* 2015;54:709–35.
13. SEARCH Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *New Eng J Med* 2008;359:789–99.
14. Carr DF, Francis B, Jorgensen AL. Genomewide association study of statin-induced myopathy in patients recruited using the uk clinical practice research datalink. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:1353–61.
15. Krebs K, Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. *Human Genomics* 2019;13:39.
16. Polasek TM, Mina K, Suthers G. Pharmacogenomics in general practice: 'The time has come'. *Australian J General Practice* 2019;48:100.
17. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009;458:719–24.
18. Rubio-Perez C, Tamborero D, Schroeder MP, et al. In silico prescription of anticancer drugs to cohorts of 28 tumor types reveals targeting opportunities. *Cancer Cell* 2015;27:382–96.
19. Iorio F, Knijnenburg TA, Vis DJ, et al. A landscape of pharmacogenomic interactions in cancer. *Cell* 2016;166:740–54.
20. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883–92.
21. Alfirevic A, Pirmohamed M. Genomics of adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:100–9.
22. Vilches S, Tuson M, Vieta E, Álvarez E, Espadaler J. Effectiveness of a pharmacogenetic tool at improving treatment efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three clinical studies. *Pharmaceutics* 2019;11:453.
23. Solomon HV, Cates KW, Li KJ. Does obtaining CYP2D6 and CYP2C19 pharmacogenetic testing predict antidepressant response or adverse drug reactions? *Psych Res* 2019;271:604–13.
24. Smith DM, Weitzel KW, Eley AR, et al. CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6 intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial. *Gen Med* 2019;21:1842–50.
25. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: a large, patient-and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psych Res* 2019;111:59–67.
26. Schildcrout JS, Denny JC, Bowton E, et al. Optimizing drug outcomes through pharmacogenetics: a case for preemptive genotyping. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:235–42.
27. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, et al. Upfront genotyping of DPYD* 2A to individualize fluoropyrimidine therapy: a safety and cost analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:227–34.
28. Gage BF, Bass AR, Lin H, et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial. *J Am Med Ass* 2017;318:1115–24.
29. Jorgensen AL, Prince C, Fitzgerald G, et al. Implementation of genotype-guided dosing of warfarin with point-of-care genetic testing in three UK clinics: a matched cohort study. *BMC Med* 2019;17:76.
30. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, et al. Identification of patients with variants in TPMT and dose reduction reduces hematologic events during thiopurine treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2015;149:907–17.
31. Claassens DM, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Eng J Med* 2019;381:1621–31.
32. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterol* 2011;141:338–47.
33. Koido M, Kawakami E, Fukumura J, et al. Polygenic architecture informs potential vulnerability to drug-induced liver injury. *Nature Med* 2020;7:1–8.
34. Krebs K, Bovijn J, Lepamets M, et al. Genome-wide study identifies association between HLA-B* 55:01 and Self-Reported Penicillin Allergy. *Am J Human Genetics* 2020, doi: 10.1016/j.ajhg.2020.08.008.
35. Bank PC, Swen JJ, Schaap RD, et al. A pilot study of the implementation of pharmacogenomic pharmacist initiated pre-emptive testing in primary care. *Eur J Human Genetics* 2019;27:1532–41.
36. Bank PC, Swen JJ, Guchelaar HJ. A nationwide survey of pharmacists' perception of pharmacogenetics in the context of a clinical decision support system containing pharmacogenetics dosing recommendations. *Pharmacogenomics* 2017;18:215–25.
37. Rahawi S, Naik H, Blake KV, Obeng AO. Knowledge and attitudes on pharmacogenetics among pediatricians. *J Human Genetics* 2020;65:437–44.
38. Luzum JA, Luzum MJ. Physicians' attitudes toward pharmacogenetic testing before and after pharmacogenetic education. *Personalized Medicine* 2016;13:119–27.
39. Lee KH, Min BJ, Kim JH. Personal genome testing on physicians improves attitudes on pharmacogenomic approaches. *PLoS one* 2019;14:e0213860.
40. Swen JJ, Nijenhuis M, van Rhenen M, et al. Pharmacogenetic information in clinical guidelines: the European perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:795–801.
41. Relling MV, Klein T. CPIC: clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:464–7.
42. Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Hachad H, et al. Essential characteristics of pharmacogenomics study publications. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:86–91.
43. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, et al. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium. *Clin Pharmacol Ther* 2017;101:341–58.
44. Bank PC, Caudle KE, Swen JJ, et al. Comparison of the guidelines of the clinical pharmacogenetics implementation consortium and the dutch pharmacogenetics working group. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:599–618.
45. Roden DM, Van Driest SL, Mosley JD, et al. Benefit of preemptive pharmacogenetic information on clinical outcome. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:787–94.
46. Ji Y, Skierka JM, Blommel JH, et al. Preemptive pharmacogenomic testing for precision medicine: a comprehensive analysis of five actionable pharmacogenomic genes using next-generation DNA sequencing and a customized CYP2D6 genotyping cascade. *J Molec Diagn* 2016;18:438–45.
47. Reisberg S, Krebs K, Lepamets M, et al. Translating genotype data of 44,000 biobank participants into clinical pharmacogenetic recommendations: challenges and solutions. *Gen Med* 2019;21:1345–54.
48. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Ann Rev Pharmacol Tox* 2015;55:89–106.