

Farmakogenetika u kliničkoj praksi

– preporuke i smjernice

Smjernice za kliničku praksu

Nada Božina, Lana Pejnović*

Varijabilnosti u učinku lijeka mogu se djelomično objasniti genetičkim razlikama. Postoje interindividualne razlike u metaboličkom i transportnom kapacitetu i detoksikaciji lijekova i drugih ksenobiotika. Osjetljivost na toksične učinke jednim dijelom ovisi o genetičkom polimorfizmu metaboličkih enzima faze I. i faze II. Za kliničku praksu najvažniji polimorfizmi u fazi I. su CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5, a u fazi II. su TPMT, UGT1A1, NAT2, SULT. Najjasniji utjecaj imaju inaktivirajući i aleli s pojačanim učinkom CYP2C19 na ishod liječenja klopogrelom, kao i ozbiljne nuspojave na primjenu kodeina u vrlo brzih metabolizatora za CYP2D6. Drugi je značajan utjecaj zapažen u slučaju neučinkovitosti antidepresiva, suicidalnost u osoba vrlo brzih metabolizatora, te nuspojave lijekova u sporih metabolizatora za CYP2D6. Bolesnici nositelji neaktivnih alela CYP2C9 imaju povećan rizik predoziranja lijekovima-supstratima, što može dovesti do intoksikacije fenitoinom, ili krvarenja u slučaju kumarinskih antikoagulanata ili nesteroidnih protuupalnih lijekova. Postoje smjernice za genotipizaciju TPMT u slučaju primjene tiopurinskih lijekova, kao i preporuke za analizu UGT1A1 za optimizaciju terapije irinotekanom te DPYD u slučaju primjene 5-fluorouracila. Od transportnih proteina preporučuje se genotipizacija SLCO1B1 za bolju prevenciju nuspojava pri primjeni statina. Najnovije smjernice ističu snažnu predispoziciju nositelja alela HLA-B*5701 za razvoj preosjetljivosti na abakavir. Za bolje razumijevanje varijabilne učinkovitost nekog lijeka u pedijatrijskoj populaciji potrebno je, uz genetičku predispoziciju, razumjeti i razlike u ekspresiji gena tijekom rasta i razvoja, tj. ontogenezu.

Ključne riječi: farmakogenetika; nuspojave lijeka; citokromi P450; TPMT; genetičko testiranje

NUSPOJAVE LIJEKOVA

Primjena nekog lijeka može rezultirati pojavom neželjenih učinaka – nuspojava (NL). Nuspojave se razlikuju prema ozbiljnosti a mogu trajno poremetiti funkcije organizma, pa i ugroziti sam život. Prema različitim studijama NL-i su rangirani između petog do sedmog mjesta na ljestvici mortaliteta (3, 4). U 90% slučajeva NL nastaje pri primjeni preporučenih doza lijeka (2). Prema objavljenim podacima NL-u su također odgovorni za 7% hospitalizacija (5, 6), a broj se penje i do >30% u starijoj populaciji (>70 godina starosti) (7). Osim toga, broj nuspojava se značajno povećao u odnosu na povećanje učestalosti propisivanja lijeka (8). Djeca su izložena još većem riziku razvoja NL-a, jer mnogi lijekovi nisu testirani u pedijatrijskoj populaciji. Više od 75% lijekova nije testirano na djeci, a ispitivanja koja su provedena u toj po-

pulaciji uključivala su mali broj ispitanika (9). Općenito se smatralo da djeca reagiraju na lijek kao i odrasli ako se doza prilagodi manjoj tjelesnoj masi. No spoznaje o postupnom razvoju i sazrijevanju metaboličkih enzima, prijenosnika (transportera) te ciljnih mjesta djelovanja lijeka, najčešće u obliku receptora, pokazale su da prijašnja mišljenja ne vrijede za sve lijekove. Stoga je za lijekove kojima je stupanj biotransformacije povezan s dobi bila nužna prilagodba doze s

* Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Nada Božina, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, E-mail: nbozina@kbc-zagreb.hr

Primljeno/Received: 9. 9. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 30. 9. 2013.

obzirom na djetetovu dob. Za mnoge štetne učinke rizični čimbenici ipak nisu poznati, posebno za nuspojave koje nisu ovisne o dozi.

FARMAKOGENETIKA/FARMAKOGENOMIKA

Na učinak lijeka ne utječu samo klinički i okolišni čimbenici, već je utjecaj određen i genetičkim ustrojstvom pojedinca. Genetička varijabilnost metaboličkih enzima, transportnih sustava i ciljnih mjesta djelovanja lijeka može biti u podlozi ozbiljnih nuspojava (10). Farmakogenetika/farmakogenomika znanstvena je disciplina usredotočena na otkrivanje genetičkih raznolikosti koje utječu na učinkovitost lijeka te otkrivanje pojedinaca s povećanim rizikom podložnosti razvoja NL-a. Farmakogenetika najčešće ispituje jednu ili nekoliko genetičkih inačica, dok se farmakogenomika bavi simultanim ispitivanjem mnogih gena s utjecajem na učinkovitost i nuspojave. Stoga farmakogenomika uključuje i farmakokinetiku (apsorpcija, raspodjela, metabolizam i izlučivanje) i farmakodinamiku lijeka.

Otkrivanje genetičkih biomarkera najčešće se provodi u studijama koje se temelje na ispitivanjima slučajeva i kontrola (engl. *case-control study*). Svaki genetički biljeg koji je prisutan s većom učestalošću u skupini slučajeva u odnosu na kontrolne ispitanike potencijalni je rizični čimbenik, koji treba potvrditi u replikacijskim studijama.

I premda je utvrđena jasna poveznica između određenih genskih polimorfizama i učinkovitosti te toksičnosti određenih lijekova, implementacija farmakogenomike u kliničkoj praksi zaostaje za tim spoznajama (11). Jaz između jasnih dokaza te prihvaćanja i primjene novih farmakogenetičkih testova nastoji se prebroditi razvojem na konsenzusu temeljenih uputa i smjernicama i edukacijom zdravstvenih profesionalaca.

Klasična klasifikacija nuspojava lijekova razlikuje dva tipa ozbiljnih nuspojava (1). Reakcije tipa A ovisne su o dozi, predvidive su na osnovi poznatih farmakoloških svojstava lijeka i relativno su česte. Nasuprot njima, reakcije tipa B su idiosinkratske, nepredvidive na osnovi farmakoloških svojstava lijeka i ne ovise nužno o dozi (12). Reakcije tipa B čine oko 10–15% svih nuspojava a uključuju ozbiljne poremećaje, poput Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN), kao i oštećenje jetre izazvano različitim lijekovima (engl. *drug-induced liver injury-DILI*).

Postoje značajne interindividualne razlike u kapacitetu metaboliziranja i detoksikacije lijekova i drugih ksenobiotika. Te razlike mogu biti zbog genetičkih, epigenetičkih, patofizioloških i okolišnih čimbenika. Zbog metaboličke aktivacije izvornog lijeka (engl. *parent drug*), dio nuspojava je rezultat nastanka reaktivnih produkata i toksičnosti posredovane imunošću koja uključuje prirođeni imunološki su-

stav (13). Nuspojave najčešće zahvaćaju srčanu funkciju ili dovode do oštećenja jetre. Najviše lijekova se povlači s tržišta baš zbog nuspojava koje uzrokuju kardiotoksičnost ili hepatotoksičnost (14). Individualna osjetljivost prema toksičnim učincima, ovisnim o metaboličkim procesima, povezuje se s genetičkim polimorfizmom enzima faze I. i faze II. (15). Povećanje razine znanja o mehanizmima koji stoje u pozadini nastanka nuspojava zbog farmakogenetičkih varijacija u metabolizmu i prijenosu lijeka je bitno za učinkovitu i sigurnu primjenu lijekova, a isto tako i za uspješan razvoj novih lijekova.

GENETIČKI POLIMORFIZAM METABOLIČKIH ENZIMA

Mnogi lijekovi i drugi spojevi iz našeg okoliša, kao i endogeni spojevi, zbog svoje se lipofilnosti moraju biotransformirati kroz metaboličke procese da bi postali topivi u vodi i lakše se izlučili, najčešće putem bubrega. Biotransformacija se događa putem metaboličkih enzima faze I. i faze II. koji kataliziraju oksidacijske i konjugacijske reakcije.

Metabolizam faze I. – Citokrom P450 (CYP)

Spoznaje o enzimskim sustavima i njihovoj centralnoj ulozi u razvoju nuspojava su od ključne važnosti za sigurnu primjenu farmakoterapije. Oko 59% lijekova koji se navode u studijama o nuspojavama podvrgavaju se metabolizmu polimorfnim enzimima faze I., a među njima 86% otpada na enzime CYP. Nasuprot tome, samo 20% otpada na lijekove koji nisu supstrati polimorfnih enzima (16). S obzirom na sposobnost i brzinu metaboliziranja lijeka možemo razlikovati četiri specifična fenotipa koji se mogu odrediti fenotipizacijom ili genotipizacijom: spori/slabi metabolizator (engl. *poor metabolizer*, PM), srednje brzi metabolizator (engl. *intermediate metabolizer*, IM), brzi metabolizator (engl. *extensive metabolizer*, EM), i vrlo brzi metabolizator (engl. *ultrarapid metabolizer*, UM) (17). Spori metabolizatori nemaju aktivne alele i mogu iskusi više nuspojava pri prosječnim dozama zbog smanjenog metabolizma i povećane koncentracije lijeka u organizmu. Ako osobe s nedostatkom aktivnih alela prime prolijeke, u njih može izostati terapijski odgovor zbog manje od očekivane koncentracije aktivnog metabolita (vidi primjere za klopidogetrel, tamoksifen i kodein). Osobe sa srednje brzim metaboličkim fenotipom mogu biti homozigoti za dva alela reducirane aktivnosti ili su heterozigoti, tj. nositelji jednog inaktivnog alela. Oni mogu iskusi u nešto manjem obimu nuspojave koje se javljaju u sporih metabolizatora. Brzi metabolizatori imaju dva potpuno aktivna alela i pokazuju očekivani učinak pri primjeni prosječnih doza lijeka. Vrlo brzi metabolizatori su osobe koje imaju više od dviju kopija aktivnih gena. Kod njih, zbog ubrzanog metabolizma, pri primjeni prosječnih doza lijeka može izostati

postizanje njegovih terapijskih koncentracija i očekivana učinkovitost. U slučaju primjene prolijeke, može doći do razvoja nuspojava zbog viših od očekivanih koncentracija aktivnog metabolita (vidi primjer za CYP2D6 i biotransformaciju kodeina u morfin). Za kliničku praksu od najvećeg značenja su polimorfizmi gena *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* i *CYP3A4/5* (18).

Metabolizam faze II.

Biotransformacijski procesi faze II. također pokazuju visoku interindividualnu varijabilnost. Od osobitog značenja za kliničku praksu imaju polimorfizmi enzima tiopurin-metiltransferaze (TPMT), UDP-glukuronoziltransferaze (UGT1A), N-acetiltransferaze 2 (NAT2) i glutation S-transferaze (GST) (19).

TRANSPORTNI PROTEINI

Uz metaboličke enzime faze I. i II. važnu ulogu u farmakokinetici, moduliranju bioraspodjelivosti a time i učinkovitosti lijeka imaju i transportni proteini koji se još nazivaju i fazom III. biotransformacije, a važni su u prijenosu lijekova kroz različite biološke membrane. Polimorfne inačice pripadajućih gena mogu utjecati na regulaciju apsorpcije, raspodjele i izlučivanja mnogih lijekova. Mnogi su lijekovi supstrati transportnih proteina iz superporodica ABC i SLC (20).

Najveća superporodica transmembranskih prijenosnika su ABC transporter nazvani po visoko konzerviranoj domeni koja veže ATP (engl. *ATP-Binding Cassettes*), a posreduju u prijenosu različitih endogenih i egzogenih spojeva. Ti su proteini nužni za membranski transport brojnih supstrata, uključujući aminokiseline, lipide, liposaharide, anorganske anione, peptide, saharide, metale, lijekove i proteine. Transmembranski transportni proteini uvelike utječu na farmakokinetičke značajke većine klinički primjenjivanih lijekova (21). Tako se polimorfizam transportera ABC povezuje s varijabilnom kinetikom imunosupresiva, antiepileptika, nekih psihotropnih lijekova, nekih antitumorskih lijekova itd.

Druga važna superporodica za koju postoje snažni dokazi o povezanosti genskih polimorfizama s učinkovitošću/nuspojavama lijekova je SLC (engl. *solute carriers*). Uz aktivnost organskog anionskog transportnog polipeptida OATP1B1, (kodiran genom *SLCO1B1*) povezuju se nuspojave nastale primjenom statina. Tako je utvrđen značajno veći rizik za razvoj miotoksičnosti, uključujući i rhabdomiolizu, u nositelja polimorfizma *SLCO1B1* 521T>C. I neki drugi lijekovi (mikofenolna kiselina, metotreksat, repaglinid, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i angiotenzinskog receptora tipa 1) supstrati su ovog transportera i postoje dokazi o inačicama gena koji utječu na njihovu bioraspodjelivost (22).

Cjelogenomske su studije u dječjoj populaciji s akutnom limfoblastičnom anemijom (ALL) dokazale povezanost *SLCO1B1* 521T>C s klirensom visokih doza metotreksata, pri čemu je u bolesnika s genotipom CC opažena niža razina gastrointestinalne toksičnosti (23).

FARMAKOGENOMIKA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI

Premda slijed DNA ostaje konstantan nakon rođenja, ekspresija gena nije konstantna. Niz je primjera u kojima je ekspresija gena veća u djetinjstvu nego u odrasloj dobi ili obrnuto. Dobar primjer su metabolički enzimi, uključujući CYP i UGT. Ekspresija CYP3A7 može se detektirati u fetalnoj jetri već od 50.-60. postkonceptijskog dana, ali opada nakon prvog tjedna života nakon porođaja (24). S opadanjem ekspresije CYP3A7 istodobno se povećava ekspresija CYP3A4/3A5 i nakon prvog tjedna doseže 30% vrijednosti, dok se vrijednosti odraslih dosežu već s prvim mjesecom života. Razina ekspresije proteina CYP3A održava se konstantnom, no njegova funkcija može varirati, jer CYP3A4 i CYP3A7 pokazuju različitu specifičnost za supstrate, katalitičku učinkovitost i posljedično, metabolički kapacitet. Nakon porođaja UGT ima samo oko 1% aktivnosti odraslih, a do 14. tjedna života postižu se razine aktivnosti odrasle populacije (25). Snižena glukuronidacija kloramfenikola u novorođenčadi smatra se čimbenikom osjetljivosti prema sindromu „sivog djeteta“ (engl. *grey baby syndrome*) (26). Zbog svega navedenog ekstrapolacija rezultata iz odrasle populacije na onu pedijatrijsku upitne je vrijednosti.

SMJERNICE I PREPORUKE

Sporo prihvaćanje farmakogenetičkih testova u kliničkoj praksi djelomično se može pripisati i nedostatku jasnih smjernica o tome kako prilagoditi liječenje na osnovi rezultata genetičkih testova. No u novije vrijeme osniva se mreža društava poput onih u Sjedinjenim Američkim Državama (*The National Institutes of Health's Pharmacogenomics Research Network* (PGRN, <http://www.pgrn.org>) i *The Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB, <http://www.pharmgkb.org>)), koje su ustanovile konzorcij pod nazivom *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), za implementaciju kliničke farmakogenetike. Glavni cilj CPIC-a je izdavanje recenziranih, ažuriranih, na dokazima temeljenih, slobodno dostupnih, uputa i smjernica za doziranje lijeka prema rezultatu genetičkih testova (27). Slijedom američkih aktivnosti na europskoj razini osnovale su se i radne skupine, a među vrlo aktivnima su *The Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) i *The European Research Network Pharmacogenetics/Pharmacogenomics* (PGx) (28).

Publicirane smjernice će svakako pomoći u prijenosu znanja iz farmakogenomike do bolesnikova kreveta. U tekstu koji

slijedi bit će navedeni važniji primjeri uspješne primjene farmakogenomike u kliničkoj praksi.

KLINIČKI PRIMJERI

Varfarin

Varfarin je lijek koji se često primjenjuje, kako za liječenje tako i za prevenciju tromboembolijskih komplikacija. To je lijek s uskim terapijskim rasponom, s relativno čestim razvojem komplikacija, unatoč prilagodbi doze prema kliničkim varijablama koje uključuju dob, spol, masu, prehranu i lijekove s potencijalom stupanja u interakcije. Nuspojave mogu biti od blagih do vrlo ozbiljnih, u rasponu od okultnog do opsežnog krvarenja. Varfarin se metabolizira u inaktivne metabolite enzimima CYP2C9 (29). Približno 25% do 35% populacije ima varijantne alele CYP2C9 koji uzrokuju varijabilnu, nedostatnu aktivnost enzima, dok 3-4% populacije ima značajno sniženu enzimsku aktivnost (20% ili manje aktivnosti enzima CYP2C9) (30). Polimorfizmi CYP2C9 odgovorni su i za približno 25% ukupne varijabilnosti doze varfarina (31). Inačice gena dovode ne samo do varijabilne osjetljivosti na inicijalne doze varfarina, već i do odgođenog postizanja stabilnih doza održavanja, dužeg boravka u bolnici i povećanog broja komplikacija u vidu krvarenja ili tromboembolijskih komplikacija (32). Uz CYP2C9 za doziranje varfarina važnu ulogu ima i enzim vitamin-K-reduktaza, podjedinica 1 (kodiran genom VKORC1). VKORC1 sudjeluje u redukciji oksidiranog vitamina K koji je nužan u posttranslacijskoj maturaciji čimbenika zgrušavanja II., VII., IX., i X. Genetičke inačice povećavaju ili smanjuju učinkovitost ovog sustava i odgovorne su za dodatnih 25%-30% varijabilnosti u doziranju varfarina. Kako CYP2C9 i VKORC1 djeluju neovisno, procijenjeno je da ukupna varijabilnost ovisna o genomu varfarina iznosi i do 60% (33). Istraživanja su dokazala direktnu povezanost pojedinačnih polimorfizama -1639 G>A i 1173C>T s potrebama nižih doza varfarina (34). Uporabom multivarijatnog regresijskog modela koji uključuje kliničke varijable (dob, spol i masu), zatim rezultate genotipizacije (aleli CYP2C9*2 i CYP2C9*3, i VKORC1 -1639 G>A ili 1173C>T), više je istraživača pokazalo bolje predviđanje doza održavanja varfarina u usporedbi s primjenom samo genetičkih ili kliničkih varijabli (35-39).

Godine 2007. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. U. S. Food and Drug Administration, FDA) modificirala je uputu za varfarin, navodeći da genotipizacija CYP2C9 i VKORC1 može pomoći u određivanju optimalne doze varfarina. Upute su zatim nadopunjene 2010. godine s preporukama za odabir početne doze varfarina prema kombinaciji genotipova CYP2C9 i VKORC1 (tablica 1), a najnovije smjernice CPIC-a također se pozivaju na ovaj dokument (40).

TABLICA 1. Preporučene dnevne doze varfarina (mg/dan) prema kombinaciji genotipova CYP2C9 i VKORC1, za postizanje terapijskog INR-a (iz uputa o lijeku što ih je odobrio FDA)

VKORC1 -1639G>A	CYP2C9 *1/*1	CYP2C9 *1/*2	CYP2C9 *1/*3	CYP2C9 *2/*2	CYP2C9 *2/*3	CYP2C9 *3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2
AA	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2

Većina farmakogenetičkih pokazatelja je testirana u odrasloj populaciji i nije jasno imaju li istu prediktivnu vrijednost u djece. Kako razvojne promjene mogu modulirati genetički utjecaj na učinkovitost lijekova u djece, nije pouzdano osloniti se isključivo na rezultate dobivene u odrasloj populaciji. To je postalo očito u slučaju oralnog antikoagulansa varfarina. I dok je u odraslih dokazana značajna uloga polimorfizama CYP2C9 i VKORC1, studija s varfarinom u pedijatrijskoj populaciji nije polučila isti rezultat (41, 42). Ta studija iznosi rezultate koji upućuju na značajniju ulogu dobi u doziranju varfarina u odnosu na genotip VKORC1 ili CYP2C9 (43). Stoga su buduće farmakogenetičke studije s fokusom na pedijatrijsku populaciju od iznimnog zanimanja za razumijevanje kako genetičko ustrojstvo može utjecati na učinkovitost/nuspojave lijeka u djece.

Klopidogrel

Klopidogrel je tienopiridinski prolijek koji putem hepatičke biotransformacije prelazi u aktivni metabolit, koji selektivno i ireverzibilno inhibira trombocitni receptor P2Y12, a time i agregaciju trombocita. Samo 15% prolijeka podliježe transformaciji u aktivni oblik, dok se preostalih 85% hidrolizira esterazama u inaktivne oblike. CYP2C19 je jedan od glavnih enzima uključenih u bioaktivaciju antiagregacijskog prolijeka klopidogrela. Česti polimorfizam CYP2C19*2, koji rezultira gubitkom enzimске aktivnosti, povezuje se s rizikom razvoja ozbiljnih štetnih kardiovaskularnih događaja zbog slabije učinkovitosti klopidogrela u heterozigotnih (~25–30% populacije) i homozigotnih bolesnika (do 5% populacije) s akutnim koronarnim sindromom, posebno onih koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (44, 45). Pojačan učinak klopidogrela, a time i povećan rizik krvarenja, uočen je u nositelja alela CYP2C19*17 (vrlo brzi metabolizatori) (46), ali je isto tako zabilježen poboljšani protektivni učinak klopidogrela u bolesnika nositelja CYP2C19*17, koji su preboljeli infarkt miokarda (47). Publicirani podatci također pružaju dokaze o inhibitorima protonske pumpe poput omeprazola koji smanjuju metaboličku aktivaciju klopidogrela, zbog interakcije na razini enzima CYP2C19 (48). Kako su i inhibitori protonske pumpe i klopidogrel supstrati enzima CYP2C19, utjecaj polimorfizama CYP2C19 na do mete interakcija ovih dvaju lijekova mogao bi biti značajan.

Ova hipoteza je predmet ispitivanja različitih multicentričnih studija koje su u tijeku. Klopidogetrel je bio u fokusu mnogih farmakogenetičkih studija koje su rezultirale objavom CPIC uputa o primjeni klopidogetrela na temelju uočenih antiagregacijskih svojstava i razvijenih nuspojava ovisnih o genotipu *CYP2C19*. (49).

Polimorfizam TPMT i tiopurinski lijekovi

Tiopurinski lijekovi (azatioprin, 6-merkaptopurin i 6-tiogvanin) najčešće se primjenjuju u liječenju upalnih bolesti crijeva i akutne limfoblastične leukemije u dječjoj dobi. Tiopurin-metiltransferaza (TPMT) glavni je enzim odgovoran za metabolizam tiopurinskih lijekova koji za postizanje terapijskog (citotoksičnog) učinka trebaju konverziju u tiogvaninske nukleotide. No ta konverzija može biti blokirana metilacijskim ili oksidacijskim procesima. Proces metilacije ovisi o aktivnosti TPMT. Metabolička aktivnost TPMT je pod značajnim utjecajem polimorfizama otkrivenih u genu *TPMT*. Približno 89% populacije ima visoku aktivnost enzima i homozigoti su za normalne „divlje“ alele, 11% nasljeđuje intermedijarne razine enzimske aktivnosti i nositelji su jednog normalnog i jednog varijantnog alela, dok u jedne od 300 osoba izostaje aktivnost enzima, jer su homozigoti za oba varijantna alela (*TPMT*) (50). U bolesnika sa smanjenom aktivnošću TPMT, a koji primaju standardne doze tiopurina može doći do nakupljanja tiogvaninskih nukleotida, što može rezultirati ozbiljnom, pa i fatalnom mijelosupresijom. Genotipizacija *TPMT* ima prednosti pred fenotipizacijom koja se temelji na određivanju aktivnosti TPMT u eritrocitima, jer na rezultate fenotipizacije mogu utjecati transfuzije krvi koje je bolesnik primao unutar triju tjedana. Genotipizacija *TPMT* metoda je izbora, jer je treba provesti samo jedan put u životu. Na temelju nalaza može se predvidjeti smanjena aktivnost enzima, a na rezultate ne utječu vanjski čimbenici. U literaturi nalazimo nekoliko smjernica o doziranju tiopurinskih lijekova prema genotipu *TPMT* (tablica 2) (51, 52).

Genske inačice *TPMT* uz *COMT* u velikoj su studiji u kanadskoj pedijatrijskoj populaciji bile značajno povezane s cisplatinom induciranim ototoksičnim. Štoviše, veći broj rizičnih alela je značio ozbiljniju nuspojavu uz povećani rizik ranijeg gubitka sluha (53).

Statini

Statini se općenito drže sigurnim lijekovima. Najčešća nuspojava statina je toksičnost u skeletnim mišićima koja uključuje mijalgiju (bol), miopatiju (bol uz dokaze o mišićnom oštećenju) i rabdomiolizu (ozbiljno oštećenje mišića s akutnim oštećenjem bubrega (54). Učestalost varira ovisno o definiciji, ali sveukupno mijalgija izazvana statinima je

TABLICA 2. Preporučene doze tiopurinskih lijekova ovisno o genotipu/fenotipu TPMT (prema preporukama Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG))

Lijekovi	TPMT Genotip /Fenotip	Preporučena terapijska doza
Azatioprin Merkaptopurin	EM	Standardne doze
	IM	Odabrati alternativni lijek ili smanjiti dozu za 50%. Pratiti učinak i povećati dozu uz hematološko praćenje.
	PM	Odabrati alternativni lijek ili smanjiti dozu za 90%. Pratiti učinak i povećati dozu, uz hematološko praćenje.
Tiogvanin	EM	Standardne doze
	IM	Odabrati alternativni lijek. Nema dovoljno podataka za prilagodbu doze prema genotipu/fenotipu.
	PM	Odabrati alternativni lijek. Nema dovoljno podataka za prilagodbu doze prema genotipu/fenotipu.

Skrćenice: EM (brzi metabolizator, od engl. *extensive metabolizer*), IM (srednje brzi metabolizator, od engl. *intermediate metabolizer*), PM (spori/slabi metabolizator, od engl. *poor metabolizer*)

česta i zapaža se u 1-5% izloženih osoba. Kliničari često mjere razinu serumske kreatin kinaze (CK) za grubu procjenu ozbiljnosti nuspojava, ali treba istaknuti složenost kliničke interpretacije razine CK. Povišene vrijednosti CK za manje od 3x od gornje granice normale (GGN) često nemaju značajnih kliničkih posljedica. Kliničari najčešće interveniraju (mijenjaju dozu ili lijek) kad je razina CK viša od 3x od GGN-a. Trenutno literatura podupire tri dijagnostičke razine: (i) incipijentna miopatija (CK iznad 3x GGN-a), manje od 10x GGN-a), (ii) miopatija (CK iznad 10x GGN-a, manje od 50x GGN-a), i (iii) rabdomioliza (CK iznad 50x GGN-a) (55, 56). U slučaju monoterapije statinima učestalost miopatije je ~1/1 000, a učestalost rabdomiolize je ~1/100 000. Učestalost raste s dozom primijenjenog statina. Klinički čimbenici rizika za razvoj miotoksičnosti izazvane statinima uključuju povećanje doze, stariju dob, nizak indeks tjelesne mase (BMI), ženski spol, metaboličke komorbiditete (npr. hipotiroidizam) te intenzivnu fizičku aktivnost. Pripadnost azijskoj ili afričkoj populaciji također znači veći rizik u odnosu na bjelačku populaciju (54, 57).

Neki se statini (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin i simvastatin) podvrgavaju opsežnom metabolizmu/oksidaciji putem faze I., dok drugi (pitavastatin, pravastatin) ne prolaze taj put ili ga poput rosuvastatina primjenjuju u manjem obimu. Fluvastatin se metabolizira putem CYP2C9. Stoga polimorfne inačice tog enzima te interakcije s lijekovima supstratima CYP2C9 rizik su za razvoj nuspojava. Statini također prolaze dodatnu modifikaciju kroz fazu II. metabolizma, konjugaciju s enzimima UDP glukuronoziltransferaze-1 (UGT1).

OATP1B1 (kodiran genom *SLCO1B1*) pospješuje ulazak statina u jetru. Promjene u aktivnosti ovog transportera, nastale zbog interakcija lijekova, mogu značajno povećati rizik od oštećenja mišića. Osim te stečene inhibicije, genetička varijabilnost *SLCO1B1* također može modulirati koncentracije statina u plazmi. Najznačajnija povezanost uočena je s farmakokinetičkim parametrima simvastatina (58, 59). Polimorfizam *SLCO1B1* 521T>C značajno usporava ulazak statina u jetru, pri čemu dolazi do povećanja koncentracije aktivnog oblika simvastatina u plazmi, a time i rizika za razvoj miopatije pri primjeni visokih doza lijeka. Miopatija inducirana statinima ovisna je o dozi, stoga se u smjernicama za osobe s varijantnim alelom također preporučuje sniziti doze i u slučaju primjene atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina i pravastatina. Na osnovi dostupnih farmakokinetičkih i toksikoloških podataka preporučene su maksimalne doze za pojedine genotipove (tablica 3).

TABLICA 3. Maksimalne preporučene doze statina za nositelje pojedinih genotipova *SLCO1B1* 521T>C (preporuke za doziranje statina prema FDA-u)

Lijekovi	Preporučene doze/genotip <i>SLCO1B1</i> 521T>C			Raspon normalnih dnevnih doza
	TT	TC	CC	
Simvastatin	80 mg	40 mg		5-80 mg
Pitavastatin	4 mg	2 mg		1-4 mg
Atorvastatin	80 mg	40 mg		10-80 mg
Pravastatin	80 mg	40 mg	40 mg	10-80 mg
Rosuvastatin	40 mg	20 mg	20 mg	5-40 mg
Fluvastatin	80 mg	80 mg	80 mg	20-80 mg

Važno je naglasiti da zbog različitih učinaka polimorfizama *SLCO1B1* na pojedine statine postoji mogućnost izbora alternativnog statina. Analiza jednog polimorfizma može se izvesti brzo i uz male troškove, stoga genotipizacija *SLCO1B1* omogućuje sigurniju primjenu visokih doza lijeka (CPIC smjernice) (60). Najnovija istraživanja upućuju na dominantnu ulogu polimorfizama *ABCG2* i *CYP2C9* u varijabilnosti terapije fluvastatinom u bolesnika s presađenim bubregom (61).

Irinotekan

Godine 2005. FDA je odobrio molekularno testiranje *UGT1A1* radi identifikacije bolesnika u kojih bi mogao biti povećan rizik za razvoj nuspojava na kemoterapiju irinotekanom, lijekom koji se najviše primjenjuje za liječenje kolorektalnog karcinoma. Test otkriva mutacije u genu koji kodira enzim UDP-glukuronoziltransferazu 1A1 (*UGT1A1*), koji konjugira aktivni metabolit irinotekana (SN-38), pri čemu nastaje glukuronidni metabolit. Aktivnost *UGT1A1* smanjena je u osoba

koje su nositelji polimorfnog alela *UGT1A1**28 (također odgovoran za nekonjugirane hiperbilirubinemije-Gilbertov sindrom), a učestalost homozigota u bijeloj populaciji iznosi oko 10%. U prospektivnim studijama se pokazalo da su bolesnici na intenzivnoj terapiji irinotekanom i koji su bili nositelji mutacija imali pet puta povećan rizik za razvoj toksičnosti ovisnoj o koncentraciji lijeka (najčešće neutropenija). U preporukama za sigurnu primjenu irinotekana, za bolesnike homozigotne nositelje alela *UGT1A1**28, navodi se primjena nižih početnih doza (tj. 125 mg/m²). Najnovija istraživanja upućuju na to da bi i drugi polimorfizmi *UGT1A1* mogli utjecati na toksičnost irinotekana (62). Daljnja prilagodba doze u ovih bolesnika temelji se na procjeni individualne tolerancije lijeka na temelju kliničkih i biokemijskih parametara, koji uključuju funkciju jetre i bubrega, dob te istodobnu primjenu drugih lijekova. Irinotekan se često propisuje u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU), čiji je metabolizam također ovisan o polimorfnom enzimu dihidropirimidin dehidrogenazi (kodiran genom *DPYD*). Postoje jasni dokazi o povezanosti polimorfizama *DPYD* i razvoja nuspojava na terapiju 5-FU-om, koje uključuju aritmiju, mijelosupresiju pa i smrtni ishod. Također su opisani slučajevi razvoja ozbiljnih nuspojava sa smrtnim ishodom bolesnika na kemoterapiji koja je uključivala 5-FU i irinotekan. Farmakogenetička analiza je pokazala da su ti bolesnici bili nositelji inaktivnih alela *DPYD* i *UGT1A1* (63, 64). Korisne smjernice za primjenu irinotekana objavili su DPGW (51) i CPIC (65).

Kodein

Kodein je opioidni analgetik koji se primjenjuje u otklanjanju blage do umjerene boli. Analgetska svojstva kodeina se temelje na njegovoj konverziji u morfin i morfin-6-glukuronid, jer je afinitet kodeina za μ -opioidne receptore 200 puta slabiji od afiniteta morfina (66, 67). O-demetilacija kodeina u morfin enzimom CYP2D6 u brzih metabolizatora minorni je metabolički put, odgovoran za svega 5–10% klirensa kodeina u tih osoba. Ovaj proces je ipak esencijalan za opioidnu aktivnost kodeina. Udio kodeina koji se pretvara u morfin može biti pod utjecajem interakcija lijekova, isto tako može biti značajno viši i u vrlo brzih metabolizatora. Morfin se dalje procesom glukuronidacije pretvara u morfin-3-glukuronid i morfin-6-glukuronid. Morfin-6-glukuronid ima analgetsku aktivnost. Oko 80% doze kodeina se pretvara u inaktivne metabolite kodein-6-glukuronida putem enzima UDP-glukuronoziltransferaze i procesom N-demetilacije u norkodein pomoću CYP3A4. Ni kodein-6-glukuronid niti norkodein nemaju analgetska svojstva. Kodeinska analgezija je usko povezana s farmakogenetikom *CYP2D6*. Farmakokinetičke i farmakodinamske studije upućuju na sniženu razinu morfina i smanjen analgetski učinak u sporih metabolizatora na terapiji kodeinom u usporedbi s brzim

TABLICA 4. Preporuke za doziranje kodeina ovisno o genotipu/fenotipu CYP2D6 (prema preporukama Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG))

Lijek	CYP2D6 Genotip / Fenotip	Preporučeno doziranje
Kodein	EM	Analgezija: standardne doze
	IM	Analgezija: odabrati alternativni lijek (npr. acetaminophen, NSAID, morfin – isključiti tramadol i oksikodon) ili pratiti simptome nedovoljnog analgetskog učinka.
	PM	Analgezija: odabrati alternativni lijek (npr. acetaminophen, NSAID, morfin – isključiti tramadol i oksikodon) ili pratiti simptome nedovoljnog analgetskog učinka.
	UM	Analgezija: odabrati alternativni lijek (npr. acetaminophen, NSAID, morfin – isključiti tramadol i oksikodon). Posebno obratiti pažnju na moguće nuspojave zbog povećanja koncentracije morfina u krvi.

Skracice: EM (brzi metabolizator od engl. *extensive metabolizer*), IM (srednje brzi metabolizator od engl. *intermediate metabolizer*), PM (spori/slabi metabolizator od engl. *poor metabolizer*), UM (vrlo brzi metabolizator od engl. *ultrarapid metabolizer*), NSAID (nesteroidni protuupalni lijekovi)

metabolizatorima (68, 69). S druge strane, povećana pretvorba u morfin u vrlo brzih metabolizatora za CYP2D6 može rezultirati visokim toksičnim sistemskim koncentracijama morfina (70, 71), čak i pri niskim dozama kodeina. U prikazima slučajeva opisane su nuspojave opasne za život u vrlo brzih metabolizatora uz primjenu prosječnih standardnih doza kodeina (70, 72, 73). Najčešće nuspojave kodeina uključuju pospanost, vrtoglavicu, sedaciju, otežano disanje, mučninu, povraćanje i znojenje. Ozbiljne nuspojave podrazumijevaju respiratornu i u manjem stupnju cirkulatornu depresiju, šok, prestanak disanja i rada srca. Nakon slučaja fatalne intoksikacije morfinom novorođenčeta čija je majka bila vrlo brzi metabolizator za CYP2D6 i kojoj je za vrijeme dojenja bio propisan analgetik s kodeinom, FDA je zahtijevao od proizvođača da u uputu o lijeku unese i informacije o mogućnosti predoziranja morfinom novorođenčadi u razdoblju dojenja (74). Smjernice preporučuju uporabu alternativnih analgetika u bolesnika koji su spori ili vrlo brzi metabolizatori za CYP2D6. Uz kodein i nekoliko drugih opioida metabolizira se barem djelomično putem CYP2D6. To su tramadol, hidrokodon i oksikodon. Smjernice CPIC-a za primjenu kodeina s obzirom na genotip CYP2D6 mogu se naći na stranicama www.pharmgkb.org (75). Također ih je objavila radna skupina DPGW (tablica 4) (51).

Tamoksifen

Tamoksifen je selektivni modulator estrogenskog receptora, koji se propisuje u liječenju i prevenciji karcinoma dojke ovi-

snom o hormonima. Premda je lijek vrlo učinkovit, uočene su značajne individualne razlike u odgovoru na terapiju. Prema istraživanjima dio tih varijabilnosti može se povezati s metabolizmom putem enzima CYP2D6 (76). Tamoksifen podliježe opsežnom metabolizmu, no tek su novije studije otkrile ulogu enzima CYP2D6 u biotransformaciji i učinkovitosti tamoksifena. CYP2D6 ima ograničenu aktivnost u stvaranju metabolita tamoksifena - endoksifena (4-hidroksi-N-desmetil-tamoksifen). U usporedbi s izvornim lijekom endoksifen ima 30 do 100 puta veći antiestrogenski potencijal. Raspon koncentracija endoksifena je vrlo velik, a dijelom se pripisuje genetičkoj varijabilnosti i aktivnosti CYP2D6. Tako je koncentracija endoksifena bila tri puta niža u bolesnica sa slabijom aktivnošću enzima CYP2D6 (77), bilo zbog istodobne primjene inhibitora i/ili zbog genetičkih inačica CYP2D6 (78). U više je studija dokazan lošiji ishod liječenja u bolesnica s genetičkom ili lijekovima uzrokovanom smanjenom aktivnošću CYP2D6 (79). Neke studije nisu mogle potvrditi ove nalaze (80). Predlažu se dodatna istraživanja nakon kojih bi genotipizacija CYP2D6 mogla također biti uključena u stvaranje algoritama za personalizaciju endokrine terapije karcinoma dojke (81). Prediktivna fenotipizacija je posebno važna u slučaju bolesnica koje trebaju uzimati i druge lijekove poput antidepresiva, od kojih većina prolazi biotransformaciju putem CYP2D6, a neki su i inhibitori ovog enzima (82). Učestalost sporih metabolizatora sa značajno sniženom aktivnošću enzima u bijelačkoj populaciji iznosi i do 10%, stoga farmakogenetička uloga u primjeni tamoksifena ne može biti zanemarena.

REAKCIJE PREOSJETLJIVOSTI VEZANE ZA SUSTAV HLA

Abakavir

Abakavir je inhibitor reverzne transkriptaze a primjenjuje se u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje bolesnika oboljelih od infekcija HIV-om. Abakavir kompetitivno inhibira virusnu reverznu transkriptazu, i tako sprječava da HIV konvertira svoj RNA genom u DNA prije insercije u genom domaćina. Približno 5% do 8% bolesnika razvije reakcije preosjetljivosti na abakavir u razdoblju od 6 tjedana od početka liječenja. Reakcije preosjetljivosti manifestiraju se različitim kliničkim slikama od groznice i osipa do fulminantnog zatajenja jetara i bubrega opasnog za život (83, 84). Prisutnost alela *HLA-B*5701* čini bolesnika podložnim za razvoj reakcija preosjetljivosti na abakavir. Učestalost alela je najviša u bjelačkoj populaciji i iznosi oko 8%. Godine 2007. je u smjernicama FDA-a preporučeno testiranje na *HLA-B*5701* prije početka liječenja abakavirom, te se nositeljima alela *HLA-B*5701* ne preporučuje primjena abakavira. Te su se preporuke temeljile i na rezultatima dvostruko slijepog prospektivnog randomiziranog pokusa u koji je bilo uključeno

1956-ero bolesnika iz 19 zemalja. Učestalost alela *HLA-B*5701* je u ispitivanoj skupini iznosila 5,6%. Nije bilo slučajeva imunološki potvrđene preosjetljivosti na abakavir u bolesnika koji nisu bili nositelji alela *HLA-B*5701* (85). Najnovije smjernice za testiranje prije primjene abakavira izdao je i CPIC (86).

Ostali lijekovi

Humani leukocitni antigen B (*HLA-B*) ima važnu ulogu u razvoju preosjetljivosti i na neke druge lijekove. Novija istraživanja izvještavaju o povezanosti *HLA-B*5701* s preosjetljivošću na flukloksacilin, koja se prvenstveno manifestira toksičnim učincima na jetra. *HLA-B*5801* se povezuje s preosjetljivošću na alopurinol. Najnovije smjernice upućuju na svrhovitost genotipizacije (87).

*HLA-B*1502* i *HLA-A*3101* (88) označeni su kao važni prediktivni genetički biljezi preosjetljivosti na karbamazepin uz povećan rizik za razvoj SJS/TEN-a (Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza). U ispitivanjima provedenim u pedijatrijskoj populaciji Sjeverne Amerike s različitim etničkim podrijetlom *HLA-A*3101* je bio značajno povezan s preosjetljivošću na karbamazepin s kliničkom slikom makulopapularnog egzantema, ali ne i SJS-a. Nasuprot tome *HLA-B*1502* se povezuje s preosjetljivošću za razvoj SJS-a. Ovo istraživanje je prvi put pokazalo povezanost *HLA-A*3101* s preosjetljivošću na karbamazepin koja je bila prisutna u različitim populacijama (89). Publicirane su smjernice za primjenu genotipizacije *HLA-B*1502* u slučaju propisivanja karbamazepina (90).

Antiepileptici

Bolesnici na terapiji antiepilepticima pokazuju veliku interindividualnu varijabilnost u kliničkoj učinkovitosti ili nuspojavama. Tako postoje objavljeni dokazi o povezanosti tih varijabilnosti s polimorfizmima metaboličkih enzima faze I., kao u slučaju fenitoina čija se varijabilna bioraspoloživost povezuje s polimorfizmom prvenstveno enzima CYP2C9 i u manjoj mjeri CYP2C19 (91). Valproati također podliježu metabolizmu putem enzima CYP2C9 i CYP2C19. Za varijabilnu bioraspoloživost lamotrigina odgovoran je polimorfizam metaboličkih enzima faze II. UGT1A4 i UGT2B7 (92). U politerapiji lamotrigina s drugim antiepilepticima značajan utjecaj mogu imati i inače transportnog proteina, P-glikoproteina (kodiran genom *ABCB1*) (93). U literaturi možemo naći smjernice za primjenu fenitoina (tablica 5) (51).

Ostali lijekovi

Od ostalih objavljenih uputa i smjernica za primjenu farmakogenetičkih testova u individualizaciji terapije korisne

TABLICA 5. Preporuke za doziranje fenitoina ovisno o genotipu CYP2C9 (prema preporukama Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG))

Lijek	CYP2C9 Genotip	Preporučeno doziranje
Fenitoin	*1/*2	Standardna početna doza. Smanjiti dozu održavanja za 25%. Pratiti terapijski odgovor i serumske koncentracije nakon 7-10 dana. Obratiti pažnju na nuspojave (ataksija, nistagmus, dizarija, sedacija).
	*2/*2	Standardna početna doza. Smanjiti dozu održavanja za 50%. Pratiti terapijski odgovor i serumske koncentracije nakon 7-10 dana. Obratiti pažnju na nuspojave (ataksija, nistagmus, dizarija, sedacija).
	*1/*3	Standardna početna doza. Smanjiti dozu održavanja za 25%. Pratiti terapijski odgovor i serumske koncentracije nakon 7-10 dana. Obratiti pažnju na nuspojave (ataksija, nistagmus, dizarija, sedacija).
	*2/*3	Standardna početna doza. Smanjiti dozu održavanja za 50%. Pratiti terapijski odgovor i serumske koncentracije nakon 7-10 dana. Obratiti pažnju na nuspojave (ataksija, nistagmus, dizarija, sedacija).
	*3/*3	Standardna početna doza. Smanjiti dozu održavanja za 50%. Pratiti terapijski odgovor i serumske koncentracije nakon 7-10 dana. Obratiti pažnju na nuspojave (ataksija, nistagmus, dizarija, sedacija).

mogu biti svakako i preporuke za analizu CYP2D6 i CYP2C19 u slučaju primjene tricikličkih antidepressiva, lijekova s uskim terapijskim rasponom i stoga većim rizikom razvoja neželjenih nuspojava (94).

Metotreksat se često propisuje za liječenje reumatoidnog artritisa (RA). Uočena je značajna varijabilnost u učinkovitosti i toksičnosti ovog lijeka. Potraga za pouzdanim prediktorima odgovora na terapiju metotreksatom uputila je na važnu ulogu transportnih proteina ABCB1, ABCC2, a najnovija istraživanja ističu ulogu ABCG2 u varijabilnosti bioraspoloživosti metotreksata (95).

ZAKLJUČCI

Sve je više dokaza o povezanosti genskih polimorfizama i učinkovitosti ili nuspojavama na primijenjeni lijek. Najčešće se to odnosi na polimorfne enzime faze I. i II. Za kliničku praksu od najvećeg su značenja CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, TPMT, UGT1A1. Uočen je jasan utjecaj nefunkcionalnih i alela s visokom aktivnošću CYP2C19 na ishod liječenja klopogrelom, drugim najprodavanijim lijekom na svijetu, kao i ozbiljne nuspojave u vrlo brzih metabolizatora

za CYP2D6, zapažene nakon primjene kodeina. Drugi važan direktni učinak zapažen je u slučajevima neučinkovitosti antidepresiva i porasta učestalosti suicida zabilježenih u osoba vrlo brzih metabolizatora za CYP2D6. Važne nuspojavae zbog polimorfizama u genima CYP uključuju krvarenja u bolesnika s inaktivnim alelima *CYP2C9*. Također postoje smjernice za genotipizaciju *TPMT* u slučajevima tiopurinskih lijekova, preporuke za analizu *UGT1A1* za optimizaciju liječenja irinotekanom, kao i *HLA-B*5701* u slučaju abakavira. Brzi razvoj tehnika molekularne biologije za analizu broja kopija i jednonukleotidnih polimorfizama rezultirali su važnim dokazima o farmakogenetičkoj predispoziciji kao važnom uzroku specifične toksičnosti određenog lijeka u osjetljivih pojedinaca. Istraživanja u ovom znanstvenom području rezultiraju korisnim farmakogenetičkim biomarkerima koji će pomoći kliničarima u specifičnim primjenama lijeka radi individualnog pristupa i poboljšanja ljudskog zdravlja. Proces je relativno spor, a za prikupljanje relevantnog broja dokaza da bi se došlo do pouzdanih zaključaka i uvođenja novih biomarkera u svakodnevnu rutinu, potrebna su daljnja prospektivna klinička istraživanja. U tom smislu novoosnovani konzorciji za implementaciju farmakogenetike u kliničku praksu značajan su doprinos. Značajan je i razvoj drugih znanstvenih disciplina poput transkriptomike, proteomike i metabolomike, koje će sinergistički dopunjavati spoznaje farmakogenomike. Kliničari trebaju usvajati ove spoznaje o novim molekularnim tehnologijama i njihovim mogućnostima, kako bi im omogućili integraciju u kliničku praksu radi poboljšanja farmakoterapije. Da bi se bolje razumjela varijabilna učinkovitost nekog lijeka u pedijatrijskoj populaciji, uz genetičku predispoziciju potrebno je razumjeti i razlike u ekspresiji gena tijekom rasta i razvoja, tj. ontogenezu.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Božina N. – pretraživanje literature, prikupljanje, analiza i tumačenje podataka, pisanje/literature search, collecting, analysis and data interpretation, writing paper

Pejnović L. – pretraživanje literature, prikupljanje podataka, izrada tablica, pisanje/literature search, data collecting, table making, writing paper

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili the *Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have

an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother*. 1999;33:1147-53. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.19036> PMID:10573310
- Elixhauser A, Owens P. Statistical Brief #29: Adverse Drug Events in U.S. Hospitals, 2004. Agency for Healthcare Research and Quality, Health-care Cost and Utilization Project. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*. 1998;279:1200-5. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.15.1200> PMID:9555760
- Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population base study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:573-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03064.x> PMID:18070216 PMCID:PMC2291376
- Davies EC, Green CF, Tayloe S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4:e4439. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0004439> PMID:19209224 PMCID:PMC2635959
- Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006;57:119-37. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104724> PMID:16409140
- Paul E, End-Rodrigues T, Thylén P, Bergman U. Adverse drug reactions: a common cause of hospitalization of the elderly. A clinical retrospective study. *Läkartidningen*. 2008;105:2338-42. PMID:18831440
- Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*. 2007;167:1752-9. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.16.1752> PMID:17846394
- Leeder JS. Developmental and pediatric pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2003;4:331-41. <http://dx.doi.org/10.1517/phgs.4.3.331.22693> PMID:12718723
- Meisel C, Gerloff T, Kirchheiner J, et al. Implications of pharmacogenetics for individualizing drug treatment and for study design. *J Mol Med*. 2003;81:154-67. PMID:12682724
- Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism and toxicology— with emphasis on cytochrome P450. *Toxicol Sci*. 2011;120:1-13. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfq374> PMID:21149643
- Alfirevic A, Pirmohamed M. Drug-induced hypersensitivity reactions and pharmacogenomics: past, present and future. *Pharmacogenomics*. 2010;11:497-9. <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.10.12> PMID:20350129
- Tohkin M, Ishiguro A, Kaniwa N, Saito Y, Kurose K, Hasegawa R. Prediction of severe adverse drug reactions using pharmacogenetic biomarkers. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010;25:122-3. <http://dx.doi.org/10.2133/dmpk.25.122> PMID:20460818

16. Davern TJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16:231-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.002> PMID:22541696
17. Božina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009;60:217-42. <http://dx.doi.org/10.2478/10004-1254-60-2009-1885> PMID:19581216
18. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA.* 2001;286:2270-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.18.2270> PMID:11710893
19. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science.* 1999;286:487-91. <http://dx.doi.org/10.1126/science.286.5439.487>
20. Frueh FW, Amur S, Mummaneni P, et al. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy.* 2008;28:992-8. <http://dx.doi.org/10.1592/phco.28.8.992> PMID:18657016
21. Božina N, Čuković-Čavka S, Šupe S, et al. Pharmacogenetics and adverse drug reactions -polymorphism of metabolic enzymes. *Neurol Croat.* 2012;61(Suppl 2):121-32.
22. DeGorter MK, Xia CQ, Yang JJ, Kim RB. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:249-73. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134529> PMID:21942630
23. Cascorbi I. P-glycoprotein: tissue distribution, substrates, and functional consequences of genetic variations. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(201): 261-83. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-14541-4_6
24. Shitara Y, Maeda K, Ikejiri K, Yoshida K, Horie T, Sugiyama Y. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. *Biopharm Drug Dispos.* 2013;34:45-78. <http://dx.doi.org/10.1002/bdd.1823> PMID:23115084
25. Trevi-o LR, Shimasaki N, Yang W, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol.* 2009;27:5972-8. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4156> PMID:19901119 PMCID:PMC2793040
26. Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300: 355-60. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.300.2.355>
27. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver. *Biochem J.* 1981;196:257-60. PMID:6796071 PMCID:PMC1162989
28. Johnson TN. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology.* 2003;192:37-48. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X\(03\)00249-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-483X(03)00249-X)
29. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:464-7. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2010.279> PMID:21270786 PMCID:PMC3098762
30. Fox JC, Daly A, Cascorbi I, Alfrevic A, Linden H, Maitland-van der Zee AH. 5th Anniversary meeting of the European Research Network Pharmacogenetics/Pharmacogenomics. 8-9 December 2011, Utrecht, The Netherlands. *Pharmacogenomics.* 2012;13:747-9. <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.12.43> PMID:22594505
31. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77:1-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2004.08.009> PMID:15637526
32. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45: 525-38. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00721.x> PMCID:PMC1873650
33. Sconce EA, Khan TI, Wynne AH, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood.* 2005;106: 2329-33. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-03-1108> PMID:15947090
34. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood.* 2009;113:784-92. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-04-149070> PMID:18574025 PMCID:PMC2630264
35. Redman AR, Zheng J, Shamsi SA, et al. Variant CYP2C9 alleles and warfarin concentrations in patients receiving low-dose versus average-dose warfarin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008;14:29-37. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029607304403> PMID:17895500
36. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet.* 1999;353:717-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04474-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04474-2)
37. Lenzini P, Wadelius M, Kimmel S, et al. Integration of genetic, clinical, and INR data to refine warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:572-8. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2010.13> PMID:20375999 PMCID:PMC2858245
38. Langley MR, Booker JK, Evans JP, McLeod HL, Weck KE. Validation of clinical testing for warfarin sensitivity: comparison of CYP2C9-VKORC1 genotyping assays and warfarin-dosing algorithms. *J Mol Diagn.* 2009;11:216-25. <http://dx.doi.org/10.2353/jmoldx.2009.080123> PMID:19324988 PMCID:PMC2671339
39. Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:326-31. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2008.10> PMID:18305455 PMCID:PMC2683977
40. Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:460-70. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100316> PMID:17851566
41. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med.* 2009;360:753-64. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809329> PMID:19228618 PMCID:PMC2722908
42. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:625-9. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.185> PMID:21900891 PMCID:PMC3187550

43. Hamberg AK, Friberg LE, Hanséus K, et al. Warfarin dose prediction in children using pharmacometric bridging—comparison with published pharmacogenetic dosing algorithms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1275-83.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-012-1466-4>
PMid:23307232 PMCID:PMC3651819
44. Becker ML, Leeder JS. Identifying genomic and developmental causes of adverse drug reactions in children. *Pharmacogenomics*. 2010;11:1591-602.
<http://dx.doi.org/10.2217/pgs.10.146>
PMid:21121777 PMCID:PMC3044438
45. Nowak-Gottl U, Dietrich K, Schaffranek D, et al. In pediatric patients, age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes. *Blood* 2010;116:6101-5.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-05-283861>
PMid:20833980
46. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-62.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809171>
PMid:19106084
47. Goswami S, Cheng-Lai A, Nawarskas J. Clopidogrel and genetic testing: is it necessary for everyone? *Cardiol Rev*. 2012;20:96-100.
<http://dx.doi.org/10.1097/CRD.0b013e3182455744>
PMid:22293861
48. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010;121:512-8.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194>
PMid:20083681
49. Tiroch K A, Sibbing D, Koch W, et al. Protective effect of the CYP2C19 *17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events. *Am Heart J*. 2010;160:506-12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.039>
PMid:20826260
50. Ohbuchi M, Noguchi K, Kawamura A, Usui T. Different effects of proton pump inhibitors and famotidine on the clopidogrel metabolic activation by recombinant CYP2B6, CYP2C19 and CYP3A4. *Xenobiotica*. 2012;42:633-40.
<http://dx.doi.org/10.3109/00498254.2011.653655>
PMid:22313038
51. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:317-23.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2013.105>
PMid:23698643 PMCID:PMC3748366
52. Evans WE. Pharmacogenetics of thiopurine S-methyltransferase and thiopurine therapy. *Ther Drug Monit*. 2004;26:186-91.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007691-200404000-00018>
PMid:15228163
53. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:662-73.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.34>
PMid:21412232
54. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93:324-5.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2013.4>
PMid:23422873 PMCID:PMC3604643
55. Ross CJ, Katzov-Eckert H, Dubé MP, et al; CPNDS Consortium. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet*. 2009;41:1345-9.
<http://dx.doi.org/10.1038/ng.478>
PMid:19898482
56. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6:904-16.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrd2423>
PMid:17971785 PMCID:PMC2763923
57. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association statin safety assessment task force. *Am J Cardiol*. 2006;97:89C-94C.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.02.030>
PMid:16581336
58. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10:373-87.
<http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2011.540568>
PMid:21342078
59. Chung JY, Cho JY, Yu KS, et al. Effect of OATP1B1 (SLCO1B1) variant alleles on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78:342-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2005.07.003>
PMid:16198653
60. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev*. 2011;63:157-81.
<http://dx.doi.org/10.1124/pr.110.002857>
PMid:21245207
61. Kallikokki A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol*. 2009;158:693-705.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x>
PMid:19785645 PMCID:PMC2765590
62. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al. Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC). The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92:112-7.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2012.57>
PMid:22617227 PMCID:PMC3384438
63. Mirošević-Skrvce N, Božina N, Žibar L, Barišić I, Pejnović L, Macolić-Šarinić V. CYP2C9 and ABCG2 polymorphisms as risk factors for developing adverse drug reactions in renal transplant patients taking fluvastatin: case control study. *Pharmacogenomics*. 2013;14:1419-31.
<http://dx.doi.org/doi:10.2217/pgs.13.135>
64. Levesque E, Bélanger AS, Harvey M, et al. Refining the UGT1A haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI)-based regimens. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;345:95-101.
<http://dx.doi.org/10.1124/jpet.112.202242>
PMid:23386248
65. Amstutz U, Froehlich TK, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics* 2011;12:1321-36.
<http://dx.doi.org/10.2217/pgs.11.72>
PMid:21919607
66. Cortezoso L, López-Fernández LA. Pharmacogenetic markers of toxicity for chemotherapy in colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics* 2012;13:1173-91.
<http://dx.doi.org/10.2217/pgs.12.95>
PMid:22909207
67. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 doi: 10.1038/clpt.2013.172. [Epub ahead of print]
PMCID:PMC3748365
68. Mignat C, Wille U, Ziegler A. Affinity profiles of morphine, codeine, dihydrocodeine and their glucuronides at opioid receptor subtypes. *Life Sci*. 1995;56:793-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00010-4](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(95)00010-4)

69. Volpe DA, McMahon Tobin GA, Mellon RD, et al. Uniform assessment and ranking of opioid μ receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011;59:385-90.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.12.007>
PMid:21215785
70. Eckhardt K, Li S, Ammon S, Schänze G, Mikus G, Eichelbaum M. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain*. 1998;76:27-33.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00021-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00021-9)
71. Lötsch J, Rohrbacher M, Schmidt H, Doehring A, Brockmöller J, Geisslinger G. Can extremely low or high morphine formation from codeine be predicted prior to therapy initiation? *Pain*. 2009;144:119-24.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.03.023>
PMid:19395173
72. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med*. 2004;351:2827-31.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa041888>
PMid:15625333
73. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, Brockmöller J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J*. 2007;7:257-65.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.tpj.6500406>
PMid:16819548
74. Dalén P, Frengell C, Dahl ML, Sjöqvist F. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther Drug Monit*. 1997;19:543-4.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007691-199710000-00011>
PMid:9357099
75. Ciszowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med*. 2009;361:827-8.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0904266>
PMid:19692698
76. Madadi P, Ross CJ, Hayden MR, et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85:31-5.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2008.157>
PMid:18719619
77. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:321-6.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.287>
PMid:22205192 PMCID:PMC3289963
78. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009;302:1429-36.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.1420>
PMid:19809024
79. Zafra-Ceres M, de Haro T, Farez-Vidal E, et al. Influence of CYP2D6 polymorphisms on serum levels of tamoxifen metabolites in Spanish women with breast cancer. *Int J Med Sci*. 2013;10:932-7.
<http://dx.doi.org/10.7150/ijms.5708>
PMid:23781139 PMCID:PMC3675507
80. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 1758-64.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djg108>
PMid:14652237
81. Karle J, Bolbrinker J, Vogl S, et al. Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139:553-60.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2565-3>
PMid:23686417
82. Catalano J, Hawkins TB, Wang J, Jawaid A, Fox JC, Hong H. CYP2D6 genotype predicts tamoxifen side effects but not cancer-free or survival benefits in postmenopausal ER+ and/or PgR+ breast cancers. *Pharmacogenomics*. 2013;14(5):462-3.
PMid:23671949
83. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther*. 2013;17:165-84.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40291-013-0028-5>
PMid:23588782 PMCID:PMC3663206
84. Binkhorst L, Mathijssen RH, van Herk-Sukel MP, et al. Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:923-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10549-013-2585-z>
PMid:23760858
85. Martin AM, Almeida CA, Cameron P, et al. Immune responses to abacavir in antigen-presenting cells from hypersensitive patients. *AIDS*. 2007;21:1233-44.
<http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3280119579>
PMid:17545699
86. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther*. 2001;23:1603-14.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80132-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80132-6)
87. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568-79.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706135>
PMid:18256392
88. Martin MA, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, Haas DW, Kroetz DL. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:734-738.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.355>
PMid:22378157 PMCID:PMC3374459
89. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93:153-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2012.209>
PMid:23232549 PMCID:PMC3564416
90. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364:1134-43.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1013297>
PMid:21428769 PMCID:PMC3113609
91. Amstutz U, Ross CJ, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ, Shear NH, Hayden MR, Carleton BC; CPNDS Consortium. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:142-9.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2013.55>
PMid:23588310
92. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for hla-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:324-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2013.103>
PMid:23695185 PMCID:PMC3748365
93. Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Leeder JS, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: phenytoin pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22:466-70.
<http://dx.doi.org/10.1097/FPC.0b013e32834aeebd>
PMid:22569204 PMCID:PMC3349446

94. López M, Dorado P, Monroy N, et al. Pharmacogenetics of the antiepileptic drugs phenytoin and lamotrigine. *Drug Metabol Drug Interact.* 2011;26:5-12.
<http://dx.doi.org/10.1515/dmdi.2011.008>
PMid:21557672
95. Lovrić M, Božina N, Hajnšek S, et al. Association between lamotrigine concentrations and ABCB1 polymorphisms in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit.* 2012;34:518-25.
<http://dx.doi.org/10.1097/FTD.0b013e31826517c6>
PMid:22972536
96. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93:402-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2013.2>
PMid:23486447 PMCID:PMC3689226
97. Umičević Mirkov M, Coenen MJ. Pharmacogenetics of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: towards personalized medicine. *Pharmacogenomics.* 2013;14:425-44.
<http://dx.doi.org/10.2217/pgs.13.22>
PMid:23438889

SUMMARY

Pharmacogenetics in clinical practice – Recommendations and guidelines

Nada Božina, Lana Pejnović

*Variability in the effect of a drug can be partially explained by genetic differences. There are interindividual differences in metabolic and transport capacity and detoxification of drugs and other xenobiotics. Sensitivity to toxic effects partly depends on the genetic polymorphism of metabolic enzymes of phase I and phase II. For clinical practice, the most important polymorphisms in phase I are CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5, and in phase II TPMT, UGT1A1, NAT2, SULT. The clearest impact have inactivating alleles and alleles with increased CYP2C19 effect on the outcome of treatment with clopidogrel, as well as serious side effects to the use of codeine in ultrarapid metabolizers of CYP2D6. Another significant impact is observed in case of ineffectiveness of antidepressants, suicidality in ultrarapid metabolizers, and medication side effects in poor metabolizers of CYP2D6. Carriers of inactive CYP2C9 alleles are at an increased risk of overdose with drug substrates, which can lead to intoxication with phenytoin, or bleeding in case of coumarin anticoagulants or NSAIDs. There are guidelines for TPMT genotyping in case of thiopurine drug treatment, as well as recommendations for the analysis of UGT1A1 for irinotecan therapy optimization and DPYD genotyping in case of the use of 5-fluorouracil. One of transport proteins recommended for genotyping is SLCO1B1 for better prevention of side effects in the use of statins. Latest guidelines emphasize strong predisposition in the carriers of HLA-B * 5701 allele for the development of hypersensitivity to abacavir. For better understanding of variable effectiveness of drugs in pediatric population, it is necessary, along with genetic predisposition, to understand the differences in gene expression during growth and development, i.e. ontogenesis.*

Keywords: pharmacogenetics; drug toxicity; cytochrome P-450 enzyme system; TPMT; genetic testing