

Aleksi Tornio

Farmakogenetiikasta apua käytännön lääkärille

Farmakogenetiikka tutkii perinnöllisten erojen vaikutusta lääkehoitojen tehoon ja turvallisuuteen. Farmakogeneettisen testauksen tavoitteena on löytää yksittäiselle potilaalle suurimmalla todennäköisyydellä sopivin lääke tai annos. Käytännössä kliinisessä työssä on siirrytty yksittäisten geenien tutkimisesta farmakogeneettisiin paneelitutkimuksiin, joista saatava tieto on hyödynnettävissä myöhemminkin potilaan hoidossa. Farmakogenetiikalla on merkitystä useille laajasti käytetyille lääkkeille, kuten antitromboottisille lääkkeille, kipulääkkeille, masennuslääkkeille ja lipidilääkkeille. Paras hyöty farmakogenetiikasta saadaan, kun tieto voidaan hyödyntää silloin kun lääkehoitoa ollaan aloittamassa. Farmakogenetiikan käyttö tullee tulevaisuudessa lisääntymään merkittävästi, joten lääkkeen määrääjän on hyödyllistä tutustua farmakogeneettisiin suosituksiin erityisesti niiden lääkkeiden osalta, joita työssään käyttää.

Farmakogenetiikka käsittelee yksilöiden välisen perinnöllisten erojen vaikutusta lääkehoitojen tehoon ja haittavaikutuksiin (1). Perinnölliset tekijät voivat vaikuttaa lääkekesteeseen käytännössä neljällä eri tavalla: vaikuttamalla lääkkeen farmakokinetiikkaan eli lääkkeen pitoisuuksiin, vaikuttamalla lääkkeen farmakodynamiikkaan eli lääkkeen vaikutuksiin, altistamalla lääkkeen farmakologiaan liittymättömille haittavaikutuksille tai vaikuttamalla hoidettavien sairauksien riskiin tai etenemiseen (2). Suuri osa kliinisesti merkittävästä farmakogeneettisestä vaihtelusta liittyy farmakokinetiikkaan, erityisesti lääkemetaboliaan kytkeytyviin geeneihin (3). Käytännössä lähes jokaisella suomalaisella on vähintään yhdessä lääkehoitoon vaikuttavassa geenissään kliinisesti merkittävä muunnos (2).

Farmakogeneettisten tutkimusten hyödyntäminen kliinisessä työssä on toistaiseksi ollut vähäistä. Toisaalta farmakogeneettisen testaamisen hyödyistä on kertynyt huomattavasti näyttöä aivan viime aikoina. Yksittäisten lääkkeiden, kuten klopidoorelin, farmakogeneettisen testaamisen vaikutuksia on tutkittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa,

joissa on voitu osoittaa genotyyppiohjatun hoidon hyötyjä joko lääkkeen tehon parantumisena tai haittavaikutuksien välttämisenä (1,4). Tutkimukset viittaavat myös siihen, että farmakogeneettinen testaus on useissa tapauksissa vähintään kustannusneutraalia tai jopa kustannuksia säästävää (5). Hiljattain julkaistussa eurooppalaisessa satunnaistetussa kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ennakoiva farmakogeneettinen paneelitutkimus vähensi merkittävien haittavaikutuksien ilmaantuvuutta 30 % verrattuna standardihoitoon (6).

Kansainväliset asiantuntijaryhmät, kuten Kliinisen farmakogenetiikan implementaatio-konsortio (CPIC) ja Alankomaiden farmakogenetiikkatyöryhmä (DPWG) laativat tieteelliseen näyttöön perustuvia hoitosuosituksia (7,8). Myös lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa voi olla tietoa farmakogenetiikan huomioinnista. Lisäksi kansainvälisissä ja kansallisissa hoitosuosituksissa otetaan yhä useammin kantaa farmakogenetiikan hyödyntämiseen. Terveysportin Farmakogenetiikka-sovelluksesta ja HUS:n Farmakogenetiikka-oppaasta löytyy lisätietoja farmakogenetiikan merkityksestä yksittäisille lääkkeille.

Farmakogeneettinen testaus tulee todennäköisesti lisääntymään huomattavasti lähitulevaisuudessa. Jo nykyään useimmiten yksittäisen geenitestin sijaan tehdään farmakogeneettinen paneelitutkimus, jolloin saadaan tietoa muistakin lääkeasteeseen liittyvistä geeneistä kuin on sillä hetkellä ollut kysymyksenasetteluna. Keskityn farmakogeneettisten tutkimustulosten hyödyntämiseen käytännön lääkärin näkökulmasta yleisessä kliinisessä käytössä olevien lääkkeiden kohdalla.

Farmakogeneettiset paneelitutkimukset ja niiden tulkinta

Farmakogeneettiset paneelitutkimukset ovat saatavilla sekä julkisessa että yksityisessä terveydenhuollossa. Eri palveluntuottajien testien sisältö, hinta ja tulosten raportointi saattavat poiketa toisistaan. Laboratoriovastauksen lausunnosta ilmenee testattujen geenien varianttien perusteella tehty fenotyyppi (ilmiasun) ennakoiti. Esimerkiksi lääkemetabolian entsyymien perinnöllisesti määräytyvä fenotyyppi voi vaihdella erittäin nopeasta hitaaseen metaboliaan. Käytännössä kliinisessä käytössä olevat paneelitutkimukset sisältävät ainakin keskeisimmät farmakogenetiikan kannalta merkittävät geenit ja variantit. Tällä hetkellä saatavilla oleviin paneelitutkimuksiin ei kuulu tietyille haittavaikutuksille altistavien *HLA*-alleelien testausta, vaan se täytyy ainakin toistaiseksi tehdä erikseen.

Farmakogeneettiset paneelitutkimukset ovat luonteeltaan päivittyviä, eli ajan kuluessa näytön ja teknologian kehityksen myötä farmakogeneettiset paneelitutkimukset voivat päivittyä sisältämään uusia testattavia variantteja ja geenejä. Toisaalta myös tulkinta voi tarkentua, kuten on käynyt esimerkiksi *CYP2D6*-fenotyypin ennakoinnissa geenitestituloksen perusteella (7,9).

Milloin farmakogeneettistä testausta käytetään?

Farmakogeneettinen testaus on muodostunut kliiniseksi rutiiniksi tai käytön edellytykseksi vain harvojen lääkehoitojen yhteydessä. Suo-

nessa fluoroprimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon yhteydessä testataan *DPYD*-genotyyppi käytännössä kaikilta potilailta hoidon suunnitteluvaiheessa (10). Tiopuriinilääkkeillä testataan *TPMT*- ja *NUDT15*-genotyyppi erityisesti syöpäsairauksien hoidon yhteydessä. Lisäksi tiettyjen yksittäisten lääkkeiden kohdalla lääkeviranomaiset edellyttävät genotyypin testaamista ennen hoidon aloittamista. Valmisteyhteenvedon perusteella esimerkiksi HIV-lääke abakaviirin käyttöä ennen täytyy tutkia *HLA-B*5701*-alleeli. Toissijaisesti etenevän MS-taudin hoitoon käytetyn siponimidin kohdalla täytyy tutkia *CYP2C9*-genotyyppi. Tämän lisäksi syövän geenidiagnostiikkaan perustuva hoito on jo arkipäivää (11), mutta syöpäkuodon kohdistuva diagnostiikkaa toteutetaan erillään farmakogeneettisistä tutkimuksista.

On muitakin tilanteita, joissa farmakogeneettisellä tutkimuksella saadaan hyödyllistä tietoa. Jos potilas on saanut tavanomaisella lääkeannoksella poikkeavan voimakkaita haittavaikutuksia tai lääkkeen teho on jäänyt puutteelliseksi, voi taustalla olla perinnöllinen syy. Farmakogeneettisestä testauksesta on hyötyä vain sellaisilla lääkkeillä, joihin perinnöllinen vaihtelu vaikuttaa merkittävästi ja erityisesti, kun lääkkeeseen liittyy kliininen hoitosuositus, jonka perusteella annosta voidaan optimoida (**TAULUKKO 1**). Esimerkiksi masennuslääkkeiden kohdalla tuore Käypä hoito -suositus suositaa *CYP2C19*- ja *CYP2D6*-genotyypin tutkimista tilanteissa, joissa potilas kokee poikkeuksellisen voimakkaita lääkehaittoja tavanomaisesta masennuslääkehoidosta tai jos kyseessä on lääkeresistentti masennus (12). Masennuslääkkeet poikkeavat toisistaan metaboliensa suhteen, eivätkä kaikki metaboloitu *CYP2C19*- tai *CYP2D6*-entsyymin välityksellä, joten genotyyppituloksen merkitys vaihtelee lääkekohtaisesti (13).

Mitä farmakogeneettisen paneelitutkimuksen jälkeen

Kun potilaalle on tehty aiemmin tai tehdään muusta syystä farmakogeneettinen paneelitutkimus, on se järkevää ottaa huomioon myös

potilaan käyttämien muiden lääkkeiden kannalta. Erityisen suuri hyöty on tilanteissa, joissa uutta lääkehoitoa vasta määrätään, koska tällöin genotyypin perusteella voidaan valita lääke tai lääkeannos, joka potilaan perimän perusteella on hänelle suurimmalla todennäköisyydellä sopivin.

Jo käytössä olevien lääkkeiden suhteen annos on voinut muotoutua sopivaksi haittojen tai puutteellisen tehon seurauksena. Ehkäisevän lääkeshoidon tehon jäädessä perinnöllisestä syystä normaalia heikommaksi genotyypin huomioiminen voi olla erittäin hyödyllistä. Näin on esimerkiksi verihitule-estäjä klopido greelin kohdalla. Käsittelen seuraavissa kappaleissa, miten tehdyn farmakogeneettisen paneelitutkimuksen tuloksia voi hyödyntää tavallisimpien lääkkeiden ja lääkeaineryhmien suhteen.

Kipulääkkeet. CYP2D6-genotyypillä on merkittävää vaikutusta kodeiiniin ja tramadoliiin ja CYP2C9-genotyypillä useisiin tulehduskipulääkkeisiin. Kodeiini ja tramadoli ovat aihiolääkkeitä, jotka aktivoituvat CYP2D6-välitteisen metabolian kautta, joten erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla niiden vaikutus tehostuu ja haittavaikutusriski kasvaa merkittävästi. Hitailla CYP2D6-metaboloijilla sen sijaan teho jää usein puutteelliseksi. Erittäin nopeilla ja hitailla metaboloijilla kodeiinin ja tramadolin käyttöä on syytä välttää (14). Muista opioideista tai muista geeneistä, joita on tutkittu, ei ole saatu sen asteista näyttöä, että farmakogeneettisen tiedon hyödyntäminen olisi aiheellista. CYP2C9-entsyymi osallistuu useiden tulehduskipulääkkeiden, kuten ibuprofeenin, meloksikaamin ja selekoksibin metaboliaan. Normaalista hitaammilla ja hitailla CYP2C9-metaboloijilla olisi niiden annosta pienennettävä tai valittava kipulääke, jonka metabolia ei riipu CYP2C9-aktiivisuudesta (15).

Masennuslääkkeiden kannalta keskeisimmät geenit ovat CYP2C19 ja CYP2D6. Normaalista poikkeava fenotyyppi näiden geenien osalta on aihe muuttaa monen masennuslääkkeen aloitusannosta (13). Muiden geenien osalta lähinnä CYP2B6-genotyypin huomiointi voi olla hyödyllistä sertraliinin kohdalla. Jos geenitieto on käytettävissä, kannattaa se ottaa

TAULUKKO 1. Geenejä, joihin liittyy kliinisesti merkittävää farmakogeneettistä vaihtelua ja esimerkkejä lääkkeistä, joiden käyttöön näillä geeneillä on merkitystä (7,17)

Geeni	Esimerkkejä lääkkeistä
ABCG2	Rosuvastatiini
CYP2B6	Efavirensi Sertraliini
CYP2C9	Fenytoliini Ibuprofeeni Meloksikaami Selekoksibi Varfariini
CYP2C19	Amitriptyliini Essitalopraami Klomipramiini Klopido greeli Sertraliini Sitalopraami Vorikonatsoli
CYP2D6	Amitriptyliini Atomoksetiini Fluvoksamiini Klomipramiini Kodeiini Nortriptyliini Ondansetroni Paroksetiini Tamoksifeeni Tramadoli Vortiooksetiini
CYP3A5	Takrolimuusi
CYP4F2	Varfariini
DPYD	5-fluorourasiili Kapesitabiini Tegafuuri
G6PD	Dapsoni Primakiini Rasburikaasi
SLCO1B1	Atorvastatiini Fluvastatiini Pravastatiini Rosuvastatiini Simvastatiini
TPMT ja NUDT15	Atsatiopriini Merkaptopuriini Tioguanini
UGT1A1	Atatsanaviiri Irinotekaani
VKORC1	Varfariini

Ydinasiat

- ▶ Farmakogenetiikalla on merkitystä useiden tavanomaisessa käytössä olevien lääkkeiden kannalta.
- ▶ Paras hyöty farmakogenetiikasta saadaan, kun testitulokset huomioidaan lääkehoidon toteutuksessa myös sen jälkeen, kun tutkimus on kerran tehty.
- ▶ Kliinisesti merkittävä vaihtelu koskettaa vain osaa käytössä olevista lääkkeistä.
- ▶ Farmakogeneettisen tiedon tulkinta on yleensä tarpeen tehdä geeni-lääkepareittain.

huomioon masennuslääkehoidon valinnassa ja aloitusannoksen määrittämisessä.

Muut psyykenlääkkeet. Monet psykoosilääkkeet (aripipratsoli, brekspipratsoli, haloperidoli, perfenatsiini, risperidoni ja tsukloperitiksoli) metaboloituvat CYP2D6-entsyymin välityksellä, joten tiedossa olevan CYP2D6-genotyypin huomiointi psykoosilääkkeen aloitusannoksen määrittämisessä on perusteltua (13). Toisaalta esimerkiksi klotsapiini metaboloituu suurelta osin CYP1A2-entsyymin välityksellä, mutta CYP1A2-geenissä esiintyvä vaihtelu selittää vain osittain CYP1A2-aktiivisuuden vaihtelua, eikä genotyypin huomiointi ole mainittavaa hyötyä. Muista psyykenlääkkeistä aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon käytetty atomoksetiini metaboloituu pääosin CYP2D6-entsyymin välityksellä, ja siitä on annettu farmakogeneettinen hoitosuositus.

Statiinit. Jos tieto on käytettävissä, statiinihoidon aloituksen yhteydessä on hyödyllistä huomioida niiden pitoisuuksiin vaikuttavat geenivariantit, jotka lisäävät riskiä statiinien pitoisuudesta riippuville haittavaikutuksille, erityisesti lihashaitoille. *SLCO1B1*-genotyypillä on merkitystä kaikille statiineille, CYP2C9-genotyypillä on merkitystä fluvastatiinille ja BCRP-kuljetusproteiinia koodaavan *ABCG2*-geenin genotyypillä rosuvastatiinille. Genotyypin lisäksi statiinin annos liittyy merkittävästi haittavaikutusriskiin, mikä on huo-

mioitu tuoreimmissa hoitosuosituksissa (16). Esimerkiksi jos suurinnoksinen statiinihoito on tarpeen ja potilaan OATP1B1-aktiivisuus on heikentynyt, lihashaittojen kannalta turvallisin vaihtoehto on rosuvastatiini annoksella 20 mg vuorokaudessa. Jos potilas on jo käyttänyt pidempään (yli vuoden) statiinihoitoa ongelmitta, ei geenitestin tuloksen perusteella ole välttämätöntä vaihtaa statiinia toiseen. Muiden kolesterolilääkkeiden, kuten etsetimibin ja PCSK9:n estäjien, osalta farmakogeneettisillä tutkimuksilla ei nykytiedon valossa ole merkitystä annosvalintaan.

Antitromboottiset lääkkeet. Antikoagulantti varfariinin annostarve vaihtelee suuresti yksilöiden välillä. Huomioimalla *CYP2C9*-, *VKORC1*- ja *CYP4F2*-genotyypit sekä muita yksilötekijöitä, voidaan varfariinin annostarpeesta ennakoida 50–60 % (17). Erityisesti kyetään tunnistamaan hitaat CYP2C9-metaboloijat, joilla varfariinin annostarve on erittäin pieni ja puoliintumisaika pitkä. Käytännössä genotyyppityksestä on hyötyä ainoastaan hoidon aloituksen yhteydessä, koska varfariinin annos säädetään joka tapauksessa yksilöllisesti INR-seurannan perusteella. Perinnöllisillä tekijöillä voi olla merkitystä suorien antikoagulanttien pitoisuuksille, mutta tutkimustietoa ei ole kertynyt riittävästi, jotta niistä olisi annettu hoitosuosituksia. Verihiutaleiden ADP-reseptorin salpaaja klopidoogreeli aktivoituu CYP2C19-entsyymin välityksellä. Hitaila ja normaalia hitaammilla CYP2C19-metaboloijilla klopidoogreelin aktivaatio on puutteellista, ja heillä on noin 1,5-kertainen riski haitallisille päätetapahtumille verrattuna normaaleihin CYP2C19-metaboloijiin (18). Riskin lisääntyminen on todettu sekä sepelvaltimo- että neurovaskulaarisissa käyttöaiheissa (18). Näillä potilailla suositellaan välttämään klopidoogreelin käyttöä ja aloittamaan vaihtoehtoinen lääke. Muihin suun kautta otettaviin verihiutale-estäjiin (tikagreglori, prasugreeli, asetyyylisalisilyhappo tai dipyridamoli) ei liity farmakogeneettisiä hoitosuosituksia, joilla olisi merkitystä niiden valintaan tai annokseen.

Verenpainelääkkeiden lääkevasteeseen vaikuttavia perinnöllisiä tekijöitä on tutkittu kohdallaisen paljon, mutta ainakin toistaiseksi far-

TAULUKKO 2. Farmakogeneettinen tutkimus kliinikon kannalta.

Vaihe	Huomioitavaa
Tarve farmakogeneettiselle tutkimukselle	Ennen tutkimuksen tilaamista kannattaa tarkistaa, onko potilaalle aiemmin tehty farmakogeneettisiä tutkimuksia Jos tutkimus tehdään lääkkeen puutteellisen tehon tai haittavaikutusten vuoksi kannattaa varmistaa, että lääkkeeseen liittyy perinnöllistä vaihtelua, johon farmakogeneettisellä tutkimuksella on mahdollista saada hyödyllinen vastaus.
Farmakogeneettisen tutkimuksen tilaaminen	Kannattaa varmistaa, että kysymyksenasettelun kannalta tarvittavat geenit sisältyvät valittuun tutkimukseen Useimmiten on kustannustehokasta valita farmakogeneettinen paneelitutkimus yksittäisen geenin tutkimisen asemesta
Kysymyksenasettelun mukaisten tulosten tulkinta	Tutkimustulokset täytyy tulkita geeni-lääkeparikohtaisesti.
Tulosten tulkinta potilaan muiden lääkkeiden kannalta	Kannattaa tarkistaa tutkimustulosten merkitys potilaan muun lääkityksen kannalta Tulosten tulkinnassa kannattaa hyödyntää tutkimuksen tehneen laboratorion tarjoaman lausunnon lisäksi siihen liittyviä tukimateriaaleja

makogeneettisen tiedon hyödyntäminen lääkkeen valinnassa on varsin rajallista (19). Beetasalpaajista erityisesti metoprololin ja jossain määrin myös karvedilolin ja nebivololin pitoisuuksiin vaikuttaa CYP2D6-metabolianopeus (8). Vahvoja näyttöön perustuvia suosituksia ei ole annettu, mutta ainakin metoprololin teho voi jäädä heikoksi erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla, ja toisaalta hitailla metaboloijilla lääkepitoisuudet voivat nousta liian suuriksi, mikä lisää bradykardiariskiä. Annosmuutokset voivat olla tarpeen ja vastetta on syytä seurata tarkasti, jos näillä potilailla käytetään metoprololia. Toisaalta esimerkiksi bisoprololin pitoisuuksiin CYP2D6:n aktiivisuudella ei ole suurta merkitystä.

Protonipumpun estäjistä lansopratsoli, omepratsoli ja pantopratsoli metaboloituvat merkittävästi CYP2C19-entsyymin välityksellä, ja normaalia hitaammilla ja hitailla CYP2C19-metaboloijilla lääkepitoisuudet ovat suuremmat. Käytännössä nämä protonipumpun estäjät voi aloittaa kuitenkin tavanomaisella annoksella, ja jos kyseessä on yli 12 viikkoa kestävä hoito, tulisi annoksen pienentämistä puoleen harkita, kun kliininen vaste on saavutettu (20). Vastaavasti normaalia nopeammilla ja erittäin nopeilla CYP2C19-metaboloijilla lääkeväste voi jäädä puutteelliseksi ja annoksen suurentamista voi harkita. Tällöin annos voi ylittää valmisteyhteenvedon mukaisen annoksen ja sen suurentaminen tehdään hyöty-haittasuhdetta arvioiden.

Lopuksi

Farmakogenetiikan hyödyntäminen on lisääntymässä, joten kliinisessä työssä kohdataan yhä useammin potilaita, joille on tehty farmakogeneettinen paneelitutkimus (**TAULUKKO 2**). Käytännön haasteita liittyy edelleen siihen, mistä tieto aiemmin tehdystä tutkimuksesta löytyy ja miten tuloksia tulkitaan. Kliinisesti merkittäviä annossuosituksia on annettu vain rajalliselle määrälle lääkkeitä, joten kyseessä on hallittavissa oleva kokonaisuus. Tulkintaan saa apua tutkimuksen tehneen laboratorion lausunnosta ja siihen liittyvistä tulkintaohjeista, ja farmakogenetiikan ongelmatilanteissa on mahdollista konsultoida myös kliinisen farmakologian yksiköitä.

Perinnölliset tekijät selittävät vain osan yksilöiden välisestä lääkevästeen vaihtelusta. Todennäköisesti paras lopputulos saavutetaan, kun farmakogenetiikan ohella huomioidaan muut merkittävät yksilölliset tekijät, kuten potilaan ikä, paino, munuaisten toiminta ja muut sairaudet sekä lääkkeiden yhteisvaikutukset. ■

ALEKSI TORNIO: LT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri, apulaisprofessori ja ylilääkäri
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto
Kliininen farmakologia, Tyks

VASTUUTOIMITTAJA
Annika Kalliokoski

KIRJALLISUUTTA

1. Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. *Nat Rev Genet* 2023;24:350–62.
2. Tarkiainen K, Lehtisalo M, Niemi M. Geenitestit ja lääkehoito. *Suom Lääkärilehti* 2021;76:56–9.
3. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in pharmacogenetics: an update. *Adv Pharmacol* 2018;83:3–32.
4. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, ym. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med* 2019;381:1621–31.
5. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, ym. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for drugs with clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112:1318–28.
6. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, ym. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet* 2023;401:347–56.
7. CPIC: clinical pharmacogenetics implementation consortium. US Department of Health & Human Services 2022. <https://cpicpgx.org/>.
8. Farmacogenetica. Dutch Pharmacogenetics Working Group. <https://knmp.nl/index.php/dossiers/farmacogenetica>.
9. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, ym. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:563–72.
10. Saarenheimo K, Wahid N, Tornio A, ym. DPYD-geenitestausta kliinisessä käytössä. *Duodecim* 2021;137:2560–6.
11. Alanne E, Joensuu H, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito – ovatko odotukset toteutuneet? *Duodecim* 2021;137:1457–64.
12. Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2023 [päivitetty 3.4.2023]. www.kaypahoito.fi.
13. Karpova D, Tarkiainen K, Lehtisalo M, ym. Farmakogeneettiset laboratoriotutkimukset psyykenlääkkeiden käytön yhteydessä – miten hyödynnät? *Suom Lääkärilehti* 2023;78:e35071.
14. Crews KR, Monte AA, Huddart R, ym. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:888–96.
15. Theken KN, Lee CR, Gong L, ym. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2C9 and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:191–200.
16. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, ym. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111:1007–21.
17. Farmakogenetiikkaopas. HUS. <https://hus.fi/ammattilaiselle/farmakogenetiikka>.
18. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, ym. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112:959–67.
19. McDonough CW, Warren HR, Jack JR, ym. Adverse cardiovascular outcomes and antihypertensive treatment: a genome-wide interaction meta-analysis in the international consortium for antihypertensive pharmacogenomics studies. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:723–32.
20. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, ym. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109:1417–23.

SIDONNAISUODET

Aleksi Tornio: Konsultointi ja asiantuntijatoiminta: (Farmasian oppimiskeskus, Pfizer, luontopalkkio); luottamustoimet: (Valtakunnallinen lääketieteellinen tutkimuseettinen toimikunta, jäsen; Suomen Kliinisen Farmakologian yhdistys, hallituksen jäsen; Tutkimuseettinen neuvottelukunta, jäsen; Kelan Sosiaalilääketieteellisen neuvottelukunnan lääkejaosto, jäsen; Lääkkeiden hintalautakunnan asiantuntijaryhmä, varajäsen)