

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

Filip N. Milosavljević

META-ANALIZA PODATAKA O RAZLIKAMA U
IZLOŽENOSTI PSIHIJATRIJSKIM LEKOVIMA
IZMEĐU SPORIH I NORMALNIH
CYP2C19/CYP2D6 METABOLIZERA

doktorska disertacija

Beograd, 2022

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Filip N. Milosavljević

META-ANALYSIS OF THE DATA ON
DIFFERENCES IN THE EXPOSURE TO
PSYCHIATRIC DRUGS BETWEEN POOR AND
NORMAL CYP2C19/CYP2D6 METABOLIZERS

Doctoral dissertation

Belgrade, 2022

Mentor:

dr Marin Jukić, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1) dr Vesna Pešić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet -

Predsednik komisije

2) dr Dušanka Stanić, docent, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

3) dr Čedo Miljević, docent, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

4) dr Ana Starčević, docent, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

5) dr Zorana Pavlović, docent, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

Datum odbrane: _____

PhD advisor:

Marin Jukić PhD, Assoc. Professor, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy

Members of the dissertation committee:

1) Vesna Pešić PhD, Professor, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy - **Head of the committee**

2) Dušanka Stanić PhD, Asst. Professor, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy

3) Čedo Miljević PhD, Asst. Professor, University of Belgrade - Faculty of Medicine

4) Ana Starčević PhD, Asst. Professor, University of Belgrade - Faculty of Medicine

5) Zorana Pavlović PhD, Asst. Professor, University of Belgrade - Faculty of Medicine

Disseration defense date: _____

Meta-analiza podataka o razlikama u izloženosti psihijatrijskim lekovima između sporih i normalnih CYP2C19/CYP2D6 metabolizera

Sažetak:

Postoji mogućnost da genetski predodređene razlike između osoba u kapacitetu CYP450 enzima mogu uticati na farmakoterapiju u psihijatriji. Cilj ovog istraživanja bio je precizna kvantifikacije uticaja CYP2C19/CYP2D6 fenotipa na izloženost antidepresivima i antipsihoticima metodom meta-analize odnosa srednjih vrednosti. Drugi cilj bio je ispitivanje uticaja CYP2C19 fenotipa na efikasnost i podnošljivost antidepresiva pomoću kliničke studije u kojoj su hospitalizovani pacijenti praćeni četiri nedelje.

Serijska meta-analiza podataka iz 94 jedinstvene studije na ukupno 8379 precizno je kvantifikovala povećanu izloženost escitalopramu (+163%; 95%CI: +140%, 189%; n=1262, $p<0,0001$) i sertralinu (+38%; 95%CI: +27%, +51%; n=917, $p<0,0001$) kod osoba sa genetski predviđenim smanjenim kapacitetom CYP2C19 enzima, kao i povećanu izloženost risperidonu (+36%; 95%CI: +28%, +44%; n=1492, $p<0,0001$), aripiprazolu (+48%; 95%CI: +41%, +57%; n=1038, $p<0,0001$) i haloperidolu (+68%; CI95%: 40%, 102%; n=423, $p<0,0001$) kod osoba sa genetski predviđenim smanjenim kapacitetom CYP2D6 enzima. Klinička studija demonstrirala je da su, u toku četiri nedelje, osobe sa sporijim CYP2C19 metabolizmom imale 36% (95%CI: 20-52%, $p<0,0001$) manje izraženo poboljšanje simptoma depresije (praćeno *Hamilton* skalom za depresiju) i značajno veći intenzitet neželjenih efekata vezanih za gastrointestinalni ($q=0,002$) i centralni nervni sistem ($q=0,045$) što je mereno *Toronto* skalom, u odnosu na kontrolne osobe.

Zbog visoke preciznosti kvantifikacije, rezultati meta-analiza mogu poslužiti kao osnova za kliničke smernice za precizno doziranje ispitivanih lekova na osnovu CYP2C19/CYP2D6 genotipa. Takođe, rezultati kliničke studije naglašavaju da CYP2C19 genotip može biti klinički važna informacija u psihijatrijskoj praksi.

Ključne reči: Antidepresivi, Antipsihotici, CYP2C19, CYP2D6, Farmakogenetika, Precizna medicina, Meta-analiza, Klinička studija

Naučna oblast i uža naučna oblast: Farmaceutske nauke (Farmakologija)

Meta-analysis of the data on differences in the exposure of psychiatric drugs between poor and normal CYP2C19/CYP2D6 metabolizers

Abstract:

Genetically predicted interindividual differences in activities of CYP450 enzymes may significantly influence pharmacotherapy in psychiatry. The aim of this research was to precisely quantify the influence of CYP2C19/CYP2D6 phenotype on the exposure to antidepressants and antipsychotics with ratio-of-means meta-analysis. Other aim was to determine the influence of CYP2C19 phenotype on the efficacy and tolerability of antidepressants in the clinical study of inpatients that were monitored for four weeks.

Meta-analyses of the data from 94 unique studies and 8379 participants precisely quantified the increased exposure to escitalopram (+163%; 95%CI: +140%, 189%; n=1262, $p<0.0001$) and sertraline (+38%; 95%CI: +27%, +51%; n=917, $p<0.0001$) in participants with genetically predicted decreased CYP2C19 capacity; and increased exposure to risperidone (+36%; 95%CI: +28%, +44%; n=1492, $p<0.0001$), aripiprazole (+48%; 95%CI: +41%, +57%; n=1038, $p<0.0001$) and haloperidol (+68%; CI95%: 40%, 102%; n=423, $p<0.0001$) in participants with genetically predicted decreased CYP2D6 enzyme capacity. Clinical study revealed that, during 4 weeks, patients with decreased CYP2C19 activity had 36% (95%CI: 20-52%, $p<0.0001$) less pronounced depression symptom improvement (monitored with Hamilton depression rating scale), and significantly higher intensity of central nervous system ($q=0.002$) and gastrointestinal ($q=0.042$) adverse reactions (monitored with Toronto adverse reaction scale), compared to controls.

Due to high quantification precision, results of the meta-analyses may serve as a basis for precise dosing guidelines, for examined drugs, that are based on CYP2C19/CYP2D6 genotype. Also, clinical study results suggest that CYP2C19 genotype may be useful clinical information in psychiatric practice.

Keywords: Antidepressants, Antipsychotics, CYP2C19, CYP2D6, Pharmacogenetics, Precise medicine, Meta-analysis, Clinical study

Scientific field and subfield: Pharmacy (Pharmacology)

Sadržaj:

1. Uvod:.....	1
1.1. Pozadina naučnog problema.....	1
1.2. <i>CYP2C19</i> i <i>CYP2D6</i> genetski polimorfizam.....	1
1.3. Klinički značaj <i>CYP2C19/CYP2D6</i> polimorfizma.....	2
1.4. Postojeće preporuke za doziranje na osnovu <i>CYP2C19/CYP2D6</i> genotipa	3
1.5. Cilj meta-analize.....	3
1.6. Cilj kliničke studije.....	4
2. Metode:.....	5
2.1. Meta-analiza – Metode sistematske pretrage literature.....	5
2.2. Meta-analiza - Ekstrakcija podataka iz izveštaja iz literature	6
2.3. Meta-analiza – Statistička analiza:	8
2.4. Klinička studija – Dizajn studije	9
2.5. Klinička studija – <i>CYP2C19</i> genotipizacija	10
2.6. Klinička studija – Klinička procena efikasnosti terapije.....	10
2.7. Klinička studija – Klinička procena tolerabilnosti terapije	11
2.8. Klinička studija – Statistička analiza	12
3. Rezultati:.....	14
3.1. Meta-analiza – Karakteristike kliničkih studija	14
3.2. Meta-analiza – Uticaj <i>CYP2D6</i> metabolizerskog statusa na izloženost lekovima	15
3.3. Meta-analiza – Uticaj <i>CYP2C19</i> metabolizerskog statusa na izloženost lekovima	17
3.5. Klinička studija – Karakteristike populacije.....	24
3.6. Klinička studija - Uticaj <i>CYP2C19</i> genotipa na efikasnost terapije antidepresiva	27
3.7. Klinička studija - Uticaj <i>CYP2C19</i> genotipa na podnošljivost terapije antidepresiva	28
3.8. Klinička studija - Analiza podgrupa i analiza osetljivosti.....	31
4. Diskusija:	34

4.1. Pregled rezultata istraživanja i značenje rezultata.....	34
4.2. Rezultati istraživanja u kontekstu drugih rezultata iz literature.....	35
4.3. Šira primenljivost rezultata istraživanja	37
4.4. Ograničenja rezultata istraživanja	38
Literatura	40
PRILOG 1: Spisak 226 studija odabranih nakon prvobitne procene izveštaja iz literature: spisak uključuje i uključene i isključene studije.....	46
PRILOG 2: Rezultati analize 94 uključene studije za 6 domena rizika od pristrasnosti procenjenih ROBINS upitnikom	72
PRILOG 3: Alternativni prikaz rezultata meta-analize preko standardizovane razlike srednjih vrednosti - <i>Hedges g</i> parametra	76
Biografija autora:.....	77

1. Uvod:

1.1. Pozadina naučnog problema

Iako savremena psihijatrija teško može biti zamišljena bez psihijatrijskih lekova, efektivnost farmakoloških opcija u kliničkoj praksi je i dalje nezadovoljavajuća; najčešći problemi su nedostatak efikasnosti i loša podnošljivost. Uzevši u obzir da je razvoj novih antipsihotika i antidepresiva spor i skup proces i s obzirom da je očekivan porast incidence psihijatrijskih bolesti u narednim decenijama (GBD kolaboracija 2019.), od ključnog je značaja upotrebiti postojeće opcije za tretman što efikasnije moguće. Bitan aspekt efektivne upotrebe lekova jeste personalizacija doze, jer se, uzevši u obzir interindividualne razlike u metabolizmu lekova, doze potrebne za dostizanje optimalnih koncentracija leka u krvi razlikuju značajno između pacijenata (*Hiemke i sar. 2017.*). Dve nedavno objavljene meta-analize (*Furukawa i sar. 2019.*; *Leucht i sar. 2020.*) pokazale su doznu zavisnost odgovora na terapiju za mnoge antidepresive i antipsihotike, što ide u prilog tvrdnji da je pravilno doziranje ključno pri nalaženju optimalnog odnosa efikasnosti i tolerabilnosti ovih lekova. Dodatno, nedavno objavljeni podaci dobijeni na oko 5000 pacijenata zbirno (*Bråten i sar. 2020.*; *Jukić i sar. 2018.*; *Jukić i sar. 2019.*) pokazuju da preko jedne trećine pacijenata ima izmerene koncentracije leka u krvi izvan terapijskog opsega (*Hiemke i sar. 2017.*) pri tretmanu standardnim dozama lekova: 10 mg/dan escitaloprama, 100 mg/dan sertralina, 4 mg/dan risperidona ili 20 mg/dan aripiprazola. Iz ovog razloga, iako ove dnevne doze dobro odgovaraju većini pacijenata, postoji vidna potreba za personalizacijom doze.

1.2. CYP2C19 i CYP2D6 genetski polimorfizam

Većina antipsihotika i antidepresiva je metabolisano pomoću polimorfnih CYP450 izoenzima CYP2C19 i CYP2D6 (*Hiemke i sar. 2017.*), izoenzima čiji je kapacitet genetski predodređen (*Gaedigk i sar. 2017.*; *Fricke-Galindo i sar. 2016.*), i na osnovu genetskih determinanti osoba se može svrstati u jednu od takozvanih metabolizerskih grupa. Normalni metabolizeri (*eng. Normal Metabolizers - NM*) su kategorija ljudi koja ima normalnu brzinu metabolisanja ovih enzima i koju čine homozigotni nosioci „divljih“ (*eng Wild-Type - WT*) alela. Takođe, mutirani aleli koji ne menjaju enzimski kapacitet se smatraju ekvivalentnim WT alelima pri klasifikaciji u NM kategoriju. Genetski definisani spori metabolizeri (*eng. Poor Metabolizers - PM*) se definišu kao homozigotni nosioci mutacija koje dovode do gubitka funkcije, i PM se smatraju za osobe bez enzimske aktivnosti CYP2C19, odnosno CYP2D6 enzima. Prelazni CYP2C19/CYP2D6 metabolizeri (*eng. Intermediate metabolizers - IM*) nose mutacije za

značajno smanjenu, ali ne potpuno odsutnu aktivnost datih enzima. Na kraju, ultra-brzi metabolizeri (*eng. Ultra-rapid Metabolizers - UM*) nose gene za enzimski kapacitet koji je viši od normalnog. Sve navedene kategorija se nalaze u značajnoj proporciji svih svetskih populacija (Tabela 1).

Tabela 1: Distribucija metabolizerskih kategorija CYP2C19 i CYP2D6 enzima u različitim svetskim populacijama. Izračunato na osnovu podataka iz *Zhou i sar. 2017.*

Genetski predodređen genotip	Evropa	Afrika	Istočna Azija	Južna Azija	Amerika
CYP2C19					
PM	3.3%	3.3%	14.2%	11.8%	1.1%
IM	21.7%	21.2%	45.8%	35.8%	16.0%
PM + IM	25%	24.6%	60.1%	47.6%	17.1%
NM	43.4%	42.5%	38.1%	36.4%	62.8%
UM	31.6%	32.9%	1.8%	16.0%	20.1%
CYP2D6					
PM	6.2%	2.8%	0.7%	2.1%	3.8%
IM	2.6%	24.5%	48.6%	10.0%	2.6%
PM + IM	8.8%	27.3%	49.3%	12.2%	6.4%
NM	88.1%	64.7%	49.6%	85.9%	91.4%
UM	3.2%	8.0%	1.2%	1.9%	2.2%

1.3. Klinički značaj CYP2C19/CYP2D6 polimorfizma

Dobro replikovani klinični podaci ukazuju na to da osobe u PM i IM kategorijama imaju povećanu koncentraciju lekova u krvi i smanjenu tolerabilnost za određene lekove (*Jukić i sar. 2018.; Jukić i sar. 2019.; Bråten i sar. 2020.; Fabbri i sar. 2018.; de Leon i sar. 2005.*), dok osobe u UM kategoriji najčešće pokazuju nižu učinkovitost lekova zbog njihove brze eliminacije putem jetre i posledičnih nižih koncentracija leka u krvi (*Jukić i sar. 2017.; Jukić i sar. 2018.; Jukić i sar. 2019.; Rahikainen i sar. 2019.*). Takođe, podaci (*Jukić i sar. 2018.; Jukić i sar. 2019.*) ukazuju da pacijenti u ekstremnim PM i UM kategorijama imaju predispoziciju ka terapijskom neuspehu kada su u pitanju risperidon i escitalopram; terapijski neuspeh je definisan kao promena terapije sa datog leka na alternativni lek za datu indikaciju u toku jedne godine od uvođenja terapije.

1.4. Postojeće preporuke za doziranje na osnovu *CYP2C19/CYP2D6* genotipa

Preporučene i maksimalne dnevne doze lekova prvobitno su utvrđene tako da se uklapaju u opštu populaciju, samim tim zvanične preporuke za doziranje ne uzimaju u obzir *CYP2C19/CYP2D6* genotip i ne prave razliku između različitih metabolizerskih kategorija. Iako terapijsko kliničko praćenje koncentracije lekova u krvi i farmakogenetika nisu delovi kliničke prakse u psihijatriji, naturalistički podaci (*Jukić i sar. 2018.; Jukić i sar. 2019.; Bråten i sar. 2020.*) pokazuju su da dnevne doze escitaloprama, sertralina, risperidona i aripiprazola, koje su prepisane samo na osnovu kliničkim zapažanjima lekara, ipak u praksi bivaju niže kod PM pacijenata nego kod NM. I pored toga, ovo smanjenje doze nema dovoljnu magnitudu da u potpunosti kompenzuje razlike u enzimskim kapacitetima. U retkim slučajevima, preporuke relevantnih izvora poput Agencije za hranu i lekove Sjedinjenih Američkih država (*eng. Food and drug administration - FDA*), Evropske agencije za lekove (*eng. European medicines Agency - EMA*), Konzorcijum za kliničku implementaciju farmakogenetike (*eng. Clinic Pharmacogenetics Implementation Consortium - CPIC*) i Holandska radna grupa za farmakogenetiku (*eng. Dutch Pharmacogenetics Working Group - DPWG*) preporučuju smanjenje doze kod pacijenata u *CYP2C19* ili *CYP2D6* PM kategorijama. Ipak, magnitude preporučenih smanjenja doza se često razlikuju između različitih izvora (*Shekhani i sar. 2020.*). Takođe, smernice su često formirane na osnovu kliničkih podataka sa nedovoljnom statističkom snagom i čest je slučaj da pojedinačne studije nemaju dovoljno podataka za formiranje precizne procene o razlikama u koncentracijama lekova u krvi između različitih metabolizerskih kategorija (*Ingelman-Sundberg 2020.*).

1.5. Cilj meta-analize

Uzevši u obzir relativno nizak broj ispitanika većine farmakogenetskih studija koje su u prošlosti ispitivale promene u koncentracijama antidepresiva i antipsihotika u krvi, cilj sistematske pretrage literature i meta-analize opisane u ovoj disertaciji bio je sinteza svih dostupnih podataka u cilju povećavanja statističke snage i postizanje najveće moguće preciznosti procene na osnovu dostupnih podataka. Sumirani klinički podaci ticali su se uticaja PM i IM fenotipa za *CYP2C19* ili *CYP2D6* enzime na povećanje koncentracija u krvi najčešće prepisivanih antidepresiva i antipsihotika. Podaci za uticaj UM statusa na smanjenje koncentracije ovih lekova u krvi nisu analizirani zbog nedovoljne količine podataka za postizanje smislenih zaključaka o ovom uticaju.

1.6. Cilj kliničke studije

Postojeće kliničke studije koje su istraživale uticaj *CYP2C19/CYP2D6* polimorfizma i ishoda farmakoterapije u psihijatriji, konkretno u terapiji depresije, često poseduju isti nedostatak kao i studije o uticaju ovog polimorfizma na koncentracije lekova u krvi. Naime, usled često nedovoljne statističke moći, u literaturi postoje praznine u znanju i potrebni su dodatni podaci o vezi PM, IM i UM statusa i izmenjenog toka terapije antidepresivima. Cilj kliničke studije opisane u ovoj disertaciji bio je da kvantifikuje povezanost *CYP2C19* polimorfizma sa promenama u merama efikasnosti i tolerabilnosti antidepresiva u naturalističkim uslovima. Podaci dobijeni na ovaj način pomogli bi popunjavanju praznina u znanju na polju farmakogenetike u terapiji depresije kako bi se u budućnosti mogla izvesti precizna kvantifikacija metodom meta-analize čime bi se postigao jači nivo dokaza od postojećeg.

2. Metode:

2.1. Meta-analiza – Metode sistematske pretrage literature

Domen serije meta-analiza sprovedenih u ovom naučnom radu bili su najčešće prepisivani antipsihotici i antidepresivi za koje je postojalo dovoljno podataka u literaturi za sintezu. Antidepresivi koji su analizirani bili su: escitalopram, sertralin, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, venlafaksin, amitriptilin, nortriptilin, mianserin i mirtazapin; dok su analizirani antipsihotici bili: klozapin, kvetiapin, olanzapin, risperidon, aripiprazol i haloperidol. Racemski citalopram nije analiziran zbog njegovog stereoselektivnog metabolizma. Podaci o tome koji CYP450 izoenzim je uključen u metabolizam kog leka preuzete su iz konsenzus smernica (Hiemke i sar. 2017). Baze podataka koje su pretraživane bile su: *MEDLINE*, *Clinicaltrials.gov*, *Clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Tirals Registry Platform* i *CENTRAL*. Pretraženi su izveštaju objavljeni između 1. januara 1990. godine i 30. juna 2020. godine, i pretraga je vršena koristeći ključne reči: „<Ime leka> AND CYP2C19“ i/ili „<Ime leka> AND CYP2D6“ u zavisnosti od toga da li je lek metabolisan jednom, drugom ili pomoću obe izoforme CYP450 enzima. Tokom inicijalne pretrage literature, svi izveštaji koji se nisu imali podatke o koncentraciji u krvi bar jednog leka od interesa bili su odbačeni, a ostatak izveštaja bio je uključen u meta-analizu ukoliko je ispunjavao svaki od sledećih kriterijuma:

1. Učesnici studija su genotipizirani za sve poznate *CYP2C19* i/ili *CYP2D6* alele koji su česti u datoj populaciji; za retke alele su se smatrali aleli koji imaju zastupljenost u populaciji manju od 1% prema podacima studije *Zhou i sar. 2017.*;
2. Učesnici studija su na adekvatan način klasifikovani u PM, IM i NM fenotipske kategorije za CYP450 izoenzim od interesa, odnosno izveštaj sadrži dovoljno podataka da se pacijenti naknadno re-klasifikuju ukoliko inicijalno nisu bili adekvatno klasifikovani;
3. Studija uključuje najmanje 3 učesnika koji su klasifikovani kao kontrolna kategorija (NM) i minimum 3 učesnika koji su deo bar jedne od eksperimentalnih grupa (IM i PM) za CYP450 izoenzim od interesa.
4. Izloženost leku je merena i prikazana u izveštaju za svaku kategoriju ispitanika u jednoj od navedenih formi:

- a. Ravnotežna (*eng. Steady State*) koncentracija leka u krvi normalizovana za dnevnu dozu leka. Smatrano je da je ravnotežna koncentracija postignuta ako je ista doza leka davana ispitaniku u vremenskom opsegu od minimum pet vremena polu-eliminacije datog leka pre merenja;
- b. Površina ispod krive promene koncentracije leka u krvi sa vremenom (Površina ispod krive – PIK, *eng. Area under curve - AUC*) normalizovana za dnevnu dozu;
- c. Totalni klirens leka nakon oralne primene (Odnos vrednosti ukupnog klirensa i koeficijenta apsorpcije: CL/F). U meta-analizi je ovaj parametar analiziran u obliku svoje recipročne vrednosti, s obzirom da je recipročna vrednost ekvivalentna odnosu površine ispod krive i doze (PIK/D).

Inicijalna pretraga i naknadni odabir radova nezavisno su izvela dva ko-autora: Filip Milosavljević i Nikola Bukvić. U slučaju neslaganja u odluci o uključivanju/isključivanju datog izveštaja iz literature, konsultovan je treći ko-autor: prof. dr Marin Jukić, a finalna provera uključenih radova urađena je od strane tri ko-autora: prof. dr Marin Jukić, prof. dr Espen Molden i prof. dr Magnus Ingelman-Sundberg.

Šest domena potencijalne pristrasnosti izveštaja iz literature procenjeno je standardizovanim „Rizik od pristrasnosti u nenormalizovanim studijama sa intervencijom“ upitnikom (*eng. Risk of bias in nonrandomized studies of interventions – ROBINS-I; Sterne i sar. 2016.*), i studije koje su procenjene da imaju „kritičan“ rizik od pristrasnosti su isključene iz analize.

Pri uključivanju izveštaja iz literature u meta-analizu, nije pravljena diskriminacija po pitanju dizajna studije niti po pitanju karakteristika ispitanika poput pola, godina, etniciteta, pušačkog status, statusa pacijenta naspram statusa zdravog dobrovoljca; niti je pravljena diskriminacija po pitanju ukupnog trajanja studije, prisustva potencijalne interakcije između lekova i jezika na kojem je izveštaj napisan.

2.2. Meta-analiza - Ekstrakcija podataka iz izveštaja iz literature

U izveštajima kliničkih studija u kojima su srednje vrednosti mera izloženosti leku bile dostupne za sve metabolizerske kategorije u formi srednje vrednosti i standardne devijacije, ove vrednosti su direktno preuzimane za potrebe meta-analize. Ukoliko su rezultati bili prikazani samo grafički ali ne i brojčano, vršena je ekstrapolacija podataka sa digitalnog zapisa grafika. Ukoliko je u izveštaju bilo navedeno da su merenja od interesa za meta-analizu izvršena, ali sami rezultati nisu u potpunosti objavljeni u izveštaju, autori su kontaktirani sa

pitanjem da ustupe sumarne ili sirove podatke. Ukoliko su podaci bili predstavljeni u logaritamski transformisanoj formi ili kao geometrijska sredina sa intervalima pouzdanosti, izvršena je aproksimacija datih vrednosti u aritmetičku srednju vrednost i standardnu devijaciju na osnovu metode dostupne u radu *Higgins i sar. 2008*. U slučaju predstavljanja rezultata studije u formi medijane i interkvartilnog raspona, ili u formi medijane, minimalne i maksimalne vrednosti; aritmetička srednja vrednost i standardna devijacija su aproksimovani pomoću metode opisane u radu *Wan i sar. 2014*. Ukoliko su rezultati prezentovani kao aritmetička srednja vrednost bez standardne devijacije ili druge mere rasipanja podataka, standardna devijacija je aproksimirana na osnovu metode objavljene u „Cochrane handbook“ smernicama (*Higgins i sar. 2020*).

Ako je ispitivani lek posedovao aktivni metabolit, izloženost leku je analizirana u formi takozvane aktivne frakcije leka, koju čini zbir izloženosti primarnom leku i izloženosti aktivnom metabolitu. Ukoliko autori u izveštaju nisu prijavili izloženost aktivnoj frakciji ali jesu prijavili izloženost primarnom leku i aktivnom metabolitu zasebno, srednja vrednost izloženosti aktivnoj frakciji je sumirana manuelno sabiranjem srednjih vrednosti izloženosti primarnom leku i metabolitu, dok je standardna devijacija izloženosti aktivnoj frakciji aproksimirana na osnovu dostupnih standardnih devijacija metodom objavljenom u radu *Killeen i sar. 2005*.

Pacijenti su svrstavani u fenotipske kategorije za CYP2C19 i CYP2D6 izoenzime prema standardizovanim kriterijumima:

- CYP2C19 izoenzim (kriterijumi na osnovu *Hiemke i sar. 2017*):
 - PM: Homozigotni nosioci alela koja dovode do gubitka funkcije enzima (*eng. loss-of-function*);
 - IM: Nosioci jednog alela koji dovodi do gubitka funkcije enzima i jednog WT ili ekvivalentnog alela;
 - NM: Homozigotni nosioci WT ili ekvivalentnog alela;
- CYP2D6 izoenzim (kriterijumi na osnovu *Caudle i sar. 2020*):
 - PM: Homozigotni nosioci *loss-of-function* alela;
 - IM: Homozigotni nosioci alela povezanih sa redukovanom aktivnosti enzima ili nosioci jednog *loss-of-function* alela i jednog alela povezanog sa redukovanom aktivnosti enzima;

- NM: Homozigotni nosioci WT alela ili nosioci jednog loss-of-function alela i jednog WT alela ili nosioci jednog alela povezanog sa smanjenom aktivnosti enzima i jednog WT alela.

2.3. Meta-analiza – Statistička analiza:

Meta-analiza je izvedena na osnovu *MOOSE* smernica (*eng. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology; Stroup i sar. 2000.*).

Zasebna meta-analiza je sprovedena za svaki par lek/izoenzim: zasebno za poređenje PM i NM kategorija, zasebno za poređenje IM i NM kategorija i zasebno za kompozitnu kategoriju PM+IM naspram NM kategorije; u slučaju da za dato poređenje postoje dovoljni podaci. Ukoliko je za određeno poređenje postojalo tri ili više studija, data meta-analiza je prikazana grafički u formi takozvanog „Forest plot“ grafika. Za svaku studiju, računat je odnos srednjih vrednosti (*eng. Ratio of Means – RoM*) i ovaj odnos je sumiran između studija metodom meta-analize inverzne varijanse (*Frederich i sar. 2008.*). RoM je kvantitativna mera razlike između grupa i tumači se na sledeći način: na primer, ukoliko RoM iznosi 1,5 u meta-analizi poređenja IM i NM kategorije, to bi značio da je izloženost leku kod IM individua u proseku 1,5 puta veća nego kod NM individua. Kao alternativna mera značajnosti uticaja polimorfizma CYP450 izoenzima na izloženost leku, standardna razlika srednjih vrednosti – *Hedges g*, je računata i sumirana metodom meta-analize. Korišćena je metoda meta-analize fiksnog efekta, ali je zarad nuđenja alternativnog tumačenja izvedena i meta-analiza nasumičnog efekta i razlika između dva modela testirana je analizom osetljivosti.

Heterogenost studija uključenih u jednu meta-analizu računata je *Cochran Q* testom i procenat varijabilnosti u rezultatima meta-analize koja potiče od heterogenosti studija je kvantifikovana i predstavljena kao I^2 vrednost. Pristrasnost koja potiče od malih studija (*eng. Small trial effect*) i pristrasnost koja potiče od izbegavanja prijavljivanja negativnih rezultata (*eng. Publication Bias*) procenjeni su *Egger*-ovim testom za asimetriju *Funnel plot* grafika (*Sterne i sar. 2011.*).

Statistička analiza izvedena je korišćenjem *RevMan* softvera, verzija 5.4. Individualni odnosi srednjih vrednosti su računati koristeći *Microsoft Excel* softvera, verzija 2013, prema prethodno objavljenim matematičkim formulama (*Frederich i sar. 2008.*) i izračunate RoM vrednosti za svaku studiju su unošene u *RevMan* softver. RoM vrednosti studija sumirane su metodom generičke inverzne varijanse. Sa druge strane, sve kalkulacije za dobijanje *Hedges g*

vrednosti izvedene su direktnim unosom podataka o studiji u *RevMan* softver. Svi testovi su bili dvostrani i p-vrednost ispod 0,05 je bila pokazatelj statističke značajnosti poređenja.

U slučaju da je donja granica 95% intervala pouzdanosti sumarnog odnosa srednjih vrednosti veća od 1,25; rezultati meta-analize su smatrani klinički značajnim za dati poređenje. Suprotno, u slučaju da ovaj efekat nije ostvaren ali je statistička značajnost postignuta, efekat je tumačen kao marginalan. Kriterijum od 1,25 postavljen je na osnovu standarda za bioekvivalenciju postavljenog od strane FDA koji nalaže da je odnos koncentracija u krvi dve forme istog leka između 0,8 i 1,25 pokazatelj istovetnosti. Ovaj kriterijum zasnovan je na pretpostavci da koncentracije leka u krvi prirodno varira 20% između različitih osoba kod oralne administracije.

2.4. Klinička studija – Dizajn studije

U kliničku studiju uključeni su pacijenti lečeni na Vojnomedicinskoj akademiji između maja 2016. godine i januara 2018. godine. Ova naturalistička retrospektivna studija izvedena je u skladu sa smernicama Dobre kliničke prakse, Helsinške deklaracije i dozvole Etičkog komiteta Vojnomedicinske akademije. Svi učesnici popunili su formular o informisanom pristanku.

Uključeni pacijenti bili su hospitalizovani pacijenti sa velikim depresivnim poremećajem (VDP) koji su na stabilnoj terapiji sa jednim ili dva antidepresiva. VDP je bio dijagnostifikovan koristeći MINI 5.0.0. upitnik (*Sheehan i sar. 1998.*). Kriterijumi za isključivanje učesnika iz studiju bili su:

1. Starost manja od 18 ili veća od 65 godina;
2. Kognitivni deficit definisan kao skor na MMSE (Mini skala za ispitivanje mentalnog stanja; *eng. Mini Mental Scale Examination*) niži od 24;
3. Nivo obrazovanja niži od završene osnovne škole;
4. Mentalna zaostalost dijagnostifikovana po kriterijuma ICD-10.

Pacijenti su uključivani u studiju bez obzira na to koji antidepresiv im je prepisan, koja je doza odabrana i da li je pacijentima prepisano jedan ili dva antidepresiva, shodno tome je doza antidepresiva prevedena u ekvivalente fluoksetina radi bolje uporedivosti (*Hayasaka i sar. 2015.*). Pacijenti su praćeni u tri vremenske tačke:

- Vizita 0 (V0): Na prijemu u bolnicu;
- Vizita 1 (V1): Dve nedelje nakon prijema u bolnicu;
- Vizita 2 (V2): Na otpustu iz bolnice 4-6 nedelja nakon prijema.

CYP2C19 genotipizacija izvedena je nakon što je dati pacijent završio poslednju vizitu kako bi se omogućilo da svi pacijenti budu tretirani na isti način bez obzira na CYP2C19 metabolizersku kategoriju kojoj pacijent pripada.

2.5. Klinička studija – CYP2C19 genotipizacija

DNK korišćena za genotipizaciju ekstrahovana je metodom isoljavanja (*Miller i sar. 1988.*) is uzoraka krvi pacijenata uzetih u vakum tube sa EDTA antikoagulantom koje su čuvane na -20°C do trenutka analize. Integritet izolovane DNK testiran je na 1% agaroznom gelu metodom elektroforeze, dok su koncentracija i čistoća uzoraka analizirane koristeći *Gene Quant* spektrometra (*Pharmacia LKB*, Stokholm, Švedska). CYP2C19 genotipizacija izvedena je metodom alelske diskriminacije koristeći komercijalne *TaqMan SNP* eseje za genotipizaciju (*Applied Biosystems, Foster City*, Sjedinjene Američke Države). Detektovana su dva česta alela u populaciji kavkazoidnog porekla: CYP2C19*2 i CYP2C19*17, dok svi ostali aleli koji imaju učestalost manju od 0,1% (*Zhou i sar. 2017.*) u ovoj populaciji te stoga nisu analizirani. Pacijenti su klasifikovani u NM kategoriju ukoliko nisu bili nosioci ni CYP2C19*2 ni CYP2C19*17 alela jer je zbog izrazito male učestalosti ostalih alela pretpostavljano da su ovi pacijenti homozigotni nosioci WT CYP2C19*1 alela. Homozigotni nosioci CYP2C19*2 alela klasifikovani su kao PM dok su homozigotni nosioci CYP2C19*17 klasifikovani kao IM. Za PM osobe se očekuje odsustvo ili jako niska aktivnost CYP2C19 enzima dok se kod IM pacijenata očekuje aktivnost ovog enzima niža od one zapažene kod NM osoba. Zbog malog broja PM detektovanih u ispitivanoj populaciji (n=2), PM i IM pacijenti su objedinjeni u jednu kompozitnu grupu sporih metabolizera (SM, eng. *Slow metabolizers*). CYP2C19*17 alel je povezan sa povećanom aktivnosti CYP2C19 enzima; heterozigotni nosioci ovog alela se klasifikuju kao brzi metabolizeri (eng. *Rapid metabolizers - RM*) dok se homozigoti klasifikuju kao ultra-brzi metabolizeri (eng. *Ultra-rapid metabolizers - UM*). Iz razloga što postojeći podaci (*Jukić i sar. 2018*) pokazuju da se u slučaju CYP2C19 enzima RM i UM grupe mogu smatrati ekvivalentnim zbog uporedive brzine metabolisanja modelnog CYP2C19 supstrata – escitaloprama, u kliničkim uslovima; RM i UM pacijenti su klasifikovani kao jedna kompozitna FM kategorija (eng. *Fast metabolizers - FM*).

2.6. Klinička studija – Klinička procena efikasnosti terapije

Pri V0 viziti, od pacijenata su prikupljani sledeći podaci:

- Sociodemografski podaci;

- Istorija bolesti VDP;
- Spisak propisanih antidepresiva i propisanih doza;
- Zloupotreba supstanci koje izazivaju zavisnost;
- Informacije o svim ko-medikacijama

Efikasnost terapije analizirana je pomoću Hamilton skale za ocenu depresije (*eng. Hamilton Depression Rating Scale – HAMD; Hamilton 1960.*) a ova procena upotpunjena je pomoću skala kliničkog globalnog utiska (*eng. Clinical Global Impresion – CGI; Guy 1976.*) za poboljšanje stanja (*eng: CGI Improvement scale - CGI-I*) i težinu bolesti (*eng. CGI Severity scale - CGI-S*), a dodatno je urađena i subjektivna procena težine simptoma depresije Beck skalom za depresiju (*eng. Beck Depression Inventory – BDI-IA; Beck i sar. 1996.*) koju su pacijenti sami popunjavali. Procene za sve navedene skale su rađene tokom sve tri vizite, dok *CGI-I* skala nije procenjivana u V0 zbog same definicije skale. Procentualne promene u odnosu na V0 su računane za rezultate skala *HAMD* i *BDI-IA* u V1 i V2 vremenskim tačkama, i ove razlike su korišćene kao glavni parametar za procenu efikasnosti antidepresiva. Na ovaj način različita interindividualna težina simptoma depresije na početku praćenja ne utiče na rezultate merenja. Sekundarni parametri za procenu efikasnosti antidepresiva bile su apsolutne vrednosti *CGI-S* i *CGI-I* skala u V1 i V2 kao i frekvencija terapijskog odgovora. Terapijski odgovor definiše se kao smanjenje u *HAMD* skor u veće od ili jednako 50% u odnosu na početak praćenja pacijenta (*Leucht i sar. 2013.*).

2.7. Klinička studija – Klinička procena tolerabilnosti terapije

Podnošljivost terapije procenjena je u V1 i V2 vremenskim tačkama pomoću Toronto skale za neželjene efekte (*eng. Toronto Side Effects Scale – TSES, Vanderkoy i sar. 2002.*) i upotpunjena CGI indeksom efikasnosti (*eng. CGI Efficacy index – CGI-E*). *TSES* skala koristi se za rangiranje ukupno 31 neželjenog efekta, od čega: 15 neželjenih efekata vezanih za centralni nervni sistem (CNS), 10 vezanih za gastrointestinalni trakt (GIT) i 6 neželjenih efekata vezanih za seksualnu funkciju od kojih je 3 specifično za muškarce. Svaki neželjeni efekat rangira se skorom za učestalost od 1 do 5 i skorom za jačinu simptoma od 1 do 5. Množenjem ova dva faktora dobija se skor intenziteta koji može imati vrednosti od 1 do 25 gde vrednost 1 predstavlja odsustvo datog neželjenog efekta a vrednosti od 2 do 25 predstavljaju postepeno rastući intenzitet neželjenog efekta. Glavna mera procene tolerabilnosti terapije antidepresiva kod pojedinačnog pacijenta bila je prosečna vrednost skora intenziteta svih 31 neželjenog efekta kod muškaraca odnosno 28 neželjenih efekata kod žena. Kao *post-hoc* analiza, prvo je

računata srednja vrednost skora intenziteta za tri sistema organa zasebno za svakog pacijenta, a nakon toga računati su i intenzitet i apsolutna frekvencija javljanja svakog pojedinačnog neželjenog efekta. CGI-E skor računat je u V1 i V2 vremenskim tačkama i poređen između grupa; niži CGI-E skor pokazatelj je nepovoljnijeg odnosa efikasnosti i tolerabilnosti terapije.

2.8. Klinička studija – Statistička analiza

Klinički podaci analizirani su pomoću *IBM SPSS statistics 20* softvera (IBM, Sjedinjene Američke države). Planirano je da studija uključi okvirno 100 pacijenata s obzirom da ova veličina uzorka poseduje dovoljnu statističku snagu da detektuje promene u HAMD skoru od 3 podeoka i ova procena je izračunata koristeći formule objavljene u *Pocock i sar. 1983*. Normalnost raspodele testirana je pomoću *Shapiro-Wilk* testa, i ukoliko podaci za dati parametar nisu bili normalno raspoređeni inicijalno, pokušana je matematička transformacija podataka kako bi se postigla raspodela pogodna za korišćenje parametarskih testova. Sociodemografski podaci i istorija bolesti poređeni su između metabolizerskih grupa NM, RM i SM pomoću analize varijabilnosti (ANOVA test) za normalno raspoređene podatke, *Kruskal-Wallis* testom za parametre koji nisu normalno raspoređeni i Chi-kvadrat testom za kategoričke varijable. Procentualna promena HAMD i BDI-IA skorova poređena je između CYP2C19 metabolizerskih grupa pomoću analize kovarijanse (ANCOVA test) sa *Tuckey post-hoc* testom. Razlika između apsolutne frekvencije neželjenih efekata i razlika u frekvenciji terapijskog odgovora između grupa poređena je binarnom logističkom regresijom. Kovarijable koje su uključene u modele ANCOVA i binarne logističke regresije bili su starost, pol i intenzitet depresije na V0 meren *HAMD* skorom s obzirom da su ovi parametri ustaljeni u literaturi kao faktori koji utiču na ishod terapije depresije (*Carter i sar. 2012., Dodd i Berk 2004., Jain i sar. 2013., Khan i sar. 2005.*). Skorovi intenziteta mereni TSES skalom kao i skorovi tri CGI skale poređeni su između grupa *Kruskal-Wallis* testom. FDR (*eng. False discovery rate*) korekcija *p*-vrednosti korišćena je u slučaju poređenja velikog broja varijabli iz istog seta podataka, i korigovane *p*-vrednosti su predstavljen u formi *q*-vrednosti. Svi testovi su bili dvostrani sa *p*-vrednostima ispod 0,05 kao pokazateljima statističke značajnosti poređenja.

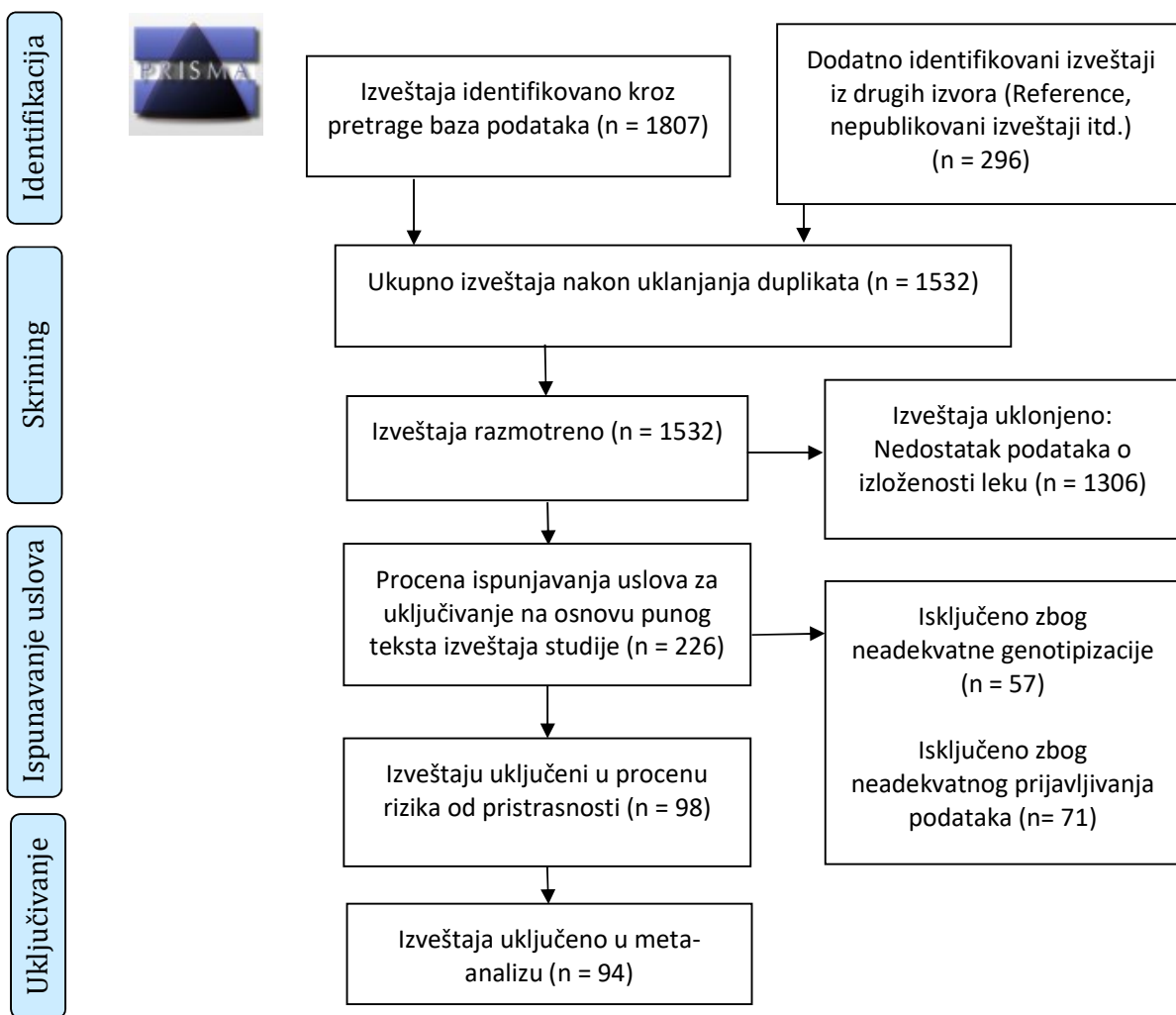
Analiza podgrupa je izvedena za primarne ishode studije kako bi se uporedile potencijalne razlike u rezultatima između pacijenata sa rekurentnim VDP i prvom epizodom VDP-a. Takođe, 43 od 102 uključena pacijenta je bilo tretirao antidepresivom koji nije tradicionalno smatran CYP2C19 supstratom (*Hiemke i sar. 2017.*). Uprkos ovome, ovi pacijenti su uključeni u

analizu s obzirom da uloga CYP2C19 enzima u metabolizam mnogih supstanci još uvek nepotpuno razjašnjena i da postoji mogućnost da ovaj enzim, iako verovatno malim intenzitetom, ipak utiče na metabolizam supstanci koje nisu tradicionalno smatrane njegovim supstratom. Analiza osetljivosti je izvedena kako bi se utvrdilo da li odluka da se ovi pacijenti uključe značajno menja glavne rezultate studije; takođe, ova analiza omogućava alternativno tumačenje rezultata.

3. Rezultati:

3.1. Meta-analiza – Karakteristike kliničkih studija

Ukupno je razmotreno 2103 izveštaja dobijenih pretragom literature, od toga je detaljno analiziran pun tekst 226 izveštaja od kojih je u meta-analizu uključeno 94 jedinstvenih izveštaja koji su sadržali podatke za 8379 jedinstvenih ispitanika. Spisak svih studija koje su detaljno razmotrene bilo da su uključene ili isključene prikazan je u Prilogu 1. Na grafiku 1 prikazan je PRISMA dijagram (Moher i sar. 2009.) obrade izveštaja kliničkih studija tokom sistematske pretrage.



Grafik 1: PRISMA dijagram uključivanja i isključivanja podataka kliničkih studija tokom sistematske pretrage.

3.2. Meta-analiza – Uticaj CYP2D6 metabolizerskog statusa na izloženost lekovima

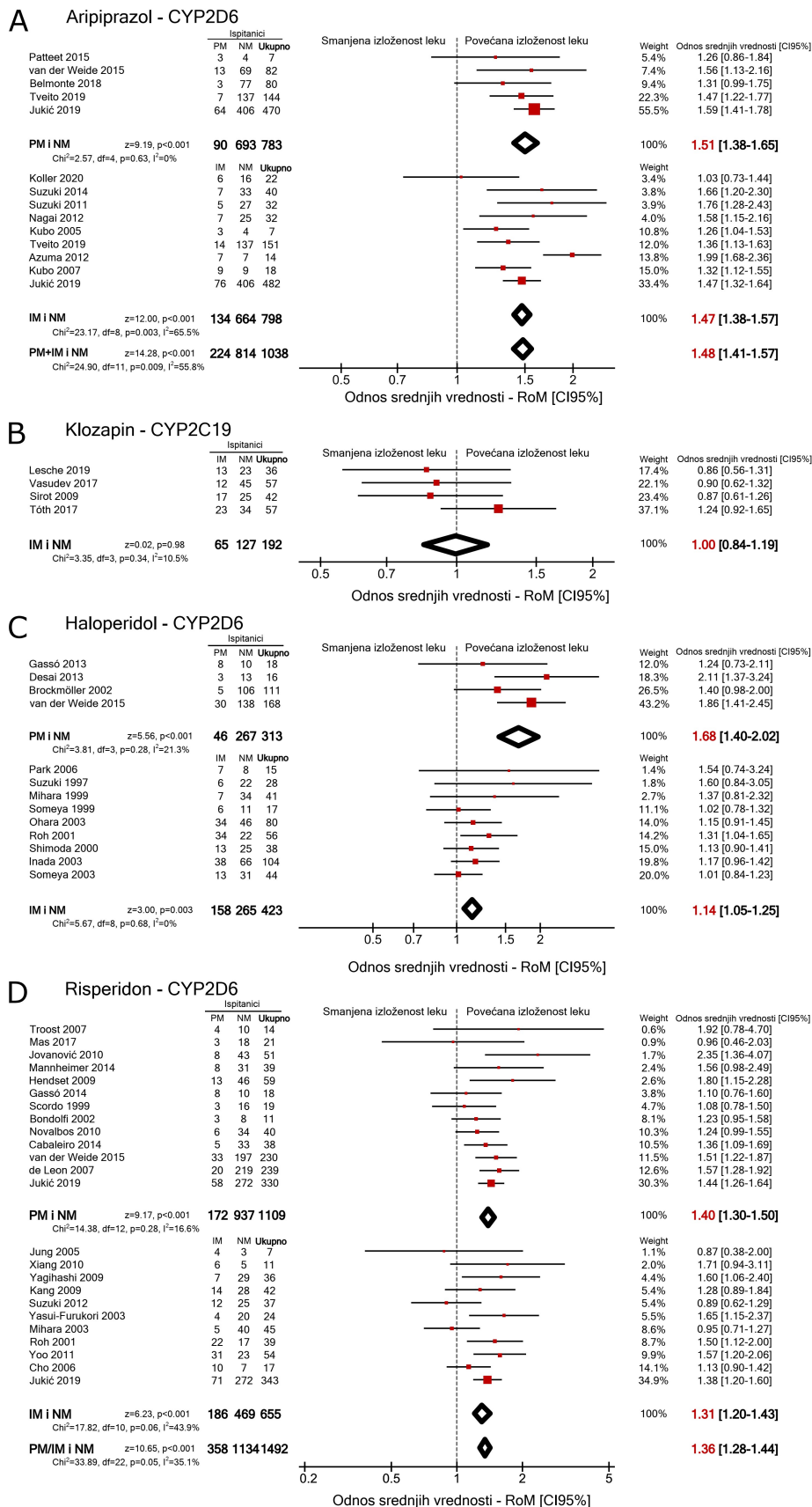
CYP2D6 genotip pokazao je značajnu povezanost sa povećanom izloženosti aripiprazolu (poređenje PM+IM i NM; RoM=1,48; 95%CI [1,41 – 1,57]; 12 studija, 1038 pacijenata; Grafik 2 – Panel A), povećanom izloženosti haloperidolu (poređenje PM i NM; RoM=1,68; CI95% [1,40 – 2,02]; 9 studija, 423 pacijenata; Grafik 2 – Panel C) i povećanom izloženosti risperidonu (poređenje PM+IM i NM; RoM=1,36; CI95% [1,28 – 1,44]; 23 studije, 1492 pacijenta; Grafik 2 – Panel D).

Izloženost nortriptilinu (Poređenje IM i NM; RoM=2,36; CI95% [2,10 – 2,65]; 3 studije, 41 pacijent; Grafik 4 – Panel A) i izloženost paroksetinu (Poređenje IM i NM; RoM=3,50; CI95% [2,51 – 4,85]; 3 studije, 37 pacijenata; Grafik 4 - Panel B) bili su višestruko povećani kod IM osoba u odnosu na NM osobe; međutim nakon isključivanja studija povezanih sa ozbiljnim rizikom od pristrasnosti, ova poređenja su bila zasnovana sa manje od 3 studije što umanjuje pouzdanost kvantifikacije.

Rezultati meta-analiza uticaja IM fenotipa na povećanu izloženost fluvoksaminu (Grafik 3 – Panel B) i uticaja PM fenotipa na povećanu izloženost mirtazapinu (Grafik 3 – Panel C) pokazali su statističku značajnost, međutim nije jasno koliki je klinički značaj ovih zapažanja s obzirom da je donja granica intervala pouzdanosti od 95% bila jako blizu granice bioekvivalencije od RoM=1,25.

Povećanje izloženosti haloperidolu (Poređenje IM i NM; RoM=1,14; CI95% [1,05 – 1,25]; 9 studija, 423 pacijenata, Grafik 2 – Panel C) kod IM individua i povećanje izloženosti venlafaksinu kod PM+IM grupe (poređenje PM+IM i NM; RoM=1,19; CI95% [1,09 – 1,29]; 8 studija, 716 pacijenata; Grafik 3 – Panel D) je protumačeno kao statistički značajno ali verovatno bez kliničkog značaja.

Naredna poređenja su pokazala statističku značajnost ali imaju ograničenu snagu dokaza jer su bila zasnovana na malom broju ispitanika: PM i NM poređenje za kvetiapin (1 studija, 191 pacijent); IM i NM poređenje za amitriptilin (2 studije, 35 pacijenata); IM i NM poređenje za mirtazapin (4 studije, 144 pacijenata); PM i NM poređenje za paroksetin (2 studije, 73 pacijenata); PM i NM poređenje za nortriptilin (1 studija, 9 pacijenata); PM i NM poređenje za fluvoksamin (1 studija, 11 pacijenata).

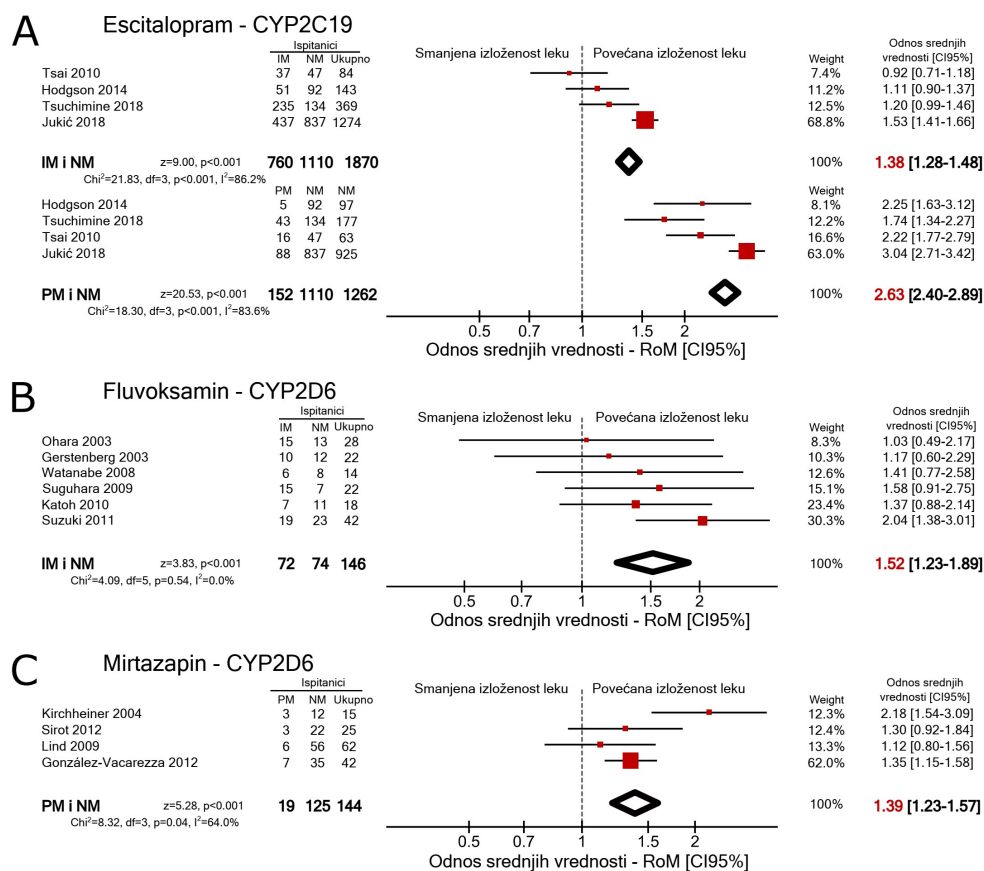


Grafik 2: Uticaj CYP2C19 ili CYP2D6 fenotipa na izloženost antipsihoticima

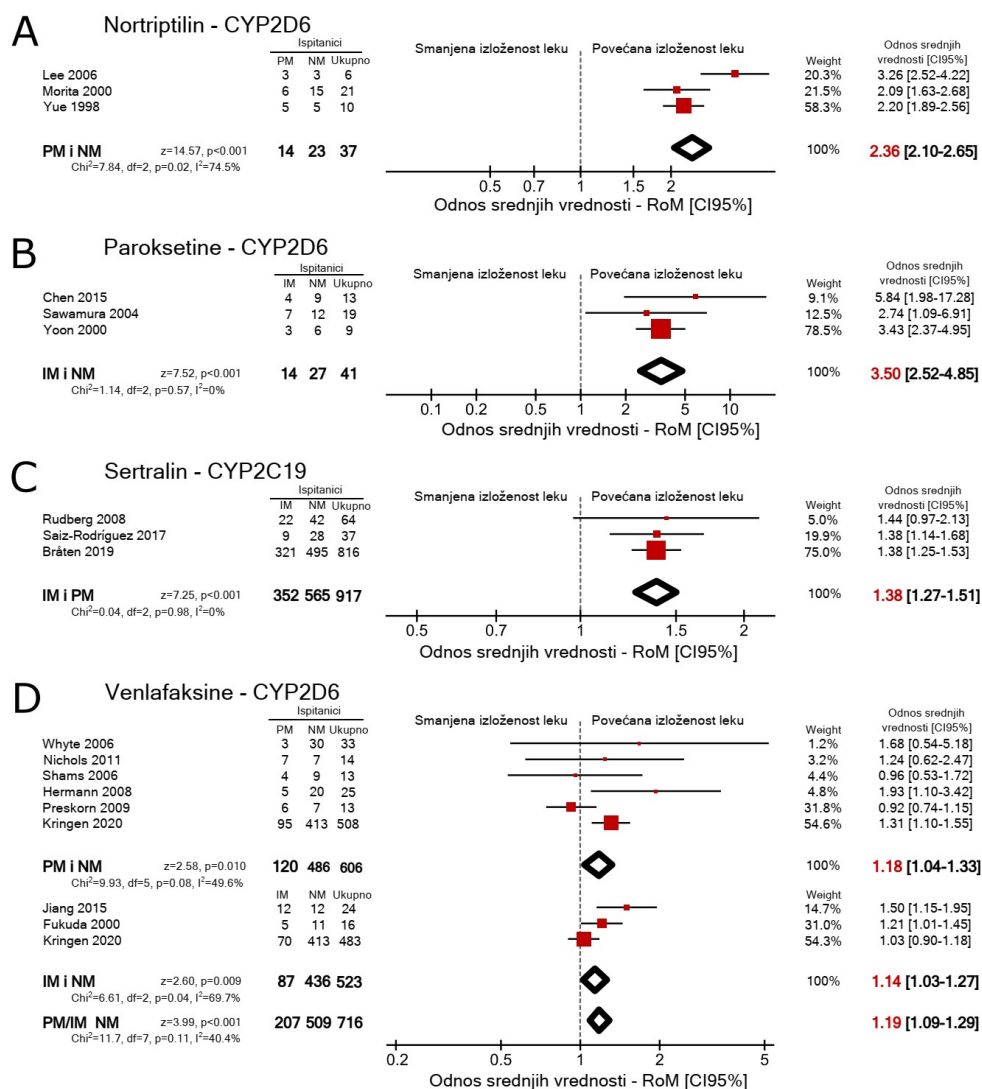
3.3. Meta-analiza – Uticaj CYP2C19 metabolizerskog statusa na izloženost lekovima

CYP2C19 fenotip značajno je povezan sa povećanom izloženošću escitalopramu (Poređenje PM i NM; RoM=2,63; CI95% [2,40 – 2,89]; 4 studije, 1262 pacijenta, Grafik 3 – Panel A) i povećanom izloženošću sertralinu (Poređenje IM i NM; RoM= 1,38 CI95% [1,27 – 1,51] 3 studije, 917 pacijenata; Grafik 4, Panel C). Ograničenja ovih zapažanja su jako visoka heterogenost u zapažanjima vezanih za escitalopram i gubitak statističke značajnosti poređenja IM i NM vezanih za escitalopram nakon promene sa meta-analize fiksnog na nasumični efekat. CYP2C19 fenotip nije statistički značajno uticao na izloženost klozapinu (Grafik 2 – Panel C).

Statistički značajna zapažanja koja su bila zasnovana na manje od tri studije te zbog toga nose manju jačinu dokaza bila su: poređenje PM i NM za klozapin (2 studije, 78 pacijenata); poređenje IM i NM a fluoksetin (2 studije, 98 pacijenata); poređenje PM i NM za fluoksetin (1 studija, 10 pacijenata); poređenje PM i NM za sertralin (2 studije, 577 pacijenata); poređenje PM i NM za venlafaksin (1 studija, 443 pacijenata) i poređenje IM i NM za venlafaksin (1 studija, 669 pacijenata).



Grafik 3: Uticaj CYP2C19/CYP2D6 fenotipa na izloženost antidepresivima – Prvi deo



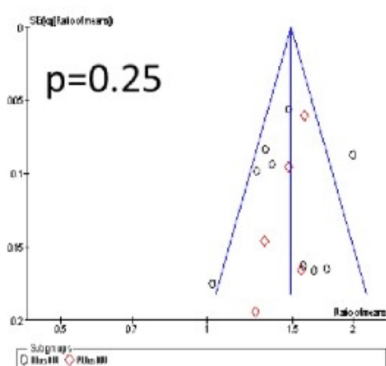
Grafik 4: Uticaj CYP2C19/CYP2D6 fenotipa na izloženost antidepresivima – Drugi deo

3.4. Meta-analiza: Heterogenost, analiza osetljivosti i procena potencijalne pristrasnosti

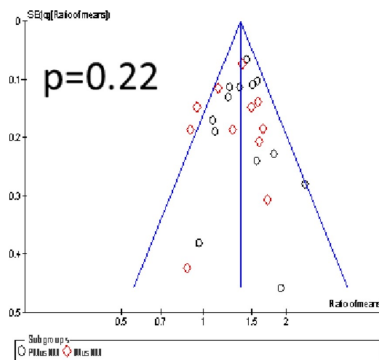
Značajno visoka heterogenost, definisana kao I^2 veća od 50%, zapažena je kod sledećih poređenja: IM i NM ($I^2=65\%$) i PM+IM i NM ($I^2=56\%$) za aripiprazol, PM i NM ($I^2=84\%$) i IM i NM ($I^2=86$) za escitalopram, PM i NM za mirtazapin ($I^2=64\%$), IM i NM za nortriptilin ($I^2=74\%$) i IM i NM za venlafaksin ($I^2=70\%$). Ostala poređenja nisu pokazala značajnu heterogenost u rezultatima.

S obzirom da analiza uticaja malih studija kao i analiza pristrasnosti koja potiče od izbegavanja objavljivanja negativnih rezultata (*eng. Publication bias*) pomoću *Funnel* grafika nije pouzdana u slučaju meta-analize sa manje od 10 uključenih studija (*Higgins i sar. 2020*), ova procena je urađena samo za poređenja izloženosti aripiprazola i risperidona između

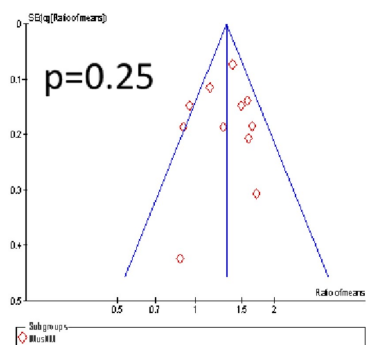
CYP2D6 metabolizerskih grupa. Rezultati su pokazali odsustvo pristrasnosti u literaturi s obzirom da nije zapažena asimetričnost *Funnel* grafika za poređenja vezana za ova dva leka (Grafik 5).



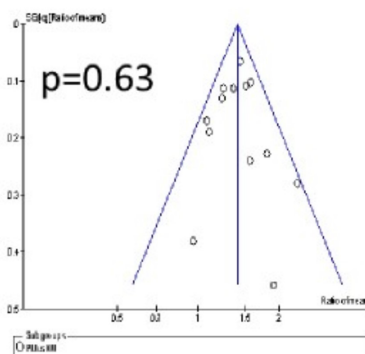
Aripiprazol IM+PM i NM



Risperidon IM+PM i NM



Risperidon IM i NM



Risperidon PM i NM

Grafik 5: *Funnel* dijagrami za detekciju efekta malih studija i *Publication bias* efekta

ROBINS upitnik korišćen je za ocenjivanje šest domena potencijalne pristrasnosti:

1. pristrasnost usled nekontrolisanih kovarijabli,
2. pristrasna selekcija učesnika,
3. pristrasno klasifikovanje u eksperimentalne grupe,
4. pristrasno tretiranje eksperimentalnih grupa,
5. pristrasnost usled gubitka podataka,
6. pristrasno merenje ishoda studije i pristrasno prijavljivanje rezultata studije.

Za svaki od domena, kao i za studiju u celini, dodeljena je jedna od ocena:

- Nizak potencijal rizika: studija je uporediva sa dobro dizajniranom randomizovanom studijom
- Umereni potencijal za rizik: Studija je uporediva sa dobro dizajniranom nerandomizovanom studijom ali se ne može uporediti sa randomizovanom studijom,

- Ozbiljan potencijal za rizik: Studija ima jedan ili više ozbiljnih problema,
- Kritičan potencijal za rizik: Studija je previše problematična da bi se smatrala za koristan izvor dokaza.

Od 94 uključenih studija, 71 studija bila je povezana sa umerenim rizikom od pristrasnosti dok je 23 studije imalo ocenu za ozbiljan rizik od pristrasnosti. Rezultati dobijeni na osnovu ROBINS upitnika predstavljeni su u Prilogu 2. Analizom osetljivosti testirano je da li prisustvo studija sa ozbiljnim rizikom od pristrasnosti značajno utiče na rezultate studija. Rezultati ove analize osetljivosti ukazuju da gotovo svi rezultati ostaju nepromenjene magnitude i nepromenjene preciznosti merenja kada se iz meta-analize izuzmu studije sa ozbiljnim rizikom od pristrasnosti (Tabela 2). Jedini izuzetak je povećana magnituda promene izloženosti nortriptilinu kod CYP2D6 PM individua kada se studije sa ozbiljnim rizikom isključe, međutim ovo zapažanje je nepouzđano jer je zasnovano samo na jednoj studiji.

Tabela 2: Tabela prikaz rezultata meta-analize nakon isključivanja studija sa ozbiljnim rizikom od pristrasnosti procenjen ROBINS upitnikom. *N/A – Analiza je neprimenjiva.*

Lek	Enzim	Broj studija	Kontrolna grupa	Test grupa	RoM	95% CI	P-vrednost	I ² (%)
Antipsihotici								
Aripiprazol	CYP2D6	4	689 NM	87 PM	1,53	1,39-1,67	<0,001	0
	CYP2D6	8	660 NM	131 IM	1,50	1,40-1,60	<0,001	65,7
	CYP2D6	10	806 NM	218 PM+IM	1,51	1,43-1,60	<0,001	57,5
Klozapin	CYP2D6	1	22NM	4PM	1,00	0,43-2,32	1,00	N/A
	CYP2D6	2	33NM	15IM	1,22	0,79-1,88	0,36	0
	CYP2C19	2	70NM	8PM	1,92	1,32-2,79	<0,001	0
	CYP2C19	4	127NM	65IM	1,00	0,84-1,19	0,98	10,5
Haloperidol	CYP2D6	3	161 NM	41 PM	1,80	1,45-2,22	<0,001	18,6
	CYP2D6	6	157 NM	101 IM	1,22	1,08-1,38	0,002	0
Kvetiapin	CYP2D6	1	171 NM	20 PM	1,32	1,10-1,58	<0,001	N/A
Risperidon	CYP2D6	9	611 NM	131 PM	1,36	1,25-1,48	<0,001	11,0
	CYP2D6	9	426 NM	177 IM	1,36	1,24-1,48	<0,001	30,4
	CYP2D6	17	765 NM	308 PM+IM	1,35	1,27-1,44	<0,001	21,6
Antidepresivi								
Amitriptilin	CYP2D6	2	26 NM	9 IM	1,50	1,23-1,84	<0,001	0
	CYP2C19	1	30NM	18 IM	1,06	0,89-1,25	0,50	N/A

nastavak - Tabela 2: Tabelarni prikaz rezultata meta-analize nakon isključivanja studija sa ozbiljnim rizikom od pristrasnosti procenjen ROBINS upitnikom. *N/A* – analiza je neprimenjiva

Lek	Enzim	Broj studija	Kontrolna grupa	Test grupa	RoM	95% CI	P-vrednost	I ² (%)
Escitalopram	CYP2C19	4	1110 NM	152 PM	2,63	2,40-2,89	<0,001	83,6
	CYP2C19	4	1110 NM	760 IM	1,38	1,28-1,48	<0,001	86,2
Fluvoksamin	CYP2D6	6	74 NM	72 IM	1,52	1,23-1,89	<0,001	0%
	CYP2C19	1	6 NM	6 IM	0,87	0,31-2,45	0,77	N/A
	CYP2C19	1	6 NM	6 PM	0,90	0,31-2,65	0,84	N/A
Fluoksetin	CYP2C19	1	4 NM	6 PM	2,94	2,36-3,67	<0,001	N/A
	CYP2C19	2	71 NM	27 IM	1,48	1,24-1,76	<0,001	5,0
Mirtazapin	CYP2D6	3	103 NM	16 PM	1,40	1,23-1,60	<0,001	75,5
	CYP2D6	1	17 NM	14 IM	1,51	1,20-1,91	<0,001	N/A
Nortriptilin	CYP2D6	1	5 NM	4 PM	3,32	2,24-4,93	<0,001	N/A
	CYP2D6	1	5 NM	5 IM	2,20	1,89-2,56	<0,001	N/A
Paroksetin	CYP2D6	1	6 NM	3 PM	3,43	2,37-4,95	<0,001	N/A
	CYP2D6	1	32 NM	5 IM	6,40	4,44-9,23	<0,001	N/A
Sertralin	CYP2C19	3	565 NM	352 IM	1,38	1,27-1,51	<0,001	0
	CYP2C19	2	537 NM	40 PM	2,70	2,15-3,39	<0,001	0
Venlafaksin	CYP2D6	5	477 NM	116 PM	1,19	1,05-1,35	0,007	57,5
	CYP2D6	3	436 NM	87 IM	1,14	1,03-1,27	0,009	69,7
	CYP2D6	7	500 NM	203 PM+IM	1,19	1,10-1,30	<0,001	37,6
	CYP2C19	1	422 NM	198 IM	1,21	1,11-1,31	<0,001	N/A
	CYP2C19	1	422 NM	21 PM	2,13	1,54-2,93	<0,001	N/A

Analiza osetljivost upotrebljena za poređenje metoda meta-analize fiksnog efekta i nasumičnog efekta, slično prethodnoj meta-analizi, pokazala je da većina rezultata ne podleže značajnim promenama (Tabela 3). Jedini izuzeci su poređenja između CYP2C19 IM i NM grupa za escitalopram i poređenja između CYP2D6 PM i NM i CYP2D6 IM i NM grupa za venlafaksin, koja su pri analizi fiksnim efektom pokazala marginalnu ali statistički značajnu promenu između grupa, dok je metodom nasumičnog efekta ova razlika prestala da bude statistički značajna.

Tabela 3: Analiza osjetljivosti – Poređenje između meta-analize fiksnog i nasumičnog efekta.
N/A – Nije primenjivo.

Lek	Poređenje	Fiksni efekat			Nasumični efekat	
		RoM	p	I ² %	RoM	p
Antipsihotici						
Aripiprazol	CYP2D6 PM i NM	1.51 (1.38-1.65)	<0.001	0	N/A	N/A
	CYP2D6 IM i NM	1.47 (1.38-1.57)	<0.001	65	1.47 (1.31-1.65)	<0.001
	CYP2D6 PM&IM i NM	1.48 (1.41-1.56)	<0.001	56	1.46 (1.33-1.61)	<0.001
Klozapin	CYP2D6 PM i NM	1.00 (0.43-2.32)	1.00	N/A	N/A	N/A
	CYP2D6 IM i NM	1.22 (0.79-1.88)	0.36	0	N/A	N/A
	CYP2C19 PM i NM	1.92 (1.32-2.79)	<0.001	0	N/A	N/A
	CYP2C19 IM i NM	1.00 (0.84-1.19)	0.98	10	0.99 (0.82-1.20)	0.94
Haloperidol	CYP2D6 PM i NM	1.68 (1.40-2.02)	<0.001	21	1.67 (1.35-2.06)	<0.001
	CYP2D6 IM i NM	1.14 (1.05-1.25)	0.003	0	N/A	N/A
Kvetiapin	CYP2D6 PM i NM	1.32 (1.10-1.58)	<0.001	N/A	N/A	N/A
Risperidon	CYP2D6 PM i NM	1.40 (1.30-1.50)	<0.001	17	1.39 (1.28-1.52)	<0.001
	CYP2D6 IM i NM	1.31 (1.20-1.43)	<0.001	44	1.30 (1.15-1.47)	<0.001
	CYP2D6 PM&IM & NM	1.36 (1.28-1.44)	<0.001	35	1.35 (1.24-1.46)	<0.001
Antidepresivi						
Amitriptilin	CYP2D6 PM i NM	1.04 (0.65-1.68)	0.85	N/A	N/A	N/A
	CYP2D6 IM i NM	1.50 (1.23-1.84)	<0.001	0	N/A	N/A
	CYP2C19 PM i NM	1.07 (0.81-1.41)	0.55	N/A	N/A	N/A
	CYP2C19 IM i NM	1.06 (0.89-1.25)	0.50	N/A	N/A	N/A
Escitalopram	CYP2C19 PM i NM	2.63 (2.40-2.89)	<0.001	84	2.31 (1.76-3.02)	<0.001
	CYP2C19 IM i NM	1.38 (1.28-1.48)	<0.001	86	1.19 (0.94-1.50)	0.15
Fluvoksamin	CYP2D6 IM i NM	1.52 (1.23-1.89)	<0.001	0	N/A	N/A
	CYP2C19 PM i NM	0.90 (0.31-2.65)	0.84	N/A	N/A	N/A
	CYP2C19 IM i NM	0.87 (0.31-2.45)	0.77	N/A	N/A	N/A
Fluoksetin	CYP2D6 PM i NM	2.26 (1.32-3.85)	<0.001	N/A	N/A	N/A
	CYP2C19 PM i NM	2.94 (2.36-3.67)	<0.001	N/A	N/A	N/A
	CYP2C19 IM i NM	1.48 (1.24-1.76)	<0.001	5	1.48 (1.23-1.76)	<0.001

nastavak - Tabela 3: Analiza osjetljivosti – Poređenje između meta-analize fiksnog i nasumičnog efekta. *N/A – Nije primjenivo.*

Lek	Poređenje	Fiksni efekat			Nasumični efekat	
		RoM	p	I ² %	RoM	p
Mirtazapin	CYP2D6 PM i NM	1.39 (1.23-1.57)	<0.001	64	1.42 (1.12-1.81)	0.003
	CYP2D6 IM i NM	1.51 (1.20-1.91)	<0.001	N/A	N/A	N/A
Nortriptilin	CYP2D6 PM i NM	3.32 (2.08-5.29)	<0.001	N/A	N/A	N/A
	CYP2D6 IM i NM	2.36 (2.10-2.65)	<0.001	74	2.44 (1.91-3.13)	<0.001
Paroksetin	CYP2D6 PM i NM	5.13 (3.83-6.87)	<0.001	74	4.81 (2.63-8.78)	<0.001
	CYP2D6 IM i NM	3.50 (2.52-4.85)	<0.001	0	N/A	N/A
Sertralin	CYP2C19 PM i NM	2.70 (2.15-3.39)	<0.001	0	N/A	N/A
	CYP2C19 IM i NM	1.38 (1.27-1.51)	<0.001	0	N/A	N/A
Venlafaksin	CYP2D6 PM i NM	1.18 (1.04-1.33)	0.010	50	1.20 (0.95-1.51)	0.13
	CYP2D6 IM i NM	1.14 (1.03-1.26)	0.009	70	1.20 (0.98-1.46)	0.071
	CYP2D6 PM&IM i NM	1.19 (1.09-1.29)	<0.001	40	1.20 (1.05-1.38)	0.007
	CYP2C19 PM i NM	2.13 (1.54-2.93)	<0.001	N/A	N/A	N/A
	CYP2C19 IM i NM	1.21 (1.11-1.31)	<0.001	N/A	N/A	N/A

Alternativno predstavljanje rezultata meta-analize pomoću *Hedges g* parametra koji predstavlja standardizovanu razliku aritmetičkih sredina prikazan je u Prilogu 3. *Hedges g* parametar tumači se semi-kvantitativno prema konvenciji: $0,2 < g < 0,5$ predstavlja blagi uticaj nezavisne promenjive na zavisnu; $0,5 < g < 0,8$ predstavlja umereni uticaj dok $g > 0,8$ predstavlja jak uticaj nezavisne promenjive.

Rezultati *Hedges g* meta-analize su u velikoj meri ekvivalentni rezultatima postignutih *RoM* analizom: CYP2C19 IM status nije značajno uticao na izloženost klozapinu, dok CYP2D6 IM statusu nije značajno uticao na izloženost venlafaksinu. Blaga i umerena interakcija zapažena je između CYP2C19 IM statusa i izloženosti escitalopramu ($p < 0.001$); CYP2D6 IM statusa i

izloženosti fluvoxaminu ($p < 0.001$); CYP2C19 IM statusa i izloženosti sertralinu ($p < 0.001$), CYP2C19 PM statusa i izloženosti venlafaksinu ($p < 0.001$); CYP2D6 IM statusa i izloženosti haloperidolu ($p < 0.001$) i CYP2D6 statusa i izloženosti risperidonu ($p < 0.001$). Sa druge strane, zapažen je jak uticaj CYP2C19 PM statusa na izloženost escitalopramu ($p < 0.001$); CYP2D6 PM statusa na izloženost mirtazapinu ($p < 0.001$); CYP2D6 IM statusa na izloženost nortriptilinu ($p < 0.001$); CYP2D6 statusa na izloženost paroksetinu ($p < 0.001$); CYP2D6 IM i PM statusa na izloženost aripiprazolu ($p < 0.001$); CYP2D6 PM statusa na izloženost haloperidolu ($p < 0.001$) i CYP2D5 PM statusa na izloženost risperidonu ($p < 0.001$).

3.5. Klinička studija – Karakteristike populacije

Od 115 pacijenata koji su ispunjavali uslove za uključivanje u studiju u periodu regrutacije, 102 pacijenta (89%) je pristalo da učestvuje u studiji. Svaki pacijent koji je pristao da učestvuje u studiji je uspešno evaluiran tokom sve tri vizite i nije bilo praznina u podacima ni po jednom parametru za svih 102 pacijenta; takođe nijedan pacijent nije tražio da bude isključen iz studije.

Na osnovu podataka retrospektivne *CYP2C19* genotipizacije, 41 pacijent bio je klasifikovan u NM kategoriju, 24 pacijenata u SM i 37 pacijenata u FM kategoriju. Svi pacijenti bili su kavkazoidnog porekla, blagu većinu pacijenata činili su muškarci i prosečna starost bila je 47 ± 11 godina. Pacijenti u SM kategoriji imali su blago različite karakteristike u odnosu na ostale grupe: ovi pacijenti bili su u proseku blago stariji od ostalih grupa; imali su dužu istoriju VDP i trenutna epizoda VDP je duže trajala pre hospitalizacije; a imali su i značajno veći *BDI-IA* skor na prijemu u bolnicu (V0). Prosečna vrednost *HAMD* skora pri prijemu u bolnicu (V0) bila je 32 ± 5.7 i ova vrednost se nije značajno razlikovala između grupa. Detaljne karakteristike ispitane populacije prikazane su u Tabeli 4.

Primarni antidepresivi prepisani pacijentima bili su: escitalopram ($n = 20$), trazodon ($n = 14$), mirtazapin ($n = 12$), sertralin ($n = 12$), venlafaksin ($n = 10$), klomipramin ($n = 7$), tianeptin ($n = 6$), mianserin ($n = 4$), fluoksetin ($n = 4$), citalopram ($n = 4$), duloksetin ($n = 3$), paroksetin ($n = 3$), maprotilin ($n = 2$) i bupropion ($n = 1$). Kod 46 od 102 pacijenata propisan je i sekundarni antidepresiv. Detaljan izveštaj o rasporedu propisanih lekova između metabolizerskih grupa prikazan je u Tabeli 5.

Tabela 4: Karakteristike ispitane populacije pacijenata. Podaci su predstavljeni kao srednja vrednost \pm standardna devijacija, kao medijana (interkvartilni opseg) ili kao apsolutni broj pacijenata koji ispunjava dati kriterijum u datoj grupi. Drugačija slova u eksponentu korišćena su kao pokazatelj grupa koje se značajno razlikuju među sobom.

Demografski podaci	Ukupno n=102	NM n=41	SM n=24	FM n=37	Statistika
Pol (Muškarci/Žene)	58/44	25/16	14/10	19/18	$p=0,68$
Starost (godine)	47,1 \pm 10,9	46,9 \pm 10,8 ^{a,b}	51,6 \pm 9,9 ^a	44,3 \pm 10,9 ^b	$p=0,038$
Nivo obrazovanja (Osnovnoškolsko/Srednjoškolsko/Visokoškolsko)	11/58/33	2/25/14	4/12/8	5/21/11	$p=0,59$
Zaposlenost (Nezaposlen/Zaposlen/Penzionisan)	37/40/25	15/18/8	6/7/11	16/15/6	$p=0,088$
Bračni status (U braku/Nije u braku)	62/40	28/13	16/8	18/19	$p=0,13$
Zloupotreba supstanci koje izazivaju zavisnost					
Alkohol (broj korisnika)	27	13	2	12	$p=0,070$
Pušenje (broj korisnika)	47	17	10	20	$p=0,48$
Psihoaktivne supstance (broj korisnika)	0	0	0	0	$p=1,00$
Istorija bolesti depresije					
Trajanje bolesti (godine)	5,0 (1,0-11)	5,0 (1,0-9,5) ^a	9,5 (3,5-16) ^b	8,0 (1,0-10) ^a	$p=0,023$
Trajanje trenutne epizode (Meseci)	2,0 (1,0-3,2)	2,0 (1,0-3,0) ^a	3,0 (2,0-6,0) ^b	3,0 (1,0-6,0) ^a	$p=0,043$
Prvi put hospitalizan/a (Broj pacijenata)	43	18	11	14	$p=0,79$
Trajanje hospitalizacije (Dani)	24 (21-32)	23 (21-29)	28 (20-32)	26 (21-32)	$p=0,48$
HAMD skor pri prijemu	31,6 \pm 5,7	31,3 \pm 4,5	33,8 \pm 6,6	30,5 \pm 6,2	$p=0,90$
BDI-IA skor pri prijemu	37,2 \pm 10,3	36,5 \pm 10,3 ^{a,b}	42,2 \pm 9,8 ^a	34,8 \pm 9,9 ^b	$p=0,018$
Dijagnoza VDP (Blaga ili umerena/Teška/Teška sa psihozom)	14/67/21	7/25/9	2/17/5	5/25/7	$p=0,66$
CYP2C19 genotip		*1/*1 n=41	*2/*2 n=2	*17/*17 n=6	
			*2/*1 n=16	*17/*1 n=31	
			*2/*17 n=6		

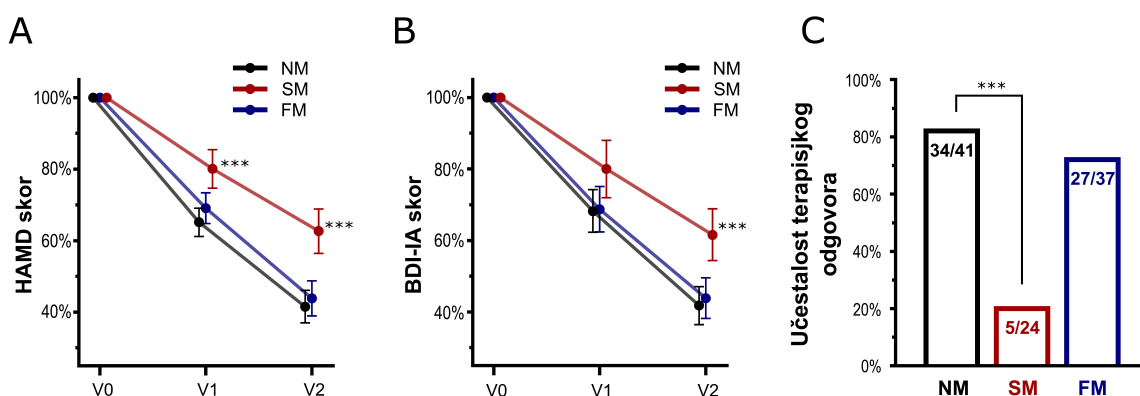
Tabela 5: Spisak farmakoloških tretmana kod pacijenata kategorisanih u različite CYP2C19 metabolizerske grupe. *Ukupna doza prikazana je u formi geometrijske srednje vrednosti i 95% intervala pouzdanosti.*

		Ukupno n=102	NM n=41	SM n=24	FM n=37
Ukupna doza propisanih antidepresiva (Ekvivalentni fluoksetina - mg)		28.5 [25.6-31.7]	29.0 [24.4-34.6]	29.3 [23.1-37.3]	27.3 [22.7-32.8]
Primarni antidepresiv	Escitalopram	20	8	4	8
	Trazodon	14	5	3	6
	Mirtazapin	12	6	5	1
	Sertralin	12	4	4	4
	Venlafaksin	10	5	4	1
	Klomipramin	7	3	2	2
	Tianeptin	6	2	0	4
	Mianserin	4	1	0	3
	Fluoksetin	4	3	0	1
	Citalopram	4	3	1	0
	Duloksetin	3	0	0	3
	Paroksetin	3	1	0	2
	Maprotilin	2	0	1	1
	Bupropion	1	0	0	1
Sekundarni antidepresiv	<Nijedan>	55	19	13	23
	Duloksetin	1	0	0	1
	Escitalopram	3	2	0	1
	Mianserin	11	5	5	1
	Mirtazapin	24	10	4	10
	Trazodon	6	3	2	1
	Venlafaksin	2	2	0	0
Psihijatrijska komedikacija	<Nijedan>	1	1	0	0
	Anksiolitici	43	20	11	12
	Hipnotici	11	3	5	3
	Stabilizatori raspoloženja	84	32	20	32
	Antipsihotici	42	12	14	16
Nepsihijatrijska komedikacija		44	15	14	15

3.6. Klinička studija - Uticaj CYP2C19 genotipa na efikasnost terapije antidepresiva

Procentualna promena *HAMD* skora u odnosu na vizitu V0 kao glavni parametar poboljšanja simptoma depresije kod pacijenata pokazao je da, iako su simptomi depresije poboljšani značajno kod svih pacijenata tokom hospitalizacije, pacijenti u CYP2C19 SM kategoriji imaju 43% (CI95%: [19%; 67%], $F_{2,98}=9,7$; $p<0,0001$) manje izraženo poboljšanje u V1 i 36% (CI95%: [20%; 52%], $F_{2,97}=15,8$; $p<0,0001$) manje izraženo poboljšanje u V2. Slično je zapaženo na rezultatima *BDI-IA* skale po pitanju subjektivnog utiska o poboljšanju simptoma: procentualna promena *BDI-IA* skora u odnosu na V0 pokazala je 34% (CI95%: [15%, 53%], $F_{2,94}=10,2$; $p<0,0001$) manje izraženo poboljšanje simptoma u V2 kod SM individua dok nije bilo značajnih promena u V1.

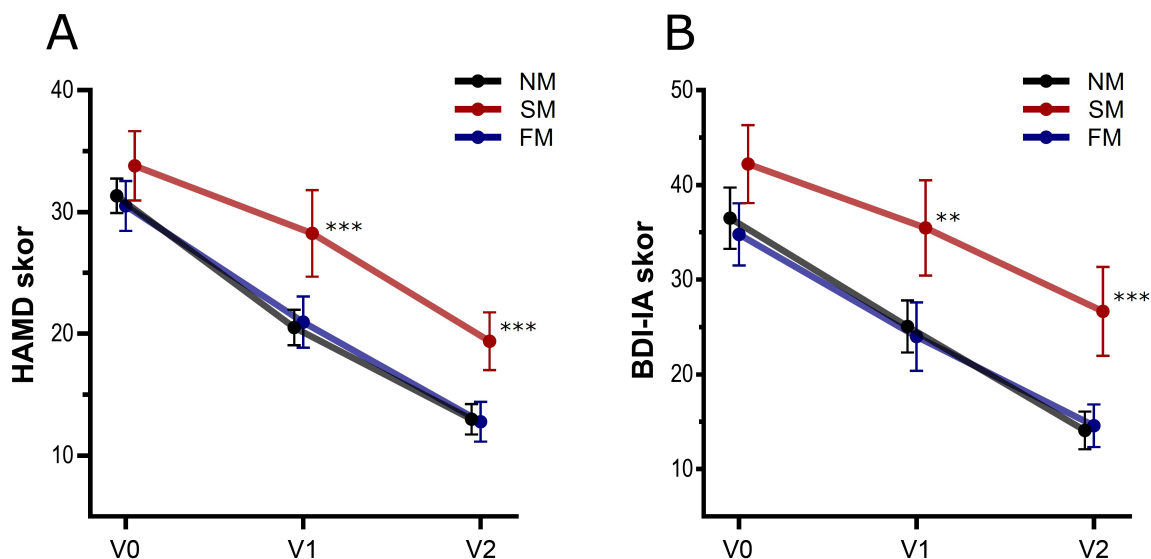
Po pitanju učestalosti odgovora na terapiju definisanog kao smanjenje od 50% ili više u *HAMD* skoru, SM populacija imala je 75% ($\beta = -2,34$; $p=0,0026$) manju učestalost terapijskog odgovora u odnosu na NM populaciju ($p<0,0001$). Promene u *HAMD* i *BDI-IA* skorovima i učestalosti terapijskog odgovora prikazane su na grafiku 6:



Grafik 6: Procentualna promena u *HAMD* i *BDI-IA* skorova u odnosu na V0 i učestalost terapijskog odgovora u različitim CYP2C19 metabolizerskim grupama. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; Raspon greške na grafiku predstavljao je 95% interval pouzdanosti

Alternativno tumačenje glavnih rezultata studije po pitanju efikasnosti prikazani su u grafiku 7 i predstavljaju sirove vrednosti *HAMD* i *BDI-IA* skorova koje nisu kontrolisane ni za jedan faktor. Ukratko, nije bilo razlika u *HAMD* skoru u V0 ($p=0,09$) između grupa, međutim CYP2C19 SM pacijenti imali su 38% (CI95%: [19%, 56%], $F_{2,97}=13,2$; $p<0,0001$) veći *HAMD* skor u V1 i 49% (CI95%: [26%, 72%], $F_{2,97}=13,6$; $p<0,0001$) veći *HAMD* skor u V2 u odnosu na NM pacijente (Grafik 7 - Panel A). U vremenskoj tački V0, SM individue imale su veći *BDI-IA*

skor od FM ($p=0,015$), ali ne i od NM pacijenata. U viziti V1, *BDI-IA* je bio 41% (CI95% [16%, 67%], $F_{2,97}=9,9$; $p=0,001$) viši kod SM pacijenata i 89% (CI95% [55%, 124%], $F_{2,97}=22,1$, $p<0,0001$) veći skor u odnosu na NM pacijente (Grafik 7 - Panel B).



Grafik 7: Alternativno tumačenje primarnih rezultata studije po pitanju uticaja CYP2C19 fenotipa na efikasnost terapije antidepresiva. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; Raspon greške na grafiku predstavlja je 95% interval pouzdanosti.

Po pitanju sekundarnih mera efikasnosti terapije antidepresiva; *CGI-S* skor pokazao je kontinuirano smanjenje intenziteta simptoma depresije, međutim razlika između fenotipskih grupa nije postojala. Sa druge strane, *CGI-I* skor je bio značajno veći kod SM pacijenata u odnosu na NM pacijente i u V1 ($p=0,0025$) i u V2 ($p=0,0002$), što je indikator lošijeg odgovora na terapiju kod pacijenata u SM kategoriji. Takođe, zapaženo je značajno smanjenje *MMSE* skora kod SM individua u V1 ($p=0,002$) i V2 ($p=0,004$) međutim magnituda ovih promena bila je mala što je bio pokazatelj da ovo merenje nema klinički značaj. Rezultati alternativnih mera efikasnosti terapije prikazani su u Tabeli 6.

3.7. Klinička studija - Uticaj CYP2C19 genotipa na podnošljivost terapije antidepresiva

Uticaj neželjenih efekata na terapiju procenjen je u vremenskoj tački V2 pomoću *TSES* skale kao primarnom merom procene. Uzevši u obzir prosečnu vrednost skora intenziteta za sve neželjene efekte merene *TSES* skalom, zapažen je statistički značajno veći intenzitet neželjenih efekata kod pacijenata u CYP2C19 SM kategoriji u odnosu na NM pacijente (NM medijana: 2,5 (Interkvartilni raspon: 2,0 - 3,2) i SM medijana: 3,2 (Interkvartilni raspon: 2,8 -

3,7); U=322,5; n=65; p=0,021; q=0,042). *Post-hoc* analiza pokazala je da se lošija tolerabilnost ogedala u većem intenzitetu neželjenih efekata vezanih za CNS (NM medijana: 1,87 (Interkvartilni raspon: 1,60 - 2,40) i SM medijana: 2,67 (Interkvartilni raspon: 2,33 - 3,30), U=233,0; n=65; p=0,0004, q=0,002) i GIT (NM medijana: 1,80 (Interkvartilni raspon: 1,30 - 2,10) i SM medijana: 2,20 (Interkvartilni raspon: 1,80 - 2,80); U=306,5; n=65; p=0,011; q=0,045), dok seksualna funkcija nije bila značajno (n=65, p=0,36; q=1,00) promenjena. Sumarni rezultati TSES skale prikazani su na Grafiku 8.

Tabela 6: Razlike u vrednostima različitih CGI skala i MMSE skale između CYP2C19 fenotipskih grupa u različitim vizitama tokom kliničke studije.

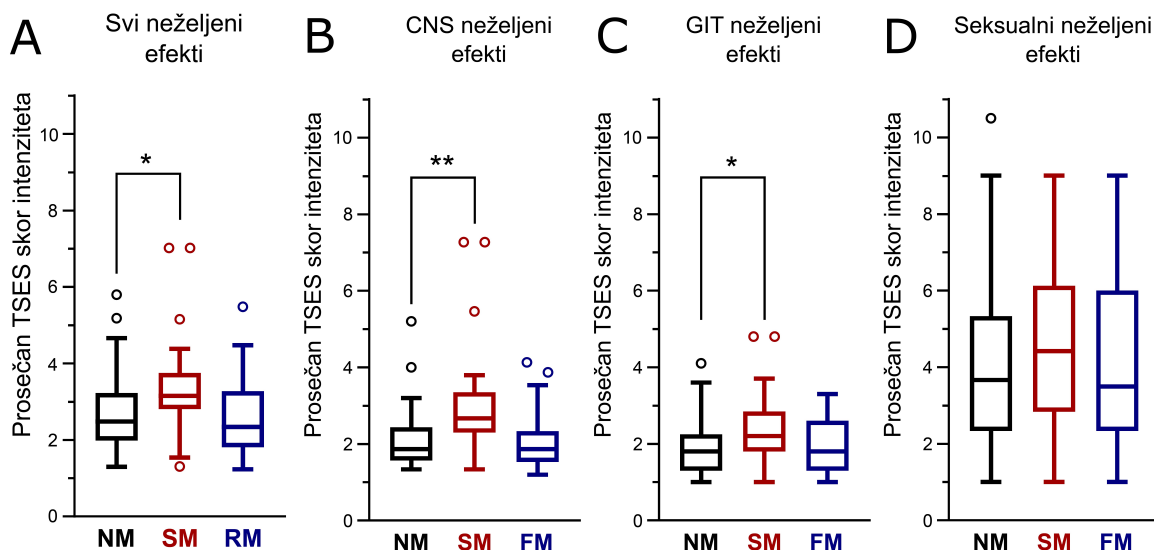
Klinička skala		NM n=41	SM n=24	FM n=37
MMSE	V0	30.0 (28-30)	28.5 (27-30) <i>q=0.031</i>	30.0 (28-30) <i>q=0.17</i>
	V1	30.0 (29-30)	29.0 (27-30) <i>q=0.0022</i>	29.5 (28-30) <i>q=0.42</i>
	V2	30.0 (28-30)	30.0 (29-30) <i>q=0.0044</i>	30.0 (30-30) <i>q=0.70</i>
CGI-S	V0	6.0 (5-6)	5.5 (5-6) <i>q=1.00</i>	5.0 (5-6) <i>q=0.47</i>
	V1	5.0 (4-5)	4.5 (4-5) <i>q=0.88</i>	4.0 (4-5) <i>q=0.46</i>
	V2	4.0 (3-4)	4.0 (3-4.7) <i>q=1.00</i>	3.0 (3-4) <i>q=0.38</i>
CGI-I	V0	7 (6-7)	7 (6-7) <i>q=0.681</i>	7 (6-7) <i>q=1.00</i>
	V1	2 (2-2)	2.5 (2-3) <i>q=0.0025</i>	2 (2-2) <i>q=0.72</i>
	V2	2 (1-2)	2 (2-3) <i>q=0.0002</i>	2 (1-2) <i>q=0.84</i>
CGI-E	V1	3 (3-3)	2 (1.5-3) <i>q=0.0028</i>	3 (2.5-3) <i>q=0.89</i>
	V2	3 (3-4)	3 (2-3) <i>q=0.0022</i>	3 (3-4) <i>q=1.00</i>

Detaljna analiza pojedinačnih neželjenih efekata praćenih TSES skalom pokazala je značajno veći skor intenziteta za nervoznost i veću apsolutnu učestalost agitacije kod SM individua u poređenju sa NM po pitanju CNS neželjenih efekata. Takođe, po pitanju GIT neželjenih efekata zapažena je veća apsolutna frekvencija i veći skor intenziteta za dispepsiju kod CYP2C19 SM pacijenata u poređenju sa NM pacijenata (Tabela 7). Ostali neželjeni efekti kod SM nisu

pokazali značajnu razliku kod SM individua, takođe nije bilo značajne razlike između RM i NM pacijenata po pitanju bilo kod neželjenog efekta i bilo koje metrike.

Tabela 7: Analiza učestalosti i skora intenziteta za svaki pojedinačni neželjeni efekat kod pacijenata u različitim CYP2C19 metabolizerskim grupama. *Rezultati skora intenziteta prikazani su kao medijana i interkvartilni opseg.* ^a - podaci su značajni pre FDR p-vrednosti ali ne i posle korekcije.

Neželjeni efekat	Apsolutna učestalost			Skor intenziteta		
	NM n=41	SM n=24	FM n=37	NM n=41	SM n=24	FM n=37
Nervoza	41	24	37	6 (4-9)	12 (9-12) <i>q=0,0019</i>	6 (6-9)
Agitacija	3	7 <i>q=0,014</i>	0	1 (1-1)	1 (1-4) ^a	1 (1-1)
Tremor	2	3	2	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Mioklonus	0	1	0	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Zamor	25	20	22	4 (1-4)	4 (4-8,2) ^a	4 (1-4)
Vrtoglavica	5	5	2	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Posturalna hipotenzija	4	6	0	1 (1-1)	1 (1-3,2)	1 (1-1)
Somnolencija	7	1	1	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Pojačano spavanje	2	1	1	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Smanjeno spavanje	31	21	13	4 (1-7,5)	9 (6-12) ^a	6 (1-9)
Pojačano znojenje	3	1	4	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Crvenilo lica	2	2	1	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Otok	1	1	0	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Glavobolja	8	8	6	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Mutan vid	1	1	1	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Bol u abdomenu	1	3	0	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Dispepsija	18	18 <i>q=0,0067</i>	20	1 (1-4)	5 (1,7-6) <i>q=0,031</i>	4 (1-6)
Mučnina	5	4	7	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Dijareja	0	0	0	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Opstipacija	6	1	2	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Smanjen apetit	31	20	30	4 (1-6)	9 (4-9) ^a	6 (4-9)
Pojačan apetit	4	1	2	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Suvoća usta	0	2	1	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Povećana telesna masa	1	1	0	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Smanjena telesna masa	3	0	0	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Anorgazmija	2	0	1	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Povećan libido	0	1	0	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Smanjen libido	41	21	35	9 (9-16)	15 (6-20)	9 (7,5-16)
Prerana ejakulacija ^b	0/25	0/14	0/19	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Odložena ejakulacija ^b	0/25	0/14	0/19	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
Eretilna disfunkcija ^b	8/25	6/14	4/19	1 (1-6)	1 (1-11)	1 (1-1)



Grafik 8: Uticaj CYP2C19 fenotipskih grupa na sumarne mere intenziteta neželjenih efekata merenih TSES skalom u viziti V2. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; Kvadrati predstavljaju interkvartilni raspon, rasponi greške predstavljaju raspon od minimalne i maksimalne vrednosti dok pojedinačne tačke predstavljaju ekstremne vrednosti.

Sekundarna mera podnošljivosti terapije antidepresivima bili su rezultati CGI-E skale koji su u obe analizirane vremenske tačke u kojima su procenjivani pokazali statistički značajno manji CGI-E skor (V1: $q = 0,0028$; V2: $q = 0,0022$) kod osoba u SM u odnosu na NM CYP2C19 kategoriju (Tabela 6). Niži CGI-E skor povezan je sa nepovoljnim odnosom kliničke efikasnosti leka i podnošljivosti neželjenih efekata terapije.

3.8. Klinička studija - Analiza podgrupa i analiza osetljivosti

Značajno veća magnituda razlika između metabolizerskih grupa u parametrima efikasnosti terapije zapažena je kod pacijenata sa dijagnoziranom rekurentnom depresijom nego kod osoba sa dijagnoziranom prvom epizodom VDP-a. Drugim rečima, SM pacijenti sa obe forme depresije su pokazali značajno manje izraženo poboljšanje simptoma depresije u odnosu na NM pacijente, ali SM pacijenti sa rekurentnom depresijom su imali izraženije lošije poboljšanje simptoma nego SM pacijenti sa prvom epizodom bolesti. Takođe, kada je populacija podeljena na podgrupe na osnovu dijagnoziranog forme depresije, nijedna od podgrupa nije pokazala značajne razlike između CYP2C19 metabolizerskih grupa po pitanju zbirnih intenziteta neželjenih efekata merenih TSES skalom. Rezultati analize podgrupa prikazani su u Tabeli 8.

Tabela 8: Analiza podgrupa: Poređenje rezultata glavnih analiza između pacijenata sa rekurentnom depresijom i pacijenata sa prvom epizodom depresije.

Poređenje	Prva epizoda depresije (n=48)	Rekurentna depresija (n=54)
% promena u HAMD skoru između V1 i V0 - Razlika srednjih vrednosti [95% interval pouzdanosti]		
SM i NM	-26,9% [-63,5%; 9,8%], <i>p=0,22</i>	-51,1% [-83,9%; -18,4%], <i>p=0,0010</i>
FM i NM	-26,9% [-63,5%; 9,8%], <i>p=0,22</i>	-51,1% [-83,9%; -18,4%], <i>p=0,0010</i>
% promena u HAMD skoru između V2 i V0 - Razlika srednjih vrednosti [95% interval pouzdanosti]		
SM i NM	-27,7% [-55,3%; 0,01%], <i>p=0,050</i>	-40,3% [-61,9%; -18,6%], <i>p<0,0001</i>
FM i NM	3,5% [-15,8%; 22,9%], <i>p=1,00</i>	5,4% [-16,0%; 26,8%], <i>p=1,00</i>
% promena u BDI-IA skoru između V1 i V0 - Razlika srednjih vrednosti [95% interval pouzdanosti]		
SM i NM	-26,9% [-76,3%; 22,5%], <i>p=0,55</i>	-43,7% [-107%; -19,7%], <i>p=0,28</i>
FM i NM	-15,0% [-49,6%; 19,6%], <i>p=0,86</i>	10,5% [-51,9%; 72,9%], <i>p=1,00</i>
% promena u BDI-IA skoru između V2 i V0 - Razlika srednjih vrednosti [95% interval pouzdanosti]		
SM i NM	-35,8% [-62,4%; -9,1%], <i>p=0,0052</i>	-31,9% [-62,5%; -1,5%], <i>p=0,036</i>
FM i NM	2,1% [-16,5%; 20,8%], <i>p=1,00</i>	0,2% [-29,9%; 30,2%], <i>p=1,00</i>
Učestalost odgovora na terapiju - Relativna razlika u učestalosti odgovora		
SM i NM	-48,1%, <i>p=0,058</i>	-85,9%, <i>p=0,0003</i>
FM i NM	-12,6%, <i>p=0,28</i>	-11,6%, <i>p=0,37</i>
Prosečan skor intenzivnosti svih neželjenih efekata u V2 - Medijana (Interkvartilni raspon)		
SM i NM	3,1 [2,8; 3,5], 2,5 [2,1; 3,2], <i>q=0,53</i>	3,3 [2,5; 4,0], 2,5 [1,8; 3,9], <i>q=0,22</i>
FM i NM	2,3 [1,8; 3,2], 2,5 [2,1; 3,2], <i>q=0,53</i>	2,5 [2,0; 3,3], 2,5 [1,8; 3,9], <i>q=1,00</i>
Prosečan skor intenzivnosti CNS neželjenih efekata u V2 - Medijana (Interkvartilni raspon)		
SM i NM	2,5 [1,9; 3,4], 1,9 [1,5; 2,5], <i>q=0,37</i>	2,7 [2,4; 3,4], 2,1 [1,6; 2,5], <i>q=0,040</i>
FM i NM	1,8 [1,5; 2,2], 1,9 [1,5; 2,5], <i>q=1,00</i>	1,9 [1,5; 2,8], 2,1 [1,6; 2,5], <i>q=1,00</i>
Prosečan skor intenzivnosti GIT neželjenih efekata u V2 - Medijana (Interkvartilni raspon)		
SM i NM	2,3 [1,3; 2,6], 1,8 [1,3; 2,4], <i>q=1,00</i>	4,7 [3,2; 7,6], 3,9 [2,2; 6,5], <i>q=0,093</i>
FM i NM	1,7 [1,5; 2,5], 1,8 [1,3; 2,4], <i>q=0,80</i>	3,7 [2,0; 6,2], 3,9 [2,2; 6,5], <i>q=1,00</i>
Prosečan skor intenzivnosti seksualnih neželjenih efekata u V2 - Medijana (Interkvartilni raspon)		
SM i NM	3,7 [1,0; 6,0], 3,7 [2,7; 4,7], <i>q=1,00</i>	4,7 [3,0; 7,6], 3,9 [2,2; 6,5], <i>q=1,00</i>
FM i NM	3,5 [2,3; 4,6], 3,7 [2,7; 4,7], <i>q=1,00</i>	3,7 [2,0; 6,2], 3,9 [2,2; 6,5], <i>q=1,00</i>

Analiza osetljivosti pokazala je da odluka o uključivanju pacijenata koji nisu tretirani lekovima koji se smatraju tradicionalnim supstratima CYP2C19 enzime ne utiče na ishod primarne analize efikasnosti terapije: i nakon redukcije kohorte na 59 pacijenata tretiranih striktnim CYP2C19 supstratima dobija se zaključak o manjem poboljšanju simptoma depresije kod pacijenata u SM kategoriji u odnosu na NM kategoriju. Magnituda i statistička značajnost ovih

efekata je takođe bez značajnih promena. Sa druge strane, uporedivo sa analizom podgrupa, redukovana kohorta više ne pokazuje statističku značajnost u parametrima koji mere zbirni intenzitet neželjenih efekata meren *TSES* skalom. Rezultati analize osetljivosti prikazani su u Tabeli 9.

Tabela 9: Analiza osetljivosti između originalne analize i analize samo pacijenata tretiranih lekovima koju su tradicionalno smatrani CYP2C19 supstratima.

Poređenje	Originalna analiza (n=102)	CYP2C19 supstrat lekovi (n=59)
% promena u HAMD skoru između V1 i V0 - Razlika srednjih vrednosti [95% interval pouzdanosti]		
SM i NM	-42,8% [-66,6%; -19,1%], $p<0,0001$	-40,3% [-72,8%; -7,8%], $p=0,010$
FM i NM	-11,3% [-31,8%; 9,3%], $p=0,55$	13,3% [-18,5%; 45,0%], $p=1,00$
% promena u HAMD skoru između V2 i V0 - Razlika srednjih vrednosti [95% interval pouzdanosti]		
SM i NM	-36,1% [-52,3%; -19,9%], $p<0,0001$	-30,9% [-54,0%; -7,8%], $p=0,0052$
FM i NM	-4,0% [-18,1%; 10,2%], $p=1,00$	3,4% [-19,1%; 26,0%], $p=1,00$
% promena u BDI-IA skoru između V1 i V0 - Razlika srednjih vrednosti [95% interval pouzdanosti]		
SM i NM	-37,0% [-75,6%; 1,6%], $p=0,065$	-46,1% [-96,4%; 4,2%], $p=0,083$
FM i NM	1,5% [-31,9%; 34,9%], $p=1,00$	-4,9% [-54,0%; 44,2%], $p=1,00$
% promena u BDI-IA skoru između V2 i V0 - Razlika srednjih vrednosti [95% interval pouzdanosti]		
SM i NM	-34,0% [-53,1%; -15,1%], $p<0,0001$	-36,0% [-62,1%; -9,7%], $p=0,0039$
FM i NM	3,6% [-12,9%; 20,1%], $p=1,00$	1,7% [-23,9%; 27,3%], $p=1,00$
Učestalost odgovora na terapiju - Relativna razlika u učestalosti odgovora		
SM i NM	-74,9%; $n=102$, $p<0,0001$	-65,7%; $n=59$, $p=0,0026$
FM i NM	-12,0%; $n=102$, $p=0,24$	-16,8%; $n=59$, $p=0,32$
Prosečan skor intenzivnosti svih neželjenih efekata u V2 - Medijana (Interkvartilni raspon)		
SM i NM	3.2 [2.8; 3.7], 2.5 [2.0; 3.2], $q=0.042$	2.9 [2.1; 3.3], 2.5 [2.0; 3.2], $q=0.84$
FM i NM	2.3 [1.8; 3.3], 2.5 [2.0; 3.2], $q=0.66$	2.1 [1.8; 3.2], 2.5 [2.0; 3.2], $q=0.42$
Prosečan skor intenzivnosti CNS neželjenih efekata u V2 - Medijana (Interkvartilni raspon)		
SM i NM	2.6 [2.3; 3.3], 1.9 [1.7; 2.4], $q=0.002$	2.6 [2.3; 3.2], 2.1 [1.6; 2.5], $q=0.10$
FM i NM	1.9 [1.5; 2.3], 1.9 [1.7; 2.4], $q=1.0$	1.7 [1.6; 2.1], 2.1 [1.6; 2.5], $q=1.0$
Prosečan skor intenzivnosti GIT neželjenih efekata u V2 - Medijana (Interkvartilni raspon)		
SM i NM	2.2 [1.8; 2.8], 1.8 [1.3; 2.2], $q=0.045$	2.1 [1.6; 2.6], 1.8 [1.3; 2.4], $q=0.53$
FM i NM	1.8 [1.3; 2.6], 1.8 [1.3; 2.2], $q=1.0$	1.5 [1.3; 2.5], 1.8 [1.3; 2.4], $q=0.86$
Prosečan skor intenzivnosti seksualnih neželjenih efekata u V2 - Medijana (Interkvartilni raspon)		
SM i NM	4.4 [2.8; 6.1], 3.7 [2.3; 5.3], $q=1.0$	3.5 [1.8; 5.0], 3.7 [2.3; 5.7], $q=1.0$
FM i NM	3.5 [2.3; 6.0], 3.7 [2.3; 5.3], $q=0.63$	3.5 [2.3; 5.3], 3.7 [2.3; 5.7], $q=1.0$

4. Diskusija:

4.1. Pregled rezultata istraživanja i značenje rezultata

Sistematski pregled i meta-analiza uticaja PM i IM statusa za CYP2C19/CYP2D6 izoenzime na izloženost antidepresivima i antipsihoticima uspeli su da proizvedu preciznu kvantifikaciju ovih efekata za mnoge lekove. Ovi rezultati predstavljaju osnovu za formiranje smernica za personalizovano doziranje na osnovu CYP2C19/CYP2D6 genotipa u psihijatriji, što bi hipotetički dovelo do poboljšanih kliničkih ishoda farmakološke terapije depresije i šizofrenije.

Pored toga što je veliki broj studija pokazao uticaj PM i IM statusa za CYP2C19/CYP2D6 izoenzime na povećanu koncentraciju psihijatrijskih lekova u krvi, gotovo nijedna od tih studija nije imala dovoljno veliku statističku moć da kvantifikuje ovaj efekat sa dovoljnom preciznošću kao i da proceni prospektivni klinički značaj ovog uticaja. Serija meta-analiza izvedena u okviru ovog istraživanja, koja je uključila 8379 osoba koje su genotipizirane za CYP2C19 ili CYP2D6, tretiranih sa 16 različitih lekova, omogućila je:

- Potvrdu da CYP2C19 i CYP2D6 PM i IM status značajno utiče na veću izloženost značajnom broju psihijatrijskih lekova;
- Razgraničenje između marginalnih i klinički relevantnih efekata PM i IM statusa na izloženost leku;
- Preciznu procenu magnituda povećanja izloženosti za efekte koji su bili klinički relevantni.

Merenje promena u izloženosti sa visokom preciznošću je jako važan korak u kliničkoj implementaciji personalizovanog doziranja baziranog na CYP2C19/CYP2D6 genotipu u psihijatriji. Naši rezultati ukazuju na to da postoji potreba za različitim tretmanom različitih CYP2D6 metabolizerskih grupa kada je reč o tretmanu aripiprazolom, haloperidolom ili risperidonom, dok je razdvajanje po CYP2C19 genotipu potrebno pri tretmanu escitalopramom ili sertralnom.

Sa druge strane klinička studija pokazala je da pacijenti koji pate od depresije koji su istovremeno u CYP2C19 SM kategoriji imaju manje povoljan ishod farmakoterapije depresije u bolničkim uslovima u odnosu na pacijente u NM kategoriji, dok su pacijenti u FM kategoriji imali isti tok terapije kao i NM pacijenti. Lošija efikasnost terapije antidepresiva kod CYP2C19 SM pacijenata izmerena je robusno i potvrđena je pomoću nekoliko nezavisnih kliničkih skala:

HAMD skale kao objektivne mere poboljšanja simptoma, *BDI-IA* skale kao subjektivne mere poboljšanja simptoma depresije i *CGI-I* skale kao globalne mere poboljšanja stanja pacijenta. S obzirom da nije postojala značajna razlika u dozama između različitih CYP2C19 metabolizerskih grupa, sporiji metabolizam lekova u jetri kod SM pacijenata je verovatno doveo kod ovih osoba do povećanih koncentracija lekova u krvi, što objašnjava veću frekvenciju i intenzitet neželjenih efekata kod CYP2C19 SM pacijenata. Lošija tolerabilnost takođe može biti objašnjenje za lošiju efikasnost terapije antidepresivima, ili preko smanjenje komplijanse usled neželjenih efekata ili usled visokog intenziteta neželjenih efekata koji nadvladava klinički povoljne efekte leka. Ipak, zbog nedostatka farmakokinetičkih podataka, nije moguće utvrditi tačan uzrok ovih zapažanja.

Analiza osetljivosti rezultata kliničke studije pokazala je da efekat smanjene efikasnosti antidepresiva kod CYP2C19 SM pacijenata opstaje i nakon isključivanja svih pacijenata koji nisu tretirani lekom koji se smatra CYP2C19 supstratom što ukazuje na robusnost rezultata. Sa druge strane, efekat većeg intenziteta neželjenih efekata nije ostao statistički značajan nakon redukcije kohorte, a isti efekat je zapažen i nakon podele kohorte na pacijente sa rekurentnom depresijom pacijente sa prvo epizodom depresije. Glavna pretpostavka je da ovaj fenomen nije posledica ni različite tolerabilnosti kod SM pacijenata tretiranih različitim lekovima ni različite tolerabilnosti kod SM pacijenata sa različitom formom bolesti, već da je gubitak statističke značajnosti posledica toga što redukcija broja pacijenata dovodi to premale statističke moći uzorka da detektuje suptilne efekte kao što je efekat lošije tolerabilnosti kod CYP2C19 SM pacijenata.

4.2. Rezultati istraživanja u kontekstu drugih rezultata iz literature

U oblasti farmakogenetike postoji konsenzus o značaju *CYP2C19* i *CYP2D6* polimorfizma za interindividualnoj varijaciji u metabolizmu lekova i kliničkom odgovoru na farmakoterapiju (*Zeier i sar. 2018.; Stingl i sar. 2013.*), i *CYP2C19* i *CYP2D6* su već sada deo svih komercijalno dostupnih farmakogenetskih testova (*Bousman i sar. 2016.*). Farmakogenetske preporuke na uputstvima za lek su alat kojim se znanje o specifičnom genotipu može prevesti u kliničku praksu na kvantitativan način. Ipak, dozne preporuke uglavnom nisu uniformne između različitih izvora (*Shekhani i sar. 2020.*) i preporuke FDA u uputstvima za lek kod mnogih psihijatrijskih lekova se ne poklapaju na mnogim zapažanjima naše studije. Dalje, za razliku od PM kategorije, pripadnost IM kategoriji se retko smatra relevantnom kliničkom informacijom u farmakogenetici što nije u skladu sa našim rezultatima koji ukazuju na

značajan uticaj IM fenotipa na izloženost leku. Potencijalni uticaj ovog propusta dodatno naglašava činjenica da je u istočnoazijskim populacijama preko polovine stanovnika ima IM status za CYP2C19 ili CYP2D6 izoenzim (*Zhou i sar. 2017.*).

Po pitanju uticaja CYP2C19 genotipa na kliničke ishode terapije velikog depresivnog poremećaja antidepresivima, većina do sada objavljenih studija nije dala jasan odgovor ili su rezultati kontradiktorni. Na primer, neke studije pokazale su da CYP2C19 fenotip ne utiče značajno na efikasnost antidepresiva (*Mrazek i sar. 2011.; Hodgson i sar. 2014; Ng i sar. 2013.; Steimer i sar. 2005.; Taranu i sar. 2017.; Tsai i sar. 2010.*); određen broj studija pokazao je povezanost genetski predodređene niske aktivnosti CYP2C19 enzima sa boljom efikasnošću antidepresiva (*Calabro i sar. 2022; Campos i sar. 2022.; Fabri i sar. 2018.*); dok su određene studije pokazale smanjenu efikasnost antidepresiva kod CYP2C19 IM i PM individua (*Strumila i sar. 2021, Sagahon-Azua i sar. 2021.*). Najrobusniji rezultati objavljeni su u studiji *Fabri i sar. 2018.* u kojoj su prikazani rezultati meta-analize rezultata četiri kliničke studije: *PGRN-AMPS, GENDEP, STAR*D* i *GenPod*. Ova meta-analiza pokazala je povećanu učestalost remisije kod CYP2C19 PM pacijenata sa depresijom što je suprotno našim rezultatima. Moguće objašnjenje za ovo neslaganje može biti različit dizajn studije, upotreba različitih doza antidepresiva, izbor da se pacijenti sa psihozom uključe ili ne; upotreba hospitalizovanih naspram pacijenata koji nisu hospitalizovani; težina simptoma depresije na početku studije i tako dalje. Sa druge strane, slično našim rezultatima, studija *Fabri i sar. 2018.* prijavila je lošiju podnošljivost farmakološke terapije depresije kod osoba koje su u PM i SM kategorijama za CYP2C19.

Najsličnija klinička studija onoj koja je sprovedena u sklopu ovog istraživanja bila je klinička studija *Strumila i sar. 2021.* sa sličnom veličinom uzorka, upotrebom kohorte tretirane različitim antidepresivima i sličnom težinom simptoma depresije na početku studije. Ova studija pokazala je slabiju efikasnost antidepresiva kod CYP2C19 IM pacijenata izmerenu BDI-II skalom, dok merenje MADRS skalom (*eng. Montgomery-Asberg depression rating scale, Montgomery i Asberg 1979.*) nije pokazalo značajne razlike između fenotipskih grupa, što je u skladu sa našim rezultatima međutim ima manji nivo robusnosti od naših rezultata. Na osnovu biohemijskih analiza, autori rada *Strumila i sar. 2021* zaključili su da pacijenti sa genetski predviđenim skorim metabolizmom CYP2C19 enzima verovatno drugačije metabolišu hormone i signalne supstance u telu poput endokanabinoida i polnih hormona koji su endogeni supstrati CYP2C19 enzima. Na ovaj način, procesi koji zavise od ovih supstanci poput inflamacije i odgovora na stres bivaju poremećeni kod CYP2C19 PM i IM osoba što može uticati na pojačano ispoljavanje simptoma depresije. Iako istraživanje prezentovano u

ovoj disertaciji nema dokaze da potkrepi ove navede, ipak postoji mogućnost da se sličan proces dešava i kod našeg uzorka i da on doprinosi slabijem odgovoru na terapiju.

4.3. Šira primenljivost rezultata istraživanja

Kako bi se dao konačan odgovor na pitanje da li CYP2C19 i CYP2D6 genotipizacija pre početka terapije može biti korisna informacija kliničarima u težnji da se farmakološki tretman psihijatrijskih pacijenata unapredi, potrebno je preduzeti sledeće korake, redom:

1. Pokazati uticaj koncentracije datog leka u krvi na efikasnost i podnošljivost datog leka;
2. Kvantifikovati uticaj genotipa datog enzima na serumsku koncentraciju.

Prvi uslov je demonstriran serijom farmakokinetičkih, kliničkih i PET (pozitron emisiona tomografija) studija (*Hiemke i sar. 2017.; McCutcheon i sar. 2018.; Veselinović i sar. 2019.*) kao i pomoću dve meta analize objavljene nedavno (*Furukawa o sar. 2019.; Leucht i sar. 2020.*). Podaci prezentovani u ovoj disertaciji daju odgovor na drugi kriterijum.

Terapijsko praćenje koncentracije leka u krvi može takođe biti korišćeno kao alat za personalizovano doziranje leka jer se na ovaj način direktno meri koncentracija leka u krvi što daje informaciju o svim faktorima koji mogu uticati na nju, uključujući i polimorfizam *CYP2C19/CYP2D6* gena. Ipak, terapijsko praćenje koncentracije lekova u krvi je izvodljivo tek nakon što se postigne ravnotežna koncentracija leka u krvi što se dešava tek nakon nekoliko nedelja, za neke lekove čak i nakon mesec dana i više. Ovo znači da terapijsko praćenje ne omogućava korekciju efikasnosti i podnošljivosti lekova u prvim nedeljama primene koje zapravo predstavljaju kritičan period za brzu kontrolu simptoma bolesti, za razvijanje poverenja u terapiju kod pacijenata i dobru adherenciju. U postavci u kojoj tradicionalne metode poput terapijskog praćenja zahtevaju mnogo vremena i mnogo pokušaja i grešaka, genotipizacija *CYP2C19* ili *CYP2D6* gena mogla bi biti izvršena pre samog početka terapije što predstavlja veliku prednost u odnosu na ostale metode koje bi se mogle koristiti za personalizovano doziranje. U idealnoj postavci, lekar bi od početka terapije znao genotip pacijenta i promene i izloženosti koje se očekuju što bi mu pomoglo u davanju personalizovane doze, i ova primarna procena bi mogla biti proverena kasnije kada ravnotežna koncentracija leka u krvi bude dostignuta. Ipak, dobro dizajnirana prospektivna klinička studija potrebna je da bi se ovi navodi validirali.

Rezultati kliničke studije sprovedene u sklopu ovog istraživanja pokazali su da CYP2C19 spori metabolizeri (IM i PM individue) predstavljaju ugroženu grupu pacijenata koja, pri

standardnoj kliničkoj praksi koja ne uzima *CYP2C19* genotip u obzir, ispoljava lošije ishode od ostatka populacije. Ovo ide u prilog hipotezi da je *CYP2C19* genotip relevantna informacija za kliničare pri farmakoterapiji depresije, s obzirom da se kod grupe sporih *CYP2C19* metabolizera verovatno može povećati učinkovitost antidepresiva boljim podešavanjem doze. Ipak, ova studija nema dovoljno visoku snagu dokaza da dâ jednoznačan zaključak ali može da doprinese zbiru dostupnih dokaza po pitanju ovog naučnog problema.

4.4. Ograničenja rezultata istraživanja

Najvažnije ograničenje rezultata dobijenih meta-analizom jeste potencijalno prisustvo faktora koji nisu kontrolisani (eng. confounding) koji potiču od same prirode kliničkih studija uključenih u analizu. Većina studija izvedena je u naturalističkim uslovima i faktori koji često utiču na koncentracije lekova u krvi često nisu kontrolisani. Dalje, velika količina relevantnih kliničkih podataka nije uključena u studiju zbog pogrešne klasifikacije pacijenata u metabolizerske kategorije što smanjuje snagu zaključaka meta-analiza. Slično je i sa načinom prikaza parametara izloženosti leku koji je bio adekvatan samo u jednoj trećini pretraženih studija. Takođe, kod mnogih gen-lek parova je meta-analiza uključivala ograničen broj studija ili je heterogenost bila izrazito visoka. Iako je generalni zaključak ovih merenja verovatno blizu istine, potrebno je popuniti rupe u znanju pomoću reprezentativnih kliničkih studija. Dalje, za samo dva leka je bilo moguće proceniti efekat malih studija dok za ostala poređenja postoji rizik da je ovaj efekat prisutan. Konačno, bilo bi korisno utvrditi da li se naši rezultati razliku kod različitih populacija iz različitih krajeva sveta, međutim u literaturi nije bilo dovoljno podataka za analizu podgrupa zadovoljavajućeg kvaliteta.

Glavni nedostatak rezultata dobijenih kliničkom studijom jeste nedostatak farmakokinetičkih podataka koji bi dublje testirali pretpostavke koje stoje iza hipoteze ovog istraživanja. Dalje, zbog raznolikog spektra antidepresiva koji su dati ovoj kohorti pacijenata, ne mogu se na smisleni način analizirati pojedinačni parovi lek-gen kako bi se uočile pojedinačne interakcije. Takođe, s obzirom da je u studiji zapažen očekivano nizak broj PM individua, ova grupa nije analizirana zasebno što bi potencijalno povećalo generalizabilnost naših podataka. Drugi faktor koji smanjuje generalizabilnost rezultata jeste činjenica da u našem ispitanom uzorku postoji blaga većina muških ispitanika za razliku od opšte populacije pacijenata sa depresijom gde blagu većinu predstavljaju osobe ženskog pola, i ova razlika se objašnjava značajnim učešćem vojnog kadra u ispitanom uzorku koji može imati određene specifičnosti u odnosu na opštu populaciju. Dalje, zaključci dobijeni na ovom uzorku poseduju rizik da ne budu istovetni

zaključcima koje bi ova studija imala na istočno-azijskim ispitanicima. Razlog je taj što je glavni *CYP2C19* alel koji dovodi do gubitka funkcije u kavkazoidnoj populaciji *CYP2C19*2*, dok u istočnoazijskim populacijama najčešći takav alel jeste *CYP2C19*3*; teoretski je moguća razlika u funkciji ova dva alela međutim do sada ne postoje dokazi za to. Na kraju, dva bitna *konfounding* faktora koja su mogla uticati na rezultate ove studije ali zbog dizajna studije nisu mogli biti praćeni jesu interakcije lek-lek i dužina uzimanja leka. S obzirom da su svi pacijenti uključeni u studiju bili na stabilnoj terapiji odabranim antidepresivom, dužina terapije pre početka studije je varirala između pacijenata dok bi bilo idealno da su svi pacijenti otpočeli terapiju u istom vremenskom intervalu u odnosu na početak studije, još optimalnije - na samom početku studije.

Literatura

- Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess.* 1996;67(3):588-97.
- Bousman CA, Hopwood M. Commercial pharmacogenetic-based decision-support tools in psychiatry. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(6):585-90.
- Braten LS, Haslemo T, Jukic MM, Ingelman-Sundberg M, Molden E, Kringen MK. Impact of CYP2C19 genotype on sertraline exposure in 1200 Scandinavian patients. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(3):570-6.
- Calabro M, Fabbri C, Kasper S, Zohar J, Souery D, Montgomery S, et al. Metabolizing status of CYP2C19 in response and side effects to medications for depression: Results from a naturalistic study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;56:100-11.
- Campos AI, Byrne EM, Mitchell BL, Wray NR, Lind PA, Licinio J, et al. Impact of CYP2C19 metaboliser status on SSRI response: a retrospective study of 9500 participants of the Australian Genetics of Depression Study. *Pharmacogenomics J.* 2022;22(2):130-5.
- Carter GC, Cantrell RA, Victoria Z, Haynes VS, Phillips G, Alatorre CI, et al. Comprehensive review of factors implicated in the heterogeneity of response in depression. *Depress Anxiety.* 2012;29(4):340-54.
- Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci.* 2020;13(1):116-24.
- de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(1):15-27.
- Diseases GBD, Injuries C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204-22.
- Dodd S, Berk M. Predictors of antidepressant response: A selective review. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2004;8(2):91-100.

- Fabbri C, Tansey KE, Perlis RH, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Effect of cytochrome CYP2C19 metabolizing activity on antidepressant response and side effects: Meta-analysis of data from genome-wide association studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(8):945-54.
- Fricke-Galindo I, Cespedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, Naranjo ME, Delgado A, de Andres F, et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics J*. 2016;16(2):113-23.
- Friedrich JO, Adhikari NK, Beyene J. The ratio of means method as an alternative to mean differences for analyzing continuous outcome variables in meta-analysis: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:32.
- Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(7):601-9.
- Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Leeder JS. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med*. 2017;19(1):69-76.
- Guy W, Programs NIOHPRBDoER, Programs NIOHMDoER. ECDEU assessment manual for psychopharmacology: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
- Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2015;180:179-84.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):e1.
- Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 6.1 (updated September 2020). Cochrane; 2020

- Higgins JP, White IR, Anzures-Cabrera J. Meta-analysis of skewed data: combining results reported on log-transformed or raw scales. *Stat Med.* 2008;27(29):6072-92.
- Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *J Psychopharmacol.* 2014;28(2):133-41.
- Ingelman-Sundberg M. Translation of pharmacogenomic drug labels into the clinic. *Current problems. Pharmacol Res.* 2020;153:104620.
- Jain FA, Hunter AM, Brooks JO, 3rd, Leuchter AF. Predictive socioeconomic and clinical profiles of antidepressant response and remission. *Depress Anxiety.* 2013;30(7):624-30.
- Jukic MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *Am J Psychiatry.* 2018;175(5):463-70.
- Jukic MM, Opel N, Strom J, Carrillo-Roa T, Miksys S, Novalen M, et al. Elevated CYP2C19 expression is associated with depressive symptoms and hippocampal homeostasis impairment. *Mol Psychiatry.* 2017;22(8):1155-63.
- Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(5):418-26.
- Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(4):318-24.
- Killeen PR. An alternative to null-hypothesis significance tests. *Psychol Sci.* 2005;16(5):345-53.
- Leucht S, Crippa A, Sifakis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2020;177(4):342-53.
- Leucht S, Fennema H, Engel R, Kaspers-Janssen M, Lepping P, Szegedi A. What does the HAMD mean? *J Affect Disord.* 2013;148(2-3):243-8.
- McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, Donocik J, Gobjila C, Jauhar S, et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(1):39-46.

Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979;134:382-9.

Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(1):1-9.

Ng C, Sarris J, Singh A, Bousman C, Byron K, Peh LH, et al. Pharmacogenetic polymorphisms and response to escitalopram and venlafaxine over 8 weeks in major depression. *Hum Psychopharmacol.* 2013;28(5):516-22.

Pocock SJ. The Size of a Clinical Trial. *Clinical Trials*1983. p. 123-41.

Rahikainen AL, Vauhkonen P, Pett H, Palo JU, Haukka J, Ojanpera I, et al. Completed suicides of citalopram users-the role of CYP genotypes and adverse drug interactions. *Int J Legal Med.* 2019;133(2):353-63.

Sagahon-Azua J, Medellin-Garibay SE, Chavez-Castillo CE, Gonzalez-Salinas CG, Milan-Segovia RDC, Romano-Moreno S. Factors associated with fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations and clinical response in Mexican patients with mental disorders. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(5):e00864.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.

Shekhani R, Steinacher L, Swen JJ, Ingelman-Sundberg M. Evaluation of Current Regulation and Guidelines of Pharmacogenomic Drug Labels: Opportunities for Improvements. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(5):1240-55.

Steimer W, Zopf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, et al. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem.* 2005;51(2):376-85.

- Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002.
- Stingl JC, Brockmoller J, Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry*. 2013;18(3):273-87.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008-12.
- Strumila R, Lengvenyte A, Ambrozaityte L, Balkeliene D, Utkus A, Dlugauskas E. CYP2C19 polymorphisms are associated with severity of depression at initial evaluation and after the treatment independently of the prescribed medications: 4 weeks prospective study. *Psychiatr Genet*. 2021;31(5):177-85.
- Taranu A, Colle R, Gressier F, El Asmar K, Becquemont L, Corruble E, et al. Should a routine genotyping of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms be recommended to predict venlafaxine efficacy in depressed patients treated in psychiatric settings? *Pharmacogenomics*. 2017;18(7):639-50.
- Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, Shen WW, Lu ML, Tang HS, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics*. 2010;11(4):537-46.
- Vanderkooy JD, Kennedy SH, Bagby RM. Antidepressant side effects in depression patients treated in a naturalistic setting: a study of bupropion, moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *Can J Psychiatry*. 2002;47(2):174-80.
- Veselinovic T, Scharpenberg M, Heinze M, Cordes J, Muhlbauer B, Juckel G, et al. Dopamine D2 Receptor Occupancy Estimated From Plasma Concentrations of Four Different Antipsychotics and the Subjective Experience of Physical and Mental Well-Being in Schizophrenia: Results From the Randomized NeSSy Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(6):550-60.

Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:135.

Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, Rodriguez CI, McDonald WM, Widge AS, et al. Clinical Implementation of Pharmacogenetic Decision Support Tools for Antidepressant Drug Prescribing. *Am J Psychiatry.* 2018;175(9):873-86.

Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(4):688-700.

PRILOG 1: Spisak 226 studija odabranih nakon prvobitne procene izveštaja iz literature: spisak uključuje i uključene i isključene studije.

Aripiprazol – Uključene studije

1. Koller D, Saiz-Rodriguez M, Zubiaur P, et al. The effects of aripiprazole and olanzapine on pupillary light reflex and its relationship with pharmacogenetics in a randomized multiple-dose trial. *British journal of clinical pharmacology*. Apr 6 2020.
2. Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *The lancet Psychiatry*. 2019.
3. Tveito M, Molden E, Hoiseth G, Correll CU, Smith RL. Impact of age and CYP2D6 genetics on exposure of aripiprazole and dehydroaripiprazole in patients using long-acting injectable versus oral formulation: relevance of poor and intermediate metabolizer status. *European journal of clinical pharmacology*. 2020;76:41-49.
4. Belmonte C, Ochoa D, Roman M, Saiz-Rodriguez M, Wojnicz A, Gomez-Sanchez CI, Martin-Vilchez S, Abad-Santos F. Influence of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 Polymorphisms on Pharmacokinetics and Safety of Aripiprazole in Healthy Volunteers. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2018;122:596-605.
5. Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, Bernard S, Manuel M, Hugo N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol. *European journal of clinical pharmacology*. 2016;72:175-184.
6. van der Weide K, van der Weide J. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism and CYP2D6 Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole, Haloperidol, Pimozide, and Risperidone in Psychiatric Patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2015;35:228-236.
7. Azuma J, Hasunuma T, Kubo M, Miyatake M, Koue T, Higashi K, Fujiwara T, Kitahara S, Katano T, Hara S. The relationship between clinical pharmacokinetics of aripiprazole and CYP2D6 genetic polymorphism: effects of CYP enzyme inhibition by coadministration of paroxetine or fluvoxamine. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68:29-37.
8. Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, Kagawa S, Nagai G, Nemoto K, Kondo T. Effects of genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on the steady-state plasma

- concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. *Therapeutic drug monitoring*. 2014;36:651-655.
9. Nagai G, Mihara K, Nakamura A, Suzuki T, Nemoto K, Kagawa S, Ohta I, Arakaki H, Kondo T. Prolactin concentrations during aripiprazole treatment in relation to sex, plasma drugs concentrations and genetic polymorphisms of dopamine D2 receptor and cytochrome P450 2D6 in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2012;66:518-524.
 10. Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, Nagai G, Kagawa S, Nemoto K, Ohta I, Arakaki H, Uno T, Kondo T. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. *Therapeutic drug monitoring*. 2011;33:21-24.
 11. Kubo M, Koue T, Maune H, Fukuda T, Azuma J. Pharmacokinetics of aripiprazole, a new antipsychotic, following oral dosing in healthy adult Japanese volunteers: influence of CYP2D6 polymorphism. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2007;22:358-366.
 12. Kubo M, Koue T, Inaba A, Takeda H, Maune H, Fukuda T, Azuma J. Influence of itraconazole co-administration and CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of the new antipsychotic ARIPIPRAZOLE. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2005;20:55-64.

Aripiprazol – Isključene studije

1. Kiss A, Menus A, Toth K, et al. Phenoconversion of CYP2D6 by inhibitors modifies aripiprazole exposure. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. Feb 2020;270(1):71-82.
2. Koller D, Belmonte C, Saiz-Rodriguez M, et al. Effects of aripiprazole on circadian prolactin secretion related to pharmacogenetics in healthy volunteers. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. Mar 2020;126(3):236-246.
3. Koller D, Belmonte C, Lubomirov R, et al. Effects of aripiprazole on pupillometric parameters related to pharmacokinetics and pharmacogenetics after single oral administration to healthy subjects. *Journal of psychopharmacology*. Nov 2018;32(11):1212- 1222.
4. Rafaniello C, Sessa M, Bernardi FF, et al. The predictive value of ABCB1, ABCG2, CYP3A4/5 and CYP2D6 polymorphisms for risperidone and aripiprazole plasma concentrations and the occurrence of adverse drug reactions. *The pharmacogenomics journal*. May 22 2018;18(3):422-430.

5. Hwang TJ, Lo WM, Chan HY, et al. Fast Versus Slow Strategy of Switching Patients With Schizophrenia to Aripiprazole From Other Antipsychotics. *Journal of clinical psychopharmacology*. Dec 2015;35(6):635-644.
6. Hendset M, Molden E, Knape M, Hermann M. Serum concentrations of risperidone and aripiprazole in subgroups encoding CYP2D6 intermediate metabolizer phenotype. *Therapeutic drug monitoring*. Feb 2014;36(1):80-85.
7. Nakamura A, Mihara K, Nemoto K, et al. Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Therapeutic drug monitoring*. Dec 2014;36(6):815-818.
8. Nemoto K, Mihara K, Nakamura A, et al. Effects of escitalopram on plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients. *Pharmacopsychiatry*. May 2014;47(3):101-104.
9. Waade RB, Christensen H, Rudberg I, Refsum H, Hermann M. Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Therapeutic drug monitoring*. Apr 2009;31(2):233-238.
10. Kim JR, Seo HB, Cho JY, et al. Population pharmacokinetic modelling of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in psychiatric patients. *British journal of clinical pharmacology*. Dec 2008;66(6):802-810.
11. Hendset M, Hermann M, Lunde H, Refsum H, Molden E. Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *European journal of clinical pharmacology*. Dec 2007;63(12):1147-1151.
12. Koue T, Kubo M, Funaki T, et al. Nonlinear mixed effects model analysis of the pharmacokinetics of aripiprazole in healthy Japanese males. *Biological & pharmaceutical bulletin*. Nov 2007;30(11):2154-2158.
13. Kim E, Yu KS, Cho JY, et al. Effects of DRD2 and CYP2D6 genotypes on delta EEG power response to aripiprazole in healthy male volunteers: a preliminary study. *Human psychopharmacology*. Dec 2006;21(8):519-528.

Klozapin – Uključene studije

1. Lesche D, Mostafa S, Everall I, Pantelis C, Bousman CA. Impact of CYP1A2, CYP2C19, and CYP2D6 genotype- and phenoconversion-predicted enzyme activity on clozapine exposure and symptom severity. *The pharmacogenomics journal*. 2019.
2. Toth K, Csukly G, Sirok D, Belic A, Kiss A, Hafra E, Deri M, Menus A, Bitter I, Monostory K. Potential Role of Patients' CYP3A- Status in Clozapine Pharmacokinetics. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2017;20:529-537.
3. Vasudev K, Choi YH, Norman R, Kim RB, Schwarz UI. Genetic Determinants of Clozapine-Induced Metabolic Side Effects. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2017;62:138-149.
4. Jaquenoud Sirot E, Knezevic B, Morena GP, Harenberg S, Oneda B, Crettol S, Ansermot N, Baumann P, Eap CB. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29:319-326.
5. Akamine Y, Sugawara-Kikuchi Y, Uno T, Shimizu T, Miura M. Quantification of the steady-state plasma concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine in Japanese patients with schizophrenia using a novel HPLC method and the effects of CYPs and ABC transporters polymorphisms. *Annals of clinical biochemistry*. Nov 2017;54(6):677-685.

Klozapin – Isključene studije

1. Lee ST, Ryu S, Kim SR, et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics: validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response. *Journal of clinical psychopharmacology*. Aug 2012;32(4):441-448.
2. Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, Dahl ML. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *The Journal of clinical psychiatry*. May 2007;68(5):697- 704.
3. Dettling M, Sachse C, Brockmoller J, et al. Long-term therapeutic drug monitoring of clozapine and metabolites in psychiatric in- and outpatients. *Psychopharmacology*. Sep 2000;152(1):80-86.

Haloperidol – Uključene studije

1. van der Weide K, van der Weide J. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism and CYP2D6 Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole, Haloperidol, Pimozide, and Risperidone in Psychiatric Patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2015;35:228-236.
2. Gasso P, Papagianni K, Mas S, de Bobadilla RF, Arnaiz JA, Bernardo M, Lafuente A. Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers. *Pharmacogenomics*. 2013;14:1551-1563.
3. Park JY, Shon JH, Kim KA, Jung HJ, Shim JC, Yoon YR, Cha IJ, Shin JG. Combined effects of itraconazole and CYP2D6*10 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of haloperidol in healthy subjects. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2006;26:135-142.
4. Desai M, Tanus-Santos JE, Li L, Gorski JC, Arefayene M, Liu Y, Desta Z, Flockhart DA. Pharmacokinetics and QT interval pharmacodynamics of oral haloperidol in poor and extensive metabolizers of CYP2D6. *The pharmacogenomics journal*. 2003;3:105-113.
5. Inada T, Senoo H, Iijima Y, Yamauchi T, Yagi G. Cytochrome P450 II D6 gene polymorphisms and the neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms in Japanese schizophrenic patients. *Psychiatric genetics*. 2003;13:163-168.
6. Ohara K, Tanabu S, Yoshida K, Ishibashi K, Ikemoto K, Shibuya H. Effects of smoking and cytochrome P450 2D6*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2003a;27:945-949.
7. Someya T, Shimoda K, Suzuki Y, Sato S, Kawashima Y, Hirokane G, Morita S, Yokono A, Takahashi S. Effect of CYP2D6 genotypes on the metabolism of haloperidol in a Japanese psychiatric population. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1501-1505.
8. Brockmoller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Muller-Oerlinghausen B, Roots I. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2002;72:438-452.
9. Roh HK, Chung JY, Oh DY, Park CS, Svensson JO, Dahl ML, Bertilsson L. Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high

- doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52:265-271.
10. Shimoda K, Morita S, Yokono A, et al. CYP2D6*10 alleles are not the determinant of the plasma haloperidol concentrations in Asian patients. *Therapeutic drug monitoring*. Aug 2000;22(4):392-396.
 11. Mihara K, Suzuki A, Kondo T, Yasui N, Furukori H, Nagashima U, Otani K, Kaneko S, Inoue Y. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1999;65:291-294.
 12. Someya T, Suzuki Y, Shimoda K, Hirokane G, Morita S, Yokono A, Inoue Y, Takahashi S. The effect of cytochrome P450 2D6 genotypes on haloperidol metabolism: a preliminary study in a psychiatric population. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 1999;53:593-597.
 13. Suzuki A, Otani K, Mihara K, Yasui N, Kaneko S, Inoue Y, Hayashi K. Effects of the CYP2D6 genotype on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese schizophrenic patients. *Pharmacogenetics*. 1997;7:415-418.

Haloperidol – Isključene studije

1. Trogrlic Z, van der Jagt M, Osse RJ, et al. Pharmacogenomic response of low dose haloperidol in critically ill adults with delirium. *Journal of critical care*. Jun 2020;57:203-207.
2. Sychev DA, Zastrozhin MS, Miroshnichenko, II, et al. Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration. *Drug metabolism and personalized therapy*. Sep 26 2017;32(3):129-136.
3. Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, Bernard S, Manuel M, Hugo N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol. *European journal of clinical pharmacology*. Feb 2016;72(2):175-184.
4. Nakamura A, Mihara K, Nemoto K, et al. Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Therapeutic drug monitoring*. Dec 2014;36(6):815-818.

5. Panagiotidis G, Arthur HW, Lindh JD, Dahl ML, Sjoqvist F. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome. *Therapeutic drug monitoring*. Aug 2007;29(4):417-422.
6. A LL, de la Rubia A, Berecz R, Dorado P. Relationship between haloperidol plasma concentration, debrisoquine metabolic ratio, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes in psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry*. Mar 2004;37(2):69-73.
7. Ohara K, Tanabu S, Ishibashi K, Ikemoto K, Yoshida K, Shibuya H. Effects of age and the CYP2D6*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. May 2003;27(3):347-350.
8. Ohnuma T, Shibata N, Matsubara Y, Arai H. Haloperidol plasma concentration in Japanese psychiatric subjects with gene duplication of CYP2D6. *British journal of clinical pharmacology*. Sep 2003;56(3):315-320.
9. Yasui-Furukori N, Kondo T, Mihara K, et al. Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of haloperidol and risperidone. *Journal of clinical pharmacology*. Oct 2002;42(10):1083-1088.
10. Suzuki Y, Someya T, Shimoda K, et al. Importance of the cytochrome P450 2D6 genotype for the drug metabolic interaction between chlorpromazine and haloperidol. *Therapeutic drug monitoring*. Aug 2001;23(4):363-368.
11. Yasui-Furukori N, Kondo T, Suzuki A, et al. Effect of the CYP2D6 genotype on prolactin concentration in schizophrenic patients treated with haloperidol. *Schizophrenia research*. Oct 1 2001;52(1-2):139-142.
12. Pan L, Vander Stichele R, Rosseel MT, Berlo JA, De Schepper N, Belpaire FM. Effects of smoking, CYP2D6 genotype, and concomitant drug intake on the steady state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in schizophrenic inpatients. *Therapeutic drug monitoring*. Oct 1999;21(5):489-497.
13. Shibata N, Ohnuma T, Baba H, Shimada H, Takahashi T, Arai H. Genetic association between cytochrome P-450 2D6 gene polymorphism and plasma concentration of haloperidol in Japanese schizophrenics. *Psychiatric genetics*. Sep 1999;9(3):145-148.
14. Syvalahti EK, Taiminen T, Saarijarvi S, et al. Citalopram causes no significant alterations in plasma neuroleptic levels in schizophrenic patients. *The Journal of international medical research*. Jan-Feb 1997;25(1):24-32

Risperidon – Uključene studije:

1. Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *The lancet Psychiatry*. 2019.
2. Mas S, Gasso P, Torra M, Bioque M, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, Olmeda MS, Corripio I, Vieta E, Castro-Fornieles J, Rodriguez-Jimenez R, Bobes J, Usall J, Llerena A, Saiz-Ruiz J, Bernardo M, Lafuente A, Group PE. Intuitive pharmacogenetic dosing of risperidone according to CYP2D6 phenotype extrapolated from genotype in a cohort of first episode psychosis patients. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2017;27:647-656.
3. Cabaleiro T, Ochoa D, Lopez-Rodriguez R, Roman M, Novalbos J, Ayuso C, Abad-Santos F. Effect of polymorphisms on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of risperidone in healthy volunteers. *Human psychopharmacology*. 2014;29:459-469.
4. Gasso P, Mas S, Papagianni K, Ferrando E, de Bobadilla RF, Arnaiz JA, Bioque M, Bernardo M, Lafuente A. Effect of CYP2D6 on risperidone pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers: results from a pharmacogenetic clinical trial. *Pharmacogenomics*. 2014;15:17-28.
5. Mannheimer B, Holm J, Koukel L, Bertilsson L, Osby U, Eliasson E. Risperidone metabolic ratio as a biomarker of individual CYP2D6 genotype in schizophrenic patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70:695-699.
6. Suzuki Y, Fukui N, Tsuneyama N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Saito M, Inoue Y, Someya T. Effect of the cytochrome P450 2D6*10 allele on risperidone metabolism in Japanese psychiatric patients. *Human psychopharmacology*. 2012;27:43-46.
7. Yoo HD, Lee SN, Kang HA, Cho HY, Lee IK, Lee YB. Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone in healthy subjects with CYP2D6*10/*10. *British journal of pharmacology*. 2011;164:433-443.
8. Jovanovic N, Bozina N, Lovric M, Medved V, Jakovljevic M, Peles AM. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naive patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66:1109-1117.
9. Novalbos J, Lopez-Rodriguez R, Roman M, Gallego-Sandin S, Ochoa D, Abad-Santos F. Effects of CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety

- of risperidone in healthy volunteers. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2010;30:504-511.
10. Xiang Q, Zhao X, Zhou Y, Duan JL, Cui YM. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone and its active moiety. *Journal of clinical pharmacology*. 2010;50:659-666.
 11. Hendset M, Molden E, Refsum H, Hermann M. Impact of CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients using long-acting injectable risperidone. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29:537-541.
 12. Kang RH, Jung SM, Kim KA, Lee DK, Cho HK, Jung BJ, Kim YK, Kim SH, Han C, Lee MS, Park JY. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29:272-277.
 13. Yagihashi T, Mizuno M, Chino B, Sato Y, Sakuma K, Takebayashi T, Takao T, Kosaki K. Effects of the CYP2D6*10 alleles and co-medication with CYP2D6-dependent drugs on risperidone metabolism in patients with schizophrenia. *Human psychopharmacology*. 2009;24:301-308.
 14. Leon J, Susce MT, Pan RM, Wedlund PJ, Orrego ML, Diaz FJ. A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40:93-102.
 15. Troost PW, Lahuis BE, Hermans MH, Buitelaar JK, van Engeland H, Scahill L, Minderaa RB, Hoekstra PJ. Prolactin release in children treated with risperidone: impact and role of CYP2D6 metabolism. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2007;27:52-57.
 16. Cho HY, Lee YB. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of risperidone in healthy male subjects with different CYP2D6 genotypes. *Archives of pharmacal research*. 2006;29:525-533.
 17. Jung SM, Kim KA, Cho HK, Jung IG, Park PW, Byun WT, Park JY. Cytochrome P450 3A inhibitor itraconazole affects plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2005;78:520-528.
 18. van der Weide K, van der Weide J. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism and CYP2D6 Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole, Haloperidol,

- Pimozide, and Risperidone in Psychiatric Patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2015;35:228-236.
19. Mihara K, Kondo T, Yasui-Furukori N, Suzuki A, Ishida M, Ono S, Kubota T, Iga T, Takarada Y, de Vries R, Kaneko S. Effects of various CYP2D6 genotypes on the steady-state plasma concentrations of risperidone and its active metabolite, 9-hydroxyrisperidone, in Japanese patients with schizophrenia. *Therapeutic drug monitoring*. 2003;25:287-293.
 20. Yasui-Furukori N, Mihara K, Kondo T, Kubota T, Iga T, Takarada Y, De Vries R, Kaneko S, Tateishi T. Effects of CYP2D6 genotypes on plasma concentrations of risperidone and enantiomers of 9-hydroxyrisperidone in Japanese patients with schizophrenia. *Journal of clinical pharmacology*. 2003;43:122-127.
 21. Bondolfi G, Eap CB, Bertschy G, Zullino D, Vermeulen A, Baumann P. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and safety of risperidone in psychotic patients. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:50-56.
 22. Roh HK, Kim CE, Chung WG, Park CS, Svensson JO, Bertilsson L. Risperidone metabolism in relation to CYP2D6*10 allele in Korean schizophrenic patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2001;57:671-675.
 23. Scordo MG, Spina E, Facciola G, Avenoso A, Johansson I, Dahl ML. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology*. 1999;147:300-305.

Risperidon – Isključene studije

1. Kanahara N, Yoshimura K, Nakamura M, Oda Y, Watanabe M, Iyo M. Metabolism of risperidone by CYP2D6 and the presence of drug-induced dopamine supersensitivity psychosis in patients with schizophrenia. *International clinical psychopharmacology*. May 2019;34(3):124-130.
2. Chavan BS, Kaur G, Gupta D, Aneja J. A Prospective Study to Evaluate the Effect of CYP2D6 Polymorphism on Plasma level of Risperidone and its Metabolite in North Indian Patients with Schizophrenia. *Indian journal of psychological medicine*. Jul-Aug 2018;40(4):335-342.
3. Filipce A, Naumovska Z, Nestorovska AK, et al. Evaluation of Correlation Between the Pharmacogenetic Profiles of Risperidone Treated Psychiatry Patients with Plasma and Urine Concentration of Risperidone and its Active Moiety 9-OH Risperidone

- Determined with Optimized Bioanalytical LC Method. *Prilozi*. Dec 1 2018;39(2-3):97-106.
4. Schoretsanitis G, de Leon J, Diaz FJ. Prolactin levels: sex differences in the effects of risperidone, 9-hydroxyrisperidone levels, CYP2D6 and ABCB1 variants. *Pharmacogenomics*. Jul 1 2018;19(10):815-823.
 5. Sukasem C, Vanwong N, Srisawasdi P, et al. Pharmacogenetics of Risperidone-Induced Insulin Resistance in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. Jul 2018;123(1):42-50.
 6. Ivaturi V, Gopalakrishnan M, Gobburu JVS, et al. Exposure-response analysis after subcutaneous administration of RBP-7000, a once-a-month long-acting Atrigel formulation of risperidone. *British journal of clinical pharmacology*. Jul 2017;83(7):1476-1498.
 7. Rafaniello C, Sessa M, Bernardi FF, et al. The predictive value of ABCB1, ABCG2, CYP3A4/5 and CYP2D6 polymorphisms for risperidone and aripiprazole plasma concentrations and the occurrence of adverse drug reactions. *The pharmacogenomics journal*. May 22 2018;18(3):422-430.
 8. Okubo M, Morita S, Murayama N, Akimoto Y, Goto A, Yamazaki H. Individual differences in in vitro and in vivo metabolic clearances of antipsychotic risperidone from Japanese subjects genotyped for cytochrome P450 2D6 and 3A5. *Human psychopharmacology*. Mar 2016;31(2):93-102.
 9. Mannheimer B, Haslemo T, Lindh JD, Eliasson E, Molden E. Risperidone and Venlafaxine Metabolic Ratios Strongly Predict a CYP2D6 Poor Metabolizing Genotype. *Therapeutic drug monitoring*. Feb 2016;38(1):127-134.
 10. Molden E, Waade RB, Hoff M, Haslemo T. Impact of Ageing on Serum Concentrations of Risperidone and Its Active Metabolite in Patients with Known CYP2D6 Genotype. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. Nov 2016;119(5):470-475.
 11. Vanwong N, Ngamsamut N, Hongkaew Y, et al. Detection of CYP2D6 polymorphism using Luminex xTAG technology in autism spectrum disorder: CYP2D6 activity score and its association with risperidone levels. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. Apr 2016;31(2):156-162.
 12. Vanwong N, Ngamsamut N, Medhasi S, et al. Impact of CYP2D6 Polymorphism on Steady-State Plasma Levels of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone in Thai Children

- and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. Mar 2017;27(2):185-191.
13. Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, Bernard S, Manuel M, Hugo N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol. *European journal of clinical pharmacology*. Feb 2016;72(2):175-184.
 14. Cabaleiro T, Ochoa D, Roman M, et al. Polymorphisms in CYP2D6 have a greater effect on variability of risperidone pharmacokinetics than gender. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. Feb 2015;116(2):124-128.
 15. Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, et al. Effect of risperidone metabolism and P-glycoprotein gene polymorphism on QT interval in patients with schizophrenia. *The pharmacogenomics journal*. Oct 2014;14(5):452-456.
 16. Youngster I, Zachor DA, Gabis LV, et al. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. *Developmental medicine and child neurology*. Oct 2014;56(10):990-994.
 17. Gomeni R, Heidbreder C, Fudala PJ, Nasser AF. A model-based approach to characterize the population pharmacokinetics and the relationship between the pharmacokinetic and safety profiles of RBP-7000, a new, long-acting, sustained-released formulation of risperidone. *Journal of clinical pharmacology*. Oct 2013;53(10):1010-1019.
 18. Choong E, Polari A, Kamdem RH, et al. Pharmacogenetic study on risperidone long-acting injection: influence of cytochrome P450 2D6 and pregnane X receptor on risperidone exposure and drug-induced side-effects. *Journal of clinical psychopharmacology*. Jun 2013;33(3):289-298.
 19. Roke Y, van Harten PN, Franke B, Galesloot TE, Boot AM, Buitelaar JK. The effect of the Taq1A variant in the dopamine D(2) receptor gene and common CYP2D6 alleles on prolactin levels in risperidone-treated boys. *Pharmacogenetics and genomics*. Sep 2013;23(9):487-493.
 20. Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, et al. Impact of the ABCB1 gene polymorphism on plasma 9-hydroxyrisperidone and active moiety levels in Japanese patients with schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*. Jun 2013;33(3):411-414.
 21. Sherwin CM, Saldana SN, Bies RR, Aman MG, Vinks AA. Population pharmacokinetic modeling of risperidone and 9-hydroxyrisperidone to estimate CYP2D6

- subpopulations in children and adolescents. *Therapeutic drug monitoring*. Oct 2012;34(5):535-544.
22. Yoo HD, Cho HY, Lee SN, Yoon H, Lee YB. Population pharmacokinetic analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Aug 2012;39(4):329-341.
23. Locatelli I, Kastelic M, Koprivsek J, et al. A population pharmacokinetic evaluation of the influence of CYP2D6 genotype on risperidone metabolism in patients with acute episode of schizophrenia. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. Oct 9 2010;41(2):289-298.
24. Gunes A, Spina E, Dahl ML, Scordo MG. ABCB1 polymorphisms influence steady-state plasma levels of 9-hydroxyrisperidone and risperidone active moiety. *Therapeutic drug monitoring*. Oct 2008;30(5):628-633.
25. Kim KA, Park PW, Liu KH, et al. Effect of rifampin, an inducer of CYP3A and P-glycoprotein, on the pharmacokinetics of risperidone. *Journal of clinical pharmacology*. Jan 2008;48(1):66-72.
26. Aman MG, Vinks AA, Remmerie B, et al. Plasma pharmacokinetic characteristics of risperidone and their relationship to saliva concentrations in children with psychiatric or neurodevelopmental disorders. *Clinical therapeutics*. Jul 2007;29(7):1476-1486.
27. Wang L, Yu L, Zhang AP, et al. Serum prolactin levels, plasma risperidone levels, polymorphism of cytochrome P450 2D6 and clinical response in patients with schizophrenia. *Journal of psychopharmacology*. Nov 2007;21(8):837-842.
28. Kakihara S, Yoshimura R, Shinkai K, et al. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *International clinical psychopharmacology*. Mar 2005;20(2):71-78.
29. Nakagami T, Yasui-Furukori N, Saito M, Tateishi T, Kaneo S. Effect of verapamil on pharmacokinetics and pharmacodynamics of risperidone: in vivo evidence of involvement of P-glycoprotein in risperidone disposition. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Jul 2005;78(1):43-51.
30. van der Weide J, van Baalen-Benedek EH, Kootstra-Ros JE. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. *Therapeutic drug monitoring*. Aug 2005;27(4):478-483.

31. Yasui-Furukori N, Mihara K, Takahata T, et al. Effects of various factors on steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: lack of impact of MDR-1 genotypes. *British journal of clinical pharmacology*. May 2004;57(5):569-575.
32. Llerena A, Berecz R, Dorado P, de la Rubia A. QTc interval, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes and risperidone plasma concentrations. *Journal of psychopharmacology*. Jun 2004;18(2):189-193.
33. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. Aug 2005;255(4):261-268.
34. Ono S, Mihara K, Suzuki A, et al. Significant pharmacokinetic interaction between risperidone and carbamazepine: its relationship with CYP2D6 genotypes. *Psychopharmacology*. Jun 2002;162(1):50-54.
35. Yasui-Furukori N, Kondo T, Mihara K, et al. Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of haloperidol and risperidone. *Journal of clinical pharmacology*. Oct 2002;42(10):1083-1088.
36. Olesen OV, Licht RW, Thomsen E, Bruun T, Viftrup JE, Linnet K. Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Therapeutic drug monitoring*. Aug 1998;20(4):380-384

Amitriptilin – Uključene studije

1. Ryu S, Park S, Lee JH, Kim YR, Na HS, Lim HS, Choi HY, Hwang IY, Lee JG, Park ZW, Oh WY, Kim JM, Choi SE. A Study on CYP2C19 and CYP2D6 Polymorphic Effects on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Amitriptyline in Healthy Koreans. *Clinical and translational science*. 2017;10:93-101.
2. Halling J, Weihe P, Broesen K. The CYP2D6 polymorphism in relation to the metabolism of amitriptyline and nortriptyline in the Faroese population. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;65:134-138.
3. Steimer W, Zopf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, Messner B, Kissling W, Leucht S. Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers. *Clinical chemistry*. 2004;50:1623-1633.

4. Jiang ZP, Shu Y, Chen XP, Huang SL, Zhu RH, Wang W, He N, Zhou HH. The role of CYP2C19 in amitriptyline N-demethylation in Chinese subjects. *European journal of clinical pharmacology*. 2002;58:109-113.

Amitriptilin isključene studije

1. Koh A, Pak KC, Choi HY, et al. Quantitative Modeling Analysis Demonstrates the Impact of CYP2C19 and CYP2D6 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Amitriptyline and Its Metabolite, Nortriptyline. *Journal of clinical pharmacology*. Apr 2019;59(4):532-540.
2. de Vos A, van der Weide J, Looovers HM. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients. *The pharmacogenomics journal*. Oct 2011;11(5):359-367.
3. van der Weide J, van Baalen-Benedek EH, Kootstra-Ros JE. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. *Therapeutic drug monitoring*. Aug 2005;27(4):478-483.
4. Grasmader K, Verwohlt PL, Rietschel M, et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *European journal of clinical pharmacology*. Jul 2004;60(5):329-336.
5. Shimoda K, Someya T, Yokono A, et al. The impact of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on metabolism of amitriptyline in Japanese psychiatric patients. *Journal of clinical psychopharmacology*. Aug 2002;22(4):371-378.

Escitalopram – Uključene studije

1. Jukic MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *The American journal of psychiatry*. 2018;175:463-470.
2. Tsuchimine S, Ochi S, Tajiri M, Suzuki Y, Sugawara N, Inoue Y, Yasui-Furukori N. Effects of Cytochrome P450 (CYP) 2C19 Genotypes on Steady-State Plasma Concentrations of Escitalopram and its Desmethyl Metabolite in Japanese Patients With Depression. *Therapeutic drug monitoring*. 2018;40:356-361.
3. Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, Mors O, Placentino A, Rietschel M, Souery D, Smith R, Craig IW, Farmer AE, Aitchison KJ, Belsey

- S, Davis OS, Uher R, McGuffin P. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *Journal of psychopharmacology*. 2014;28:133-141.
4. Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, Shen WW, Lu ML, Tang HS, Fang CK, Wu CS, Lu SC, Liu SC, Chen CY, Liu YL. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics*. 2010;11:537-546.

Escitalopram – Isključene studije

1. Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Kubo K, Ishioka M, Nakamura K, Inoue Y. The Effects of Fluvoxamine on the Steady-State Plasma Concentrations of Escitalopram and Desmethylescitalopram in Depressed Japanese Patients. *Therapeutic drug monitoring*. Aug 2016;38(4):483-486.
2. Waade RB, Hermann M, Moe HL, Molden E. Impact of age on serum concentrations of venlafaxine and escitalopram in different CYP2D6 and CYP2C19 genotype subgroups. *European journal of clinical pharmacology*. Aug 2014;70(8):933-940.
3. Huezo-Diaz P, Perroud N, Spencer EP, et al. CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP. *Journal of psychopharmacology*. Mar 2012;26(3):398-407.
4. Jin Y, Pollock BG, Frank E, et al. Effect of age, weight, and CYP2C19 genotype on escitalopram exposure. *Journal of clinical pharmacology*. Jan 2010;50(1):62-72.
5. Noehr-Jensen L, Zwisler ST, Larsen F, et al. Impact of CYP2C19 phenotypes on escitalopram metabolism and an evaluation of pupillometry as a serotonergic biomarker. *European journal of clinical pharmacology*. Sep 2009;65(9):887-894.
6. Ohlsson Rosenborg S, Mwinyi J, Andersson M, et al. Kinetics of omeprazole and escitalopram in relation to the CYP2C19*17 allele in healthy subjects. *European journal of clinical pharmacology*. Dec 2008;64(12):1175-1179.
7. Rudberg I, Mohebi B, Hermann M, Refsum H, Molden E. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Feb 2008;83(2):322-327.
8. Rudberg I, Hendset M, Uthus LH, Molden E, Refsum H. Heterozygous mutation in CYP2C19 significantly increases the concentration/dose ratio of racemic citalopram and escitalopram (S-citalopram). *Therapeutic drug monitoring*. Feb 2006;28(1):102-105.

Mirtazapin - Uključene studije

1. Hayashi Y, Watanabe T, Aoki A, Ishiguro S, Ueda M, Akiyama K, Kato K, Inoue Y, Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Shimoda K. Factors Affecting Steady-state Plasma Concentrations of Enantiomeric Mirtazapine and its Desmethylated Metabolites in Japanese Psychiatric Patients. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48:279-285.
2. Gonzalez-Vacarezza N, Abad-Santos F, Carcas-Sansuan A, et al. Use of pharmacogenetics in bioequivalence studies to reduce sample size: an example with mirtazapine and CYP2D6. *The pharmacogenomics journal*. Oct 2013;13(5):452-455.
3. Jaquenoud Sirot E, Harenberg S, Vandell P, Lima CA, Perrenoud P, Kemmerling K, Zullino DF, Hilleret H, Crettol S, Jonzier-Perey M, Golay KP, Brocard M, Eap CB, Baumann P. Multicenter study on the clinical effectiveness, pharmacokinetics, and pharmacogenetics of mirtazapine in depression. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012;32:622-629.
4. Lind AB, Reis M, Bengtsson F, Jonzier-Perey M, Powell Golay K, Ahlner J, Baumann P, Dahl ML. Steady-state concentrations of mirtazapine, N-desmethyilmirtazapine, 8-hydroxymirtazapine and their enantiomers in relation to cytochrome P450 2D6 genotype, age and smoking behaviour. *Clinical pharmacokinetics*. 2009;48:63-70.
5. Kirchheiner J, Henckel HB, Meineke I, Roots I, Brockmoller J. Impact of the CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype on mirtazapine pharmacokinetics and adverse events in healthy volunteers. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2004;24:647-652.

Mirtazapin – Isključene studije

1. Shinozaki M, Pierce J, Hayashi Y, et al. 8-Hydroxylation and Glucuronidation of Mirtazapine in Japanese Psychiatric Patients: Significance of the Glucuronidation Pathway of 8-Hydroxy-Mirtazapine. *Pharmacopsychiatry*. Sep 2019;52(5):237-244.
2. Okubo M, Murayama N, Miura J, Chiba Y, Yamazaki H. Effects of cytochrome P450 2D6 and 3A5 genotypes and possible coadministered medicines on the metabolic clearance of antidepressant mirtazapine in Japanese patients. *Biochemical pharmacology*. Jan 1 2015;93(1):104-109.
3. Brockmoller J, Meineke I, Kirchheiner J. Pharmacokinetics of mirtazapine: enantioselective effects of the CYP2D6 ultra rapid metabolizer genotype and correlation with adverse effects. *Clinical pharmacology and therapeutics*. May 2007;81(5):699-707.

4. Grasmader K, Verwohlt PL, Kuhn KU, et al. Population pharmacokinetic analysis of mirtazapine. *European journal of clinical pharmacology*. Sep 2004;60(7):473-480.
5. Murphy GM, Jr., Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *The American journal of psychiatry*. Oct 2003;160(10):1830-1835.
6. Borobia AM, Novalbos J, Guerra-Lopez P, Lopez-Rodriguez R, Tabares B, Rodriguez V, Abad-Santos F, Carcas AJ. Influence of sex and CYP2D6 genotype on mirtazapine disposition, evaluated in Spanish healthy volunteers. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2009;59:393-398.

Sertralin – Uključene studije

1. Braten LS, Haslemo T, Jukic MM, Ingelman-Sundberg M, Molden E, Kringen MK. Impact of CYP2C19 genotype on sertraline exposure in 1200 Scandinavian patients. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2019.
2. Saiz-Rodriguez M, Belmonte C, Roman M, Ochoa D, Koller D, Talegon M, Ovejero-Benito MC, Lopez-Rodriguez R, Cabaleiro T, Abad-Santos F. Effect of Polymorphisms on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Sertraline in Healthy Volunteers. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2018;122:501-511.
3. Rudberg I, Hermann M, Refsum H, Molden E. Serum concentrations of sertraline and N-desmethyl sertraline in relation to CYP2C19 genotype in psychiatric patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2008;64:1181-1188.

Sertralin – isključene studije

1. Yuce-Artun N, Baskak B, Ozel-Kizil ET, et al. Influence of CYP2B6 and CYP2C19 polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients. *International journal of clinical pharmacy*. Apr 2016;38(2):388-394.
2. Cherma MD, Ahlner J, Bengtsson F, Gustafsson PA. Antidepressant drugs in children and adolescents: analytical and demographic data in a naturalistic, clinical study. *Journal of clinical psychopharmacology*. Feb 2011;31(1):98-102.
3. Wang JH, Liu ZQ, Wang W, et al. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Jul 2001;70(1):42-47.

Venlafaksin – Uključene studije

1. Kringen MK, Braten LS, Haslemo T, Molden E. The Influence of Combined CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes on Venlafaxine and O-Desmethylvenlafaxine Concentrations in a Large Patient Cohort. *Journal of clinical psychopharmacology*. Mar/Apr 2020;40(2):137-144.
2. Jiang F, Kim HD, Na HS, et al. The influences of CYP2D6 genotypes and drug interactions on the pharmacokinetics of venlafaxine: exploring predictive biomarkers for treatment outcomes. *Psychopharmacology*. Jun 2015;232(11):1899-1909.
3. Nichols AI, Focht K, Jiang Q, Preskorn SH, Kane CP. Pharmacokinetics of venlafaxine extended release 75 mg and desvenlafaxine 50 mg in healthy CYP2D6 extensive and poor metabolizers: a randomized, open-label, two-period, parallel- group, crossover study. *Clinical drug investigation*. 2011;31:155-167.
4. Preskorn S, Patroneva A, Silman H, Jiang Q, Isler JA, Burczynski ME, Ahmed S, Paul J, Nichols AI. Comparison of the pharmacokinetics of venlafaxine extended release and desvenlafaxine in extensive and poor cytochrome P450 2D6 metabolizers. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29:39-43.
5. Hermann M, Hendset M, Fosaas K, Hjerpset M, Refsum H. Serum concentrations of venlafaxine and its metabolites O- desmethylvenlafaxine and N-desmethylvenlafaxine in heterozygous carriers of the CYP2D6*3, *4 or *5 allele. *European journal of clinical pharmacology*. 2008;64:483-487.
6. Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Muller MJ, Kaiser R, Lackner K, Hartter S. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2006;31:493-502.
7. Whyte EM, Romkes M, Mulsant BH, Kirshne MA, Begley AE, Reynolds CF, 3rd, Pollock BG. CYP2D6 genotype and venlafaxine- XR concentrations in depressed elderly. *International journal of geriatric psychiatry*. 2006;21:542-549.
8. Fukuda T, Nishida Y, Zhou Q, Yamamoto I, Kondo S, Azuma J. The impact of the CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine pharmacokinetics in a Japanese population. *European journal of clinical pharmacology*. May 2000;56(2):175-180.

Venlafaksin – Isključene studije

1. van der Schans J, Hak E, Postma M, et al. Effects of Pharmacogenetic Screening for CYP2D6 Among Elderly Starting Therapy With Nortriptyline or Venlafaxine: A

- Pragmatic Randomized Controlled Trial (CYSCE Trial). *Journal of clinical psychopharmacology*. Nov/Dec 2019;39(6):583-590.
2. Haslemo T, Eliasson E, Jukic MM, Ingelman-Sundberg M, Molden E. Significantly lower CYP2D6 metabolism measured as the O/N-desmethylvenlafaxine metabolic ratio in carriers of CYP2D6*41 versus CYP2D6*9 or CYP2D6*10: a study on therapeutic drug monitoring data from 1003 genotyped Scandinavian patients. *British journal of clinical pharmacology*. Jan 2019;85(1):194- 201.
 3. Montane Jaime LK, Paul J, Lalla A, Legall G, Gaedigk A. Impact of CYP2D6 on venlafaxine metabolism in Trinidadian patients with major depressive disorder. *Pharmacogenomics*. Feb 2018;19(3):197-212.
 4. Godoy AL, Rocha A, da Silva Souza C, Lanchote VL. Pharmacokinetics of venlafaxine enantiomers and their metabolites in psoriasis patients. *Journal of clinical pharmacology*. May 2016;56(5):567-575.
 5. Mannheimer B, Haslemo T, Lindh JD, Eliasson E, Molden E. Risperidone and Venlafaxine Metabolic Ratios Strongly Predict a CYP2D6 Poor Metabolizing Genotype. *Therapeutic drug monitoring*. Feb 2016;38(1):127-134.
 6. McAlpine DE, Biernacka JM, Mrazek DA, et al. Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine. *Therapeutic drug monitoring*. Feb 2011;33(1):14-20.
 7. Arneth B, Shams M, Hiemke C, Hartter S. Rapid and reliable genotyping procedure for detection of alleles with mutations, deletion, or/and duplication of the CYP2D6 gene. *Clinical biochemistry*. Aug 2009;42(12):1282-1290.
 8. Nichols AI, Lobello K, Guico-Pabia CJ, Paul J, Preskorn SH. Venlafaxine metabolism as a marker of cytochrome P450 enzyme 2D6 metabolizer status. *Journal of clinical psychopharmacology*. Aug 2009;29(4):383-386.
 9. Van Nieuwerburgh FC, Denys DA, Westenberg HG, Deforce DL. Response to serotonin reuptake inhibitors in OCD is not influenced by common CYP2D6 polymorphisms. *International journal of psychiatry in clinical practice*. Nov 2009;13(1):345-348.
 10. Hinrichs JW, Looovers HM, Scholten B, van der Weide J. Semi-quantitative CYP2D6 gene doses in relation to metabolic ratios of psychotropics. *European journal of clinical pharmacology*. Oct 2008;64(10):979-986.

11. Hynninen VV, Olkkola KT, Bertilsson L, Kurkinen K, Neuvonen PJ, Laine K. Effect of terbinafine and voriconazole on the pharmacokinetics of the antidepressant venlafaxine. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Feb 2008;83(2):342-348.
12. van der Weide J, van Baalen-Benedek EH, Kootstra-Ros JE. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. *Therapeutic drug monitoring*. Aug 2005;27(4):478-483.
13. Ciusani E, Zullino DF, Eap CB, Brawand-Amey M, Brocard M, Baumann P. Combination therapy with venlafaxine and carbamazepine in depressive patients not responding to venlafaxine: pharmacokinetic and clinical aspects. *Journal of psychopharmacology*. Dec 2004;18(4):559-566.
14. Grasmader K, Verwohlt PL, Rietschel M, et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *European journal of clinical pharmacology*. Jul 2004;60(5):329-336.
15. Eap CB, Lessard E, Baumann P, et al. Role of CYP2D6 in the stereoselective disposition of venlafaxine in humans. *Pharmacogenetics*. Jan 2003;13(1):39-47.
16. Fukuda T, Yamamoto I, Nishida Y, et al. Effect of the CYP2D6*10 genotype on venlafaxine pharmacokinetics in healthy adult volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. Apr 1999;47(4):450-453.
17. Waade RB, Hermann M, Moe HL, Molden E. Impact of age on serum concentrations of venlafaxine and escitalopram in different CYP2D6 and CYP2C19 genotype subgroups. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70:933-940

Paroksetin – Uključene studije

1. Charlier C, Broly F, Lhermitte M, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Therapeutic drug monitoring*. Dec 2003;25(6):738-742.
2. Ververs FF, Voorbij HA, Zwarts P, Belitser SV, Egberts TC, Visser GH, Schobben AF. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clinical pharmacokinetics*. 2009;48:677-683.
3. Sawamura K, Suzuki Y, Someya T. Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *European journal of clinical pharmacology*. 2004;60:553-557.

4. Chen R, Wang H, Shi J, Shen K, Hu P. Cytochrome P450 2D6 genotype affects the pharmacokinetics of controlled-release paroxetine in healthy Chinese subjects: comparison of traditional phenotype and activity score systems. *European journal of clinical pharmacology*. Jul 2015;71(7):835-841.
5. Yoon YR, Cha IJ, Shon JH, Kim KA, Cha YN, Jang IJ, Park CW, Shin SG, Flockhart DA, Shin JG. Relationship of paroxetine disposition to metoprolol metabolic ratio and CYP2D6*10 genotype of Korean subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2000;67:567-576.

Paroksetin – isključene studije

1. Nishimura M, Ueda M, Saruwatari J, et al. Influence of the cytochrome P450 2D6 *10/*10 genotype on the pharmacokinetics of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorder: a population pharmacokinetic analysis. *Pharmacogenetics and genomics*. Sep 2016;26(9):403-413.
2. Janssen PK, Touw D, Schweitzer DH, Waldinger MD. Nonresponders to daily paroxetine and another SSRI in men with lifelong premature ejaculation: a pharmacokinetic dose-escalation study for a rare phenomenon. *Korean journal of urology*. Sep 2014;55(9):599-607.
3. Saruwatari J, Nakashima H, Tsuchimine S, Nishimura M, Ogusu N, Yasui-Furukori N. Possible impact of the CYP2D6*10 polymorphism on the nonlinear pharmacokinetic parameter estimates of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorders. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2014;7:121-127.
4. Schoedel KA, Pope LE, Sellers EM. Randomized open-label drug-drug interaction trial of dextromethorphan/quinidine and paroxetine in healthy volunteers. *Clinical drug investigation*. Mar 1 2012;32(3):157-169.
5. Murata Y, Kobayashi D, Imuta N, et al. Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. *Journal of clinical psychopharmacology*. Feb 2010;30(1):11-17.
6. Yasui-Furukori N, Saito M, Inoue Y, et al. Terbinafine increases the plasma concentration of paroxetine after a single oral administration of paroxetine in healthy subjects. *European journal of clinical pharmacology*. Jan 2007;63(1):51-56.
7. Feng Y, Pollock BG, Ferrell RE, Kimak MA, Reynolds CF, 3rd, Bies RR. Paroxetine: population pharmacokinetic analysis in late- life depression using sparse

- concentration sampling. *British journal of clinical pharmacology*. May 2006;61(5):558-569.
8. Findling RL, Nucci G, Piergies AA, et al. Multiple dose pharmacokinetics of paroxetine in children and adolescents with major depressive disorder or obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. Jun 2006;31(6):1274-1285.
 9. Ueda M, Hirokane G, Morita S, et al. The impact of CYP2D6 genotypes on the plasma concentration of paroxetine in Japanese psychiatric patients. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. May 2006;30(3):486-491.
 10. Murphy GM, Jr., Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *The American journal of psychiatry*. Oct 2003;160(10):1830-1835.
 11. Stedman CA, Begg EJ, Kennedy MA, Roberts R, Wilkinson TJ. Cytochrome P450 2D6 genotype does not predict SSRI (fluoxetine or paroxetine) induced hyponatraemia. *Human psychopharmacology*. Jun 2002;17(4):187-190.

Nortriptilin – Uključene studije

1. Lee SY, Sohn KM, Ryu JY, Yoon YR, Shin JG, Kim JW. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population. *Therapeutic drug monitoring*. 2006;28:382-387.
2. Morita S, Shimoda K, Someya T, Yoshimura Y, Kamijima K, Kato N. Steady-state plasma levels of nortriptyline and its hydroxylated metabolites in Japanese patients: impact of CYP2D6 genotype on the hydroxylation of nortriptyline. *Journal of clinical psychopharmacology*. Apr 2000;20(2):141-149.
3. Dalen P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1998;63:444-452.
4. Yue QY, Zhong ZH, Tybring G, Dalen P, Dahl ML, Bertilsson L, Sjoqvist F. Pharmacokinetics of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite in Chinese subjects of different CYP2D6 genotypes. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1998;64:384-390.

Nortriptilin – Isključene studije

1. van der Schans J, Hak E, Postma M, et al. Effects of Pharmacogenetic Screening for CYP2D6 Among Elderly Starting Therapy With Nortriptyline or Venlafaxine: A

- Pragmatic Randomized Controlled Trial (CYSCE Trial). *Journal of clinical psychopharmacology*. Nov/Dec 2019;39(6):583-590.
2. Hodgson K, Tansey KE, Uher R, et al. Exploring the role of drug-metabolising enzymes in antidepressant side effects. *Psychopharmacology*. Jul 2015;232(14):2609-2617.
 3. Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *Journal of psychopharmacology*. Feb 2014;28(2):133-141.
 4. Dalen P, Dahl ML, Roh HK, et al. Disposition of debrisoquine and nortriptyline in Korean subjects in relation to CYP2D6 genotypes, and comparison with Caucasians. *British journal of clinical pharmacology*. Jun 2003;55(6):630-634.
 5. Murphy GM, Jr., Pollock BG, Kirshner MA, et al. CYP2D6 genotyping with oligonucleotide microarrays and nortriptyline concentrations in geriatric depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. Nov 2001;25(5):737-743.
 6. Dahl ML, Bertilsson L, Nordin C. Steady-state plasma levels of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite: relationship to the CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology*. Feb 1996;123(4):315-319.

Fluvoksamin – Uključene studije

1. Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Ozdemir V, Someya T. CYP2D6 genotype and smoking influence fluvoxamine steady-state concentration in Japanese psychiatric patients: lessons for genotype-phenotype association study design in translational pharmacogenetics. *Journal of psychopharmacology*. 2011;25:908-914.
2. Katoh Y, Uchida S, Kawai M, et al. Effects of cigarette smoking and cytochrome P450 2D6 genotype on fluvoxamine concentration in plasma of Japanese patients. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2010;33(2):285-288.
3. Sugahara H, Maebara C, Ohtani H, et al. Effect of smoking and CYP2D6 polymorphisms on the extent of fluvoxamine- alprazolam interaction in patients with psychosomatic disease. *European journal of clinical pharmacology*. Jul 2009;65(7):699- 704.
4. Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, et al. Effects of the CYP 2D6 genotype and cigarette smoking on the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxaminic acid in Japanese depressed patients. *Therapeutic drug monitoring*. Aug 2003;25(4):463-468.

5. Ohara K, Tanabu S, Ishibashi K, Ikemoto K, Yoshida K, Shibuya H. CYP2D6*10 alleles do not determine plasma fluvoxamine concentration/dose ratio in Japanese subjects. *European journal of clinical pharmacology*. Feb 2003;58(10):659-661.
6. Yasui-Furukori N, Takahata T, Nakagami T, et al. Different inhibitory effect of fluvoxamine on omeprazole metabolism between CYP2C19 genotypes. *British journal of clinical pharmacology*. Apr 2004;57(4):487-494.
7. Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, Sugai T, Ono S, Inoue Y, Someya T. Dose-dependent effect of the CYP2D6 genotype on the steady-state fluvoxamine concentration. *Therapeutic drug monitoring*. 2008;30:705-708.

Fluvoksamin – Isključene studije

1. Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and CytochromeP4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine-induced side effects in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. Apr 2006;31(4):825-831.
2. Kunii T, Fukasawa T, Yasui-Furukori N, et al. Interaction study between enoxacin and fluvoxamine. *Therapeutic drug monitoring*. Jun 2005;27(3):349-353.
3. Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, et al. Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamino acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology*. Jun 2003;167(4):443-448.
4. Suzuki Y, Shioiri T, Muratake T, et al. Effects of concomitant fluvoxamine on the metabolism of alprazolam in Japanese psychiatric patients: interaction with CYP2C19 mutated alleles. *European journal of clinical pharmacology*. Apr 2003;58(12):829- 833.
5. Jan MW, ZumBrunnen TL, Kazmi YR, VanDenBerg CM, Desai HD, Weidler DJ, Flockhart DA. Pharmacokinetics of fluvoxamine in relation to CYP2C19 phenotype and genotype. *Drug metabolism and drug interactions*. 2002;19:1-11.

Fluoksetin – Uključene studije

1. Scordo MG, Spina E, Dahl ML, Gatti G, Perucca E. Influence of CYP2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms on the steady-state plasma concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. Nov 2005;97(5):296-301.

2. Eap CB, Bondolfi G, Zullino D, Savary-Cosendai L, Powell-Golay K, Kosel M, Baumann P. Concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine after multiple doses of fluoxetine in cytochrome P4502D6 poor and extensive metabolizers. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2001;21:330-334.
3. Liu ZQ, Cheng ZN, Huang SL, Chen XP, Ou-Yang DS, Jiang CH, Zhou HH. Effect of the CYP2C19 oxidation polymorphism on fluoxetine metabolism in Chinese healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52:96-99.

Fluoksetin – Isključene studije

1. Gasso P, Rodriguez N, Mas S, et al. Effect of CYP2D6, CYP2C9 and ABCB1 genotypes on fluoxetine plasma concentrations and clinical improvement in children and adolescent patients. *The pharmacogenomics journal*. Oct 2014;14(5):457-462.
2. Lindamood C, Ortiz S, Shaw A, Rackley R, Gorski JC. Effects of commonly administered agents and genetics on nebivolol pharmacokinetics: drug-drug interaction studies. *Journal of clinical pharmacology*. Apr 2011;51(4):575-585.
3. Hinrichs JW, Looovers HM, Scholten B, van der Weide J. Semi-quantitative CYP2D6 gene doses in relation to metabolic ratios of psychotropics. *European journal of clinical pharmacology*. Oct 2008;64(10):979-986.
4. A LL, Dorado P, Berecz R, Gonzalez AP, Penas LEM. Effect of CYP2D6 and CYP2C9 genotypes on fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations during steady-state conditions. *European journal of clinical pharmacology*. Feb 2004;59(12):869-873.
5. Charlier C, Broly F, Lhermitte M, Pinto E, Ansseau M, Plomteux G. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Therapeutic drug monitoring*. Dec 2003;25(6):738-742.

Kvatiapin – Uključene studije

1. Bakken GV, Molden E, Hermann M. Impact of genetic variability in CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on serum concentrations of quetiapine and N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2015;37:256-261

PRILOG 2: Rezultati analize 94 uključene studije za 6 domena rizika od pristrasnosti procenjenih ROBINS upitnikom. *L – Nizak rizik (eng. Low risk), M – Umeren rizik (eng. Medium risk), S – Ozbiljan rizik (eng. Serious risk), NI – Nema informacija (eng. No info on risk).* D1-6 – Domeni rizika od 1-6.

Klinička studija	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Ukupno
Risperidon								
Bondolfi 2002	M	M	NI	NI	M	L	M	M
Cabaleiro 2014	M	L	S	L	L	L	M	S
Gasso 2014	M	L	L	L	NI	L	M	M
Jovanović 2010	S	L	L	NI	NI	L	M	S
Mannheimer 2014	S	NI	L	NI	L	L	NI	S
Mas 2017	M	L	M	L	L	L	NI	M
Novalbos 2010	M	L	L	L	L	L	M	M
Scordo 1999	NI	NI	L	NI	L	L	M	M
Troost 2007	M	L	L	L	NI	L	M	M
Van der Weide 2005	M	NI	L	NI	NI	L	M	M
de Leon 2007	S	NI	L	NI	NI	L	M	S
Hendset 2009	M	NI	L	NI	NI	L	M	M
Cho 2006	M	L	L	L	L	L	NI	M
Jung 2005	S	L	L	NI	L	L	M	S
Kang 2009	M	L	L	NI	L	L	M	M
Roh 2001	M	L	L	NI	L	L	M	M
Xiang 2010	M	L	L	L	L	L	M	M
Yagihashi 2009	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Yasui-Furukori 2003	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Yoo 2011	M	L	L	L	L	L	NI	M
Suzuki 2012	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Mihara 2003	M	NI	L	NI	L	L	S	S
Jukić 2019	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Kvetiapin								
Bakken 2015	M	NI	L	NI	NI	L	M	M

Klinička studija	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Ukupno
Klozapin								
Akamine 2017	M	NI	L	L	L	L	M	M
Slrot 2009	M	NI	L	L	L	L	M	M
Toth 2017	M	NI	L	L	L	L	M	M
Vasudev 2017	M	M	L	L	L	L	NI	M
Lesche 2019	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Haloperidol								
Shimoda 2000	M	L	L	L	L	L	M	M
Suzuki 1997	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Someya 1999	S	L	L	NI	L	L	M	S
Mihara 1999	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Roh 2001	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Someya 2003	S	NI	L	NI	L	L	M	S
Ohara 2003	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Inada 2003	S	L	L	NI	L	L	S	S
Park 2006	M	L	L	L	M	L	M	M
Brockmöller 2002	S	L	L	L	L	L	M	S
Gasso 2013	M	L	L	L	L	L	NI	M
Desai 2003	M	L	L	L	L	L	M	M
Van der Weide 2015	M	NI	L	NI	NI	L	M	M
Aripiprazol								
Koller 2020	M	L	L	L	L	L	M	M
Belmonte 2018	M	L	L	L	M	L	L	M
Patteet 2016	NI	L	L	L	S	L	M	S
van der Weide 2015	M	NI	L	NI	NI	L	M	M
Tveito 2019	M	NI	L	NI	NI	L	M	M
Azuma 2012	M	L	L	L	L	L	M	M
Kubo 2005	S	L	L	L	L	L	M	S
Kubo 2007	M	L	L	L	L	L	M	M
Nagai 2012	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Suzuki 2011	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Suzuki 2014	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Jukić 2019	M	NI	L	NI	L	L	M	M

Klinička studija	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Ukupno
Aripiprazol								
Jiang 2002	S	NI	S	L	L	L	NI	S
Halling 2007	S	L	L	NI	L	L	M	S
Ryu 2017	M	L	L	L	L	L	M	M
Steimer 2004	M	L	M	L	L	L	M	M
Escitalopram								
Jukić 2018	M	NI	L	NI	NI	L	M	M
Hodgson 2014	M	L	L	L	L	L	L	M
Tsai 2010	M	L	L	L	NI	L	L	M
Tsuchimine 2019	M	NI	L	NI	L	L	M	M
Mirtazapin								
González-Vacarezza 2009	M	L	M	L	L	L	M	M
Sirot 2012	S	L	L	L	L	L	M	S
Hayashi 2015	M	L	L	NI	L	L	M	M
Lund 2009	M	L	M	L	L	L	L	M
Kirchheiner 2004	M	L	M	L	L	L	NI	M
Sertralin								
Rudberg 2008	M	NI	L	NI	NI	L	M	M
Saiz-Rodriguez 2017	M	L	L	L	L	L	M	M
Braten 2019	M	NI	L	NI	NI	L	M	M
Venlafaksin								
Fukuda 2000	M	L	L	L	L	L	M	M
Jiang 2014	M	L	L	L	L	L	L	M
Hermann 2008	M	NI	L	NI	NI	L	M	M
Nickols 2011	M	L	L	L	L	L	M	M
Preskorn 2009	M	L	L	L	L	L	M	M
Shams 2006	S	S	L	NI	L	L	M	S
Kringen 2020	M	NI	L	NI	NI	L	NI	M
Whyte 2006	M	L	L	L	NI	L	M	M

Klinička studija	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Ukupan
Fluvoksamin								
Suzuki 2011	M	NI	L	L	L	L	M	M
Gestenberg 2003	M	NI	L	L	L	L	M	M
Suguhara 2009	M	NI	L	L	L	L	M	M
Ohara 2003	M	NI	L	L	L	L	M	M
Katoh 2010	M	NI	M	NI	L	L	M	M
Watanabe 2008	M	L	L	L	L	L	M	M
Yasui-Furukori 2003	M	L	L	L	L	L	M	M
Nortriptyline								
Morita 2000	M	NI	S	NI	L	L	M	S
Yue 1998	M	L	L	L	L	L	M	M
Dalen 1998	M	L	L	L	L	L	M	M
Lee 2006	S	L	L	L	L	L	M	S
Paroxetine								
Chen 2015	M	L	S	L	L	L	M	S
Charlier 2003	S	NI	L	L	L	L	M	S
Yoon 2000	M	L	L	L	L	L	M	M
Sawamura 2004	S	NI	L	NI	L	L	S	S
Ververs 2009	M	NI	M	NI	NI	L	M	M
Fluoxetine								
Scordo 2005	M	NI	L	L	L	L	M	M
Eap 2001	S	S	L	L	L	L	M	S
Lie 2001	M	L	L	L	L	L	M	M

PRILOG 3: Alternativni prikaz rezultata meta-analize preko standardizovane razlike srednjih vrednosti - *Hedges g* parametra

Lek	Enzim	Broj studija	Kontrolna grupa	Test grupa	<i>Hedges g</i>	95% CI	p-vrednost	I^2 (%)
Antidepresivi								
Escitalopram	CYP2C19	4	1108 NM	152 PM	1,83	1,64; 2,02	<0,001	94
	CYP2C19	4	1108 NM	760 IM	0,44	0,35; 0,54	<0,001	86
Fluvoksamin	CYP2D6	6	74 NM	72 IM	0,65	0,22; 0,90	<0,001	19
Mirtazapin	CYP2D6	4	125 NM	19 PM	1,06	0,53; 1,59	<0,001	74
Nortriptilin	CYP2D6	3	23 NM	14 IM	3,14	1,97; 4,31	<0,001	24
Paroksetin	CYP2D6	3	27 NM	14 IM	1,49	0,69; 2,28	<0,001	55
Sertralin	CYP2C19	3	565 NM	352 IM	0,46	0,33; 0,60	<0,001	0
Venlafaksin	CYP2D6	6	486 NM	120 PM	0,48	0,28; 0,69	<0,001	38
	CYP2D6	3	436 NM	87 IM	0,18	-0,06; 0,41	0,15	70
	CYP2D6	8	509 NM	207 PM+IM	0,36	0,20; 0,53	<0,001	44
Antipsihotici								
Aripiprazol	CYP2D6	5	693 NM	90 PM	1,04	0,81; 1,27	<0,001	0
	CYP2D6	9	664 NM	134 IM	1,00	0,80; 1,20	<0,001	57
	CYP2D6	12	814 NM	224 PM+IM	0,99	0,83; 1,15	<0,001	47
Klozapin	CYP2C19	4	127 NM	65 IM	0,00	-0,31; 0,30	0,99	1
Haloperidol	CYP2D6	4	267 NM	46 PM	0,82	0,48; 1,15	<0,001	31
	CYP2D6	9	265 NM	158 IM	0,35	0,15; 0,56	<0,001	0
Risperidon	CYP2D6	13	937 NM	172 PM	0,81	0,64; 0,98	<0,001	0
	CYP2D6	11	469 NM	186 IM	0,58	0,40; 0,77	<0,001	33
	CYP2D6	23	1134 NM	358 PM+IM	0,70	0,57; 0,83	<0,001	12

Biografija autora:

Filip Milosavljević rođen je 1993. godine u Beogradu. Medicinsku školu na Zvezdari završio je 2012. godine kao nosilac diplome „Vuk Karadžić“. Diplomirao je na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2017. godine sa prosečnom ocenom 9,35 i nakon odbrane diplomskog rada „Imunohemijska karakterizacija dopaminergičkih neurona transgenog miša nosioca humanog gena za CYP2C19“ stekao je zvanje Magistar farmacije - medicinski biohemičar

Školske 2017/2018. godine upisuje doktorske akademske studije na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu na modulu farmakologija pod mentorstvom prof. dr Marina Jukića. Aprila 2018. godine izabran je u zvanje istraživač - pripravnik. Od 2018. godine, volonterski učestvuje na izvođenju praktične nastave na Katedri za fiziologiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu na predmetima Farmaceutska fiziologija 1, Farmaceutska fiziologija 2 i Odabrana poglavlja fiziologije. Bio je ko-mentor više studentskih naučno-istraživačkih radova i član komisije za odbranu 7 završnih radova studenata integrisanih-akademske studija na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Ko-autor je 7 naučnih radova, a prvi je autor naučnog rada objavljenog u međunarodnom časopisu izuzetnih vrednosti (JAMA psychiatry, IF=17,5) kao i 6 saopštenja na međunarodnim skupovima. Osvojio je 7. mesto (od 100 učesnika iz cele Evrope) za izloženi poster na međunarodnom skupu „ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Early Career Scientists in Europe“ održanom u Nici, Francuska 2019. godine. Odabran je kao jedan od 50 mladih istraživača iz cele Evrope na kompetitivnim konkursu za učešće na skupu „ECNP Workshop on Clinical Research Methods“ 2019. godine u Barseloni, Španija.

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora Filip Milosavljević

Broj indeksa 2017/004

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

“Meta-analiza podataka o razlikama u izloženosti psihijatrijskim lekovima između sporih i normalnih cyp2c19/cyp2d6 metabolizera”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica

Potpis autora

U Beogradu, _____

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Filip Milosavljević

Broj indeksa 2017/004

Studijski program Farmakologija

Naslov rada “Meta-analiza podataka o razlikama u izloženosti psihijatrijskim lekovima između sporih i normalnih cyp2c19/cyp2d6 metabolizera”

Mentor Prof. Dr Marin Jukić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao radi pohranjivanja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, _____

Potpis autora

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Meta-analiza podataka o razlikama u izloženosti psihijatrijskim lekovima između sporih i normalnih cyp2c19/cyp2d6 metabolizera”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo (CC BY)
- 2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)**
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci
Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

Potpis Autora

U Beogradu, _____

1. **Autorstvo.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. **Autorstvo – nekomercijalno.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. **Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. **Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. **Autorstvo – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. **Autorstvo – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.