

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

PREPARE: Η πρώτη Ευρωπαϊκή προοπτική μελέτη εφαρμογής της Φαρμακογονιδιοματικής στην κλινική πράξη

Ευαγγελία-Ειρήνη Τσερμπίνι¹, Μαρία Σκώκου², Καριοφύλλης Καραμπέρης¹, Σταυρούλα Σιαμόγλου¹, Ουλιάνια Ιβάντσικ¹, Γεωργία-Χρύσα Σαμίου¹, Ζωή Κορδού¹, Παναγιώτης Φερεντίνος³, Αικατερίνη Καραϊβάζογλου², Γεώργιος Ρήγας², Χαρίλαος Γερασίμου³, Γεωργία Βουκελάτου², Ελένη Γεωργίλα², Ευφροσύνη Μενδρινού¹, Κωνσταντίνα Χαλικιοπούλου¹, Αλεξάνδρα Κολλιοπούλου¹, Κωνσταντίνος Μητρόπουλος¹, Απόστολος Στρατόπουλος¹, Ιωάννης Λιόπετας¹, Αθηνά Τσικρικά¹, Ευαγγελία Μπάρμπα¹, Γεωργία Εμμανουήλ¹, Θεανώ Σταμοπούλου¹, Ανδρέας Σταθούλιας¹, Παναγιώτης Γιαννόπουλος¹, Φίλιππος Κανελλάκης¹, Μαρίνα Καλογεροπούλου¹, Παναγιώτης Κολλίος¹, Μαρίνα Μπαρτσακούλια¹, Θεοδώρα Κατσίλα¹, Αθανάσιος Δουζένης², Φίλιππος Γουρζής², Κωνσταντίνος Ασημακόπουλος², Γεώργιος Π. Πατρινός^{1,*}

¹ Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιοματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πάτρα

² Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ψυχιατρική Κλινική, Πάτρα

³ Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΤΤΙΚΟΝ», Β΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κλινική μελέτη PREPARE είναι ο βασικός πυλώνας του Ευρωπαϊκού προγράμματος Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx, www.upgx.eu) και αποτελεί την πρώτη Ευρωπαϊκή μελέτη εφαρμογής της Φαρμακογονιδιοματικής στην κλινική πράξη. Ξεκίνησε το 2016, στα πλαίσια του προγράμματος Horizon 2020 και συμμετέχουν επτά χώρες της Ευρώπης, εκ των οποίων και η Ελλάδα, η οποία εκπροσωπείται από το Εργαστήριο Φαρμακογονιδιοματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών. Σκοπός της μελέτης είναι να προσδιορίσει

το κατά πόσον η προληπτική φαρμακογονιδιοματική ανάλυση κλινικά σημαντικών βιοδεικτών θα οδηγήσει σε μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων που σχετίζονται με τον γονότυπο του κάθε ασθενούς. Η μελέτη εστιάζεται στην καθοδήγηση της επιλογής τόσο του φαρμάκου όσο και της δόσης για 39 ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναμένεται να οδηγήσουν σε πιο ασφαλείς και οικονομικά και κλινικά αποδοτικότερες θεραπείες, συμβάλλοντας στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Φαρμακογονιδιοματική, κλινική μελέτη, ψυχιατρική, γενετικές αναλύσεις, ποιότητα ζωής, κόστος, αποτελεσματικότητα

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο Φαρμακογονιδιοματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα, Email: gpatrinis@upatras.gr

Εισαγωγή

Η έρευνα που αφορά την φαρμακογονιδιωματική, ξεκίνησε το 1950 ως φαρμακογενετική, ενώ τα επόμενα χρόνια, η εξατομικευμένη θεραπεία άρχισε να κερδίζει έδαφος σε περιπτώσεις ασθενειών, όπου η φαρμακευτική θεραπεία ήταν ελλιπής ή ιδιαίτερα ακριβή. Σύμφωνα με μελέτες των τελευταίων ετών, γενετικές παραλλαγές που βρίσκονται σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεϊνικούς μεταφορείς φαρμάκων και ένζυμα του μεταβολισμού επηρεάζουν την διαθεσιμότητα των φαρμάκων και μπορεί να οδηγήσουν σε υπο-δοσολογία ή υπερ-δοσολογία στους λήπτες (Mooney, 2015). Επιπλέον, παραλλαγές γονιδίων που κωδικοποιούν τους στόχους των φαρμάκων έχουν σημαντική επίδραση τόσο στην αποτελεσματικότητα όσο και στην ασφάλεια του φάρμακου (Drew, 2016).

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν καταγεγραμμένοι κλινικά σημαντικοί φαρμακογονιδιωματικοί βιοδείκτες, για τον καθορισμό της δόσης και την επιλογή δραστικής ουσίας/φαρμάκου σε περίπου 20 γονίδια (φαρμακογονίδια) που επηρεάζουν περίπου 80 από τα ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα.

Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιούνται μελέτες που επικεντρώνονται στα κλινικά και τα οικονομικά οφέλη της εφαρμογής της φαρμακογονιδιωματικής και προτείνουν λύσεις στα εμπόδια που καθυστερούν την εφαρμογή της στην κλινική πράξη.

Δυσχέρειες στην εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη

Παρά τις σημαντικές επιστημονικές και κλινικές εξελίξεις στον τομέα της φαρμακογονιδιωματικής, και την διαθεσιμότητα των εμπορικά διαθέσιμων Φαρμακογονιδιωματικών εξετάσεων, η εφαρμογή των τελευταίων στην κλινική πρακτική, παραμένει πολύ περιορισμένη (Relling and Evans, 2015).

Κάτι τέτοιο φαίνεται να συμβαίνει λόγω έλλειψης οδηγίων για την κλινική μετάφραση των αποτελεσμάτων των φαρμακογονιδιωματικών εξετάσεων, έλλειψης επιλογής ενός συνόλου σχετικών κλινικών φαρμακογονιδιωματικών δοκιμασιών, έλλειψης δεδομένων σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια των φαρμακογονιδιωματικών εξετάσεων (π.χ. ειδικότητα, ευαισθησία), ανάγκης για κατάρτιση και εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και ενημέρωσης των ασθενών σχετικά με τις δυνατότητες της φαρμακογονιδιωματικής και τέλος, έλλειψης κατάλληλης τεχνολογίας και υποδομών [πληροφορικής και επικοινωνιών για την ανάθεση, υλοποίηση και μετάφραση/εφαρμογή των φαρμακογονιδιωματικών

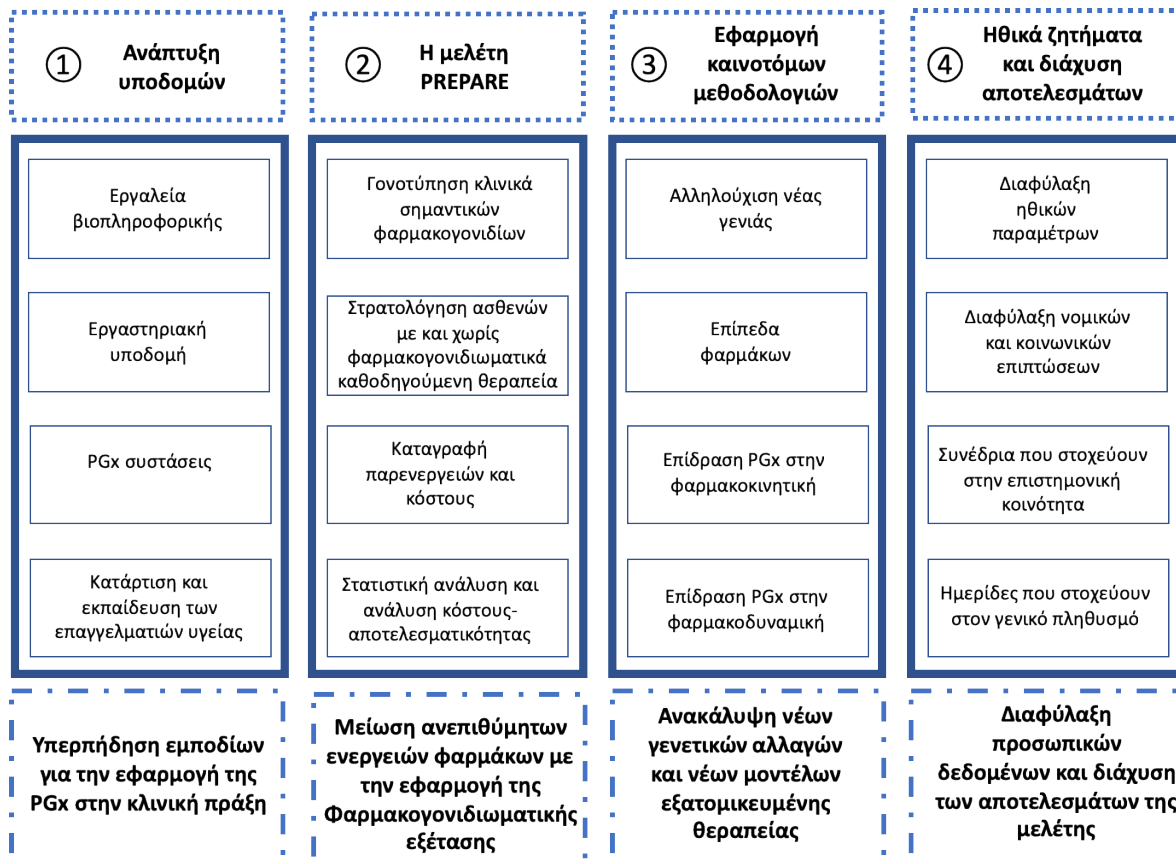
εξετάσεων ρουτίνας (Mai et al., 2014). Η εφαρμογή, συγκεκριμένα, απαιτεί την καταγραφή, αποθήκευση και διακίνηση των δεδομένων καθώς και βοηθήματα πρόσβασης σε αυτά και κλινικής ερμηνείας, πάντα με προβλέψεις που υλοποιούν τις αρχές της βιοηθικής και της κυβερνοασφάλειας. Τέλος, επιβάλλεται η ενσωμάτωση της φαρμακογονιδιωματικής στις εργασιακές διαδικασίες των γιατρών και των φαρμακοποιών (Moyer and Caraballo, 2017).

Το πρόγραμμα U-PGx

Το 2016, ξεκίνησε η πρώτη μελέτη εφαρμογής της Φαρμακογονιδιωματικής στην Ευρώπη, στα πλαίσια του προγράμματος Horizon 2020 (Manson et al., 2017; van der Wouden et al., 2017). Σκοπός της ήταν αρχικά να υπερπηδήσει τα εμπόδια και τις προκλήσεις που κατατράχουν την εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη και να παρέχει την μέγιστη αποτελεσματικότητα θεραπείας σε κάθε Ευρωπαίο πολίτη, επιλέγοντας το κατάλληλο φάρμακο και την κατάλληλη δόση για κάθε ασθενή, βάσει του γενετικού του υποβαθρου. Ως απότοκος των ανωτέρω θα προέκυπτε ότι η ενσωμάτωση της Φαρμακογονιδιωματικής εξέτασης στην κλινική πράξη συμβάλλει στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, μειώνοντας τον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων, την μείωση των αλλαγών των δόσεων των φαρμάκων αλλά και των διακοπών θεραπείας λόγω παρενεργειών, ενώ αναπόδραστα μειώνεται και το κόστος της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης τόσο της πρωτογενούς όσο και της όποιας φαρμακογενούς πάθησης.

Για τον καλύτερο συντονισμό, η μελέτη περιλαμβάνει τέσσερις βασικούς πυλώνες (Εικόνα 1) που σχετίζονται (1) με την ανάπτυξη των κατάλληλων υποδομών, (2) την ένταξη των ασθενών και την φαρμακογενετικά-καθοδηγούμενη ή μη χορήγηση αγωγής, (3) την εφαρμογή καινοτόμων μεθοδολογιών για την ανακάλυψη de novo γενετικών αλλαγών, (4) την διασφάλιση όλων των κανόνων της ιδιωτικότητας και της ασφάλειας των προσωπικών δεδομένων των ασθενών και την διάχυση των αποτελεσμάτων στην επιστημονική κοινότητα αλλά και στο ευρύ κοινό.

Με την ολοκλήρωση κάθε ενός από τους παραπάνω πυλώνες, καθίσταται σταδιακά εφαρμόσιμη η Φαρμακογονιδιωματική στην κλινική πράξη, με σύγχρονη διατήρηση του απορρήτου που αφορούν τα κλινικά και άλλα στοιχεία των ασθενών και διασφάλιση όλων των κανόνων Ηθικής και Δεοντολογίας. Με την εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματικής εξέτασης επιδιώκεται μεί-



Εικόνα 1. Βασικοί πυλώνες του προγράμματος U-PGx.

ωση στο 30% των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων, ενώ θα προωθηθεί η ανακάλυψη νέων γενετικών παραλλαγών.

Ανάπτυξη υποδομών

Ο πρώτος πυλώνας περιλαμβάνει την επιλογή των γονιδίων και των φαρμάκων που είναι καταγεγραμμένα και επιστημονικά τεκμηριωμένα, σύμφωνα με τις Οδηγίες της Ολλανδικής ομάδας Εργασίας Φαρμακογονιδιωματικής (DPWG – Dutch Pharmacogenomic Working Group), την ανάπτυξη της κατάλληλης πλατφόρμας και τεχνολογίας για την γονοτύπηση των ασθενών που θα ενταχθούν στην μελέτη, την ανάπτυξη κατάλληλων βιοπληροφορικών συστημάτων για την «μετάφραση» των γονιδιωματικών δεδομένων σε πληροφορία αξιοποιήσιμη από τον ιατρό στην κλινική πράξη, καθώς και την εκπαίδευση των εμπλεκόμενων στη μελέτη ιατρών και επαγγελματιών υγείας, όσον αφορά την χρησιμότητα και τον τρόπο αξιοποίησης των αποτελεσμάτων της φαρμακογονιδιωματικής εξέτασης. Αξίζει να αναφερθεί ότι στα πλαίσια της μελέτης, θα αξιολογηθεί το επίπεδο

των γνώσεων φαρμακογονιδιωματικής και η στάση των ιατρών και των επαγγελματιών υγείας προς το νεοφανές αυτό επίπεδο κλινικώς σχετιζόμενης πληροφορίας, τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της μελέτης.

Όλα τα παραπάνω στοχεύουν στην άρση των εμποδίων και ανοίγουν τον δρόμο στην μελέτη με τίτλο «Προληπτική Φαρμακογονιδιωματική ανάλυση για την πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων» ή αλλιώς «PREPARE» (PREemptive Pharmacogenomic testing for Preventing Adverse drug REactions) που αφορά την εφαρμογή της Φαρμακογονιδιωματικής στην κλινική πράξη.

Η μελέτη PREPARE

Στο κομμάτι της ένταξης των ασθενών συμμετέχουν συνολικά επτά χώρες της Ευρώπης, και συγκεκριμένα η Ολλανδία, η Ιταλία, η Ισπανία, η Σλοβενία, η Αγγλία, η Αυστρία και η Ελλάδα. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών υπό ένταξη στην μελέτη PREPARE ανέρχεται στους 8100 και περιλαμβάνει ασθενείς που θα χρειαστεί να λάβουν για πρώτη φορά κάποιο από τα φάρμακα για

Πίνακας 1. Φάρμακα ένταξης των ασθενών στην μελέτη	
Αντιαρρυθμικά φάρμακα	Φλεκαϊνίδη
	Προπαφενόνη
Αναλγητικά φάρμακα	Κωδεΐνη
	Τραμαδόλη
Ογκολογικά φάρμακα	Καπεσιταμπίνη
	Φθοριοουρακίλη
	Ιρινοτεκάνη
	Ταμοξιφένη
Αντιπηκτικά φάρμακα	Τεγκαφούρη
	Ασενοκουμαρόλη
	Κλοπιδογρέλη
	Φαινπροκουμόνη
Αντιεπιληπτικά φάρμακα	Βαρφαρίνη
	Φαινυτοΐνη
Αντιυπερτασικά φάρμακα	Μετοπρολόλη
Αντι-μολυσματικά φάρμακα	Εφαβιρένζη
	Φλουκλοξακιλλίνη
	Βορικοναζόλη
Φάρμακα για μείωση της χοληστερίνης	Ατορβαστατίνη
	Σιμβαστατίνη
Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	Αζαθειοπουρίνη
	Μερκαπτοπουρίνη
	Τακρόλιμους
	Θειογουανίνη
Αντικαταθλιπτικά φάρμακα	Σιταλοπράμη
	Εσιταλοπράμη
	Παροξετίνη
	Σερτραλίνη
	Βενλαφαξίνη
	Αμιτριπτυλίνη
	Κλομιπραμίνη
	Δοξεπίνη
	Ιμιπραμίνη
	Νορτριπτυλίνη
Αντιψυχωτικά φάρμακα	Αριπιπραζόλη
	Αλοπεριδόλη
	Πιμοζίδη
	Ζουκλοπενθιζόλη
Ψυχοδιεγερτικά φάρμακα	Ατομοξετίνη

τα οποία υπάρχουν φαρμακογονιδιωματικές συστάσεις σύμφωνα με το DPWG. Τα φάρμακα αυτά συμπεριλαμβάνουν αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά, ψυχοδιεγερτικά, αντιαρρυθμικά, αναλγητικά, ογκολογικά, αντιπηκτικά, αντιεπιληπτικά, αντιυπερτασικά, αντιμολυσματικά, ανοσοκατασταλτικά και αντιχοληστεριναιμικά (Πίνακας 1).

Στα πλαίσια της μελέτης, θα ενταχθούν δυο ομάδες ασθενών που θα ανήκουν σε δυο βραχίονες. Η διάρκεια του κάθε βραχίονα της μελέτης (με και χωρίς φαρμακογονιδιωματικά καθοδηγούμενη χορήγηση φαρμάκου) είναι 18 μήνες και οι γιατροί και ερευνητές που συμμετέχουν στην μελέτη επικοινωνούν με τους ασθενείς, στον ένα μήνα και στους τρεις μήνες από την ένταξη, αλλά και στο τέλος του κάθε βραχίονα με σκοπό να αξιολογείται η ποιότητα ζωής τους και να καταγράφονται τυχόν παρενέργειες που έχουν εμφανιστεί μετά την χορήγηση του φαρμάκου. Κατά την ένταξη, οι ασθενείς ενημερώνονται για την μελέτη και θα συμμετέχουν δίνοντας την έντυπη συγκατάθεσή τους, ώστε να ληφθεί βιολογικό υλικό και να καταγραφούν τα δημογραφικά και τα κλινικά τους στοιχεία. Οι ασθενείς που ανήκουν στον βραχίονα με φαρμακογονιδιωματική καθοδήγηση, ενημερώνονται για τα φαρμακογονιδιωματικά δεδομένα τους εντός μιας εβδομάδας από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Ο γιατρός ενημερώνεται για τα αποτελέσματα και προσαρμόζει την δόση ανάλογα με τα ως άνω δεδομένα ή αλλάζει το φάρμακο εάν συστήνεται από τις οδηγίες. Στην περίπτωση των ασθενών του βραχίονα χωρίς φαρμακογονιδιωματική καθοδήγηση, το βιολογικό υλικό αποθηκεύεται προς αναδρομική ανάλυση, μετά το πέρας της μελέτης, οπότε θα γίνει σύγκριση των δεδομένων του κάθε βραχίονα ως προς την μείωση της εμφάνισης παρενεργειών στους ασθενείς που ακολούθησαν την σύσταση της φαρμακογονιδιωματικής πληροφορίας σε σχέση με αυτούς όπου ακολουθήθηκε η συνήθης κλινική πράξη.

Υπο-μελέτες

Κατά την διάρκεια του προγράμματος U-PGx θα πραγματοποιηθούν και δυο υπομελέτες, η μελέτη «Ακραιών φαινοτύπων» και η «Φαρμακοκινητική» μελέτη, που θα βασίζονται στην αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS – Next Generation Sequencing) και στις συστηματικές φαρμακολογικές προσεγγίσεις, αντίστοιχα.

Η μελέτη «Ακραιών φαινοτύπων» αφορά ασθενείς που βιώνουν μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκων, η οποία σχετίζεται με το φάρμακο που λαμβάνουν. Η αλληλούχηση νέας γενιάς στοχεύει στην ταυτοποίη-

ση των σπάνιων γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων. Στα πλαίσια αυτής της μελέτης υλοποιούνται και μέθοδοι όπως η υψηλών επιδόσεων υγρή χρωματογραφία έτσι ώστε να αναδειχθούν επιπλέον συσχετισμοί μεταξύ φαινοτύπου και γονοτύπου.

Η «Φαρμακοκινητική» μελέτη βασίζεται στην ενσωμάτωση μεταβλητών που σχετίζονται με την απόκριση των ασθενών σε κάποιο φάρμακο, όπως το φύλο, η ηλικία και οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, με σκοπό την ανάπτυξη μοντέλων εξατομικευμένης θεραπείας. Στην μελέτη συμμετέχουν ασθενείς που λαμβάνουν βορικοναζόλη, μετοπρολόλη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, φλουορουρακίλη ή καπεσιταμπίνη.

Η μελέτη PREPARE στην Ελλάδα

Η ομάδα PREPARE στην Ελλάδα, συντονίζεται από το Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας του Πανεπιστημίου Πατρών και επικεντρώνεται σε ασθενείς που πάσχουν από κάποια ψυχική νόσο. Η ένταξη των ασθενών ξεκίνησε τον Μάρτιο του 2016 και ολοκληρώθηκε τον Ιούλιο του 2020. Βασική προϋπόθεση για την συμμετοχή τους στη μελέτη ήταν η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά ή αντιψυχωτικά φάρμακα και συγκεκριμένα με σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, παροξετίνη, σετραλίνη, βενλαφαξίνη, αμιτριπυλίνη ή κλομιπραμίνη και αριπιπραζόλη, αλοπεριδόλη ή ζουκλοπενθιξόλη, αντίστοιχα.

Συνολικά συμμετείχαν στην μελέτη 1283 ασθενείς, 654 στον βραχίονα με φαρμακογονιδιωματική καθοδήγηση και 629 στον βραχίονα χωρίς φαρμακογονιδιωματική καθοδήγηση. Από τους 654 ασθενείς του βραχίονα με φαρμακογονιδιωματική καθοδήγηση, οι 175 είχαν σύσταση για το φάρμακο ένταξης που λάμβαναν και οι 116 εμφάνισαν παρενέργειες. Όσον αφορά του ασθενείς του βραχίονα που ακολούθησαν την συνήθη κλινική πράξη και ο γιατρός δεν είχε την επιπλέον φαρμακογονιδιωματική πληροφορία, εμφανίστηκαν παρενέργειες σε 197 ασθενείς. Αξίζει να αναφερθεί ότι στους ασθενείς που δεν έλαβαν φαρμακογονιδιωματικά καθοδηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, παρατηρήθηκε, στις περισσότερες περιπτώσεις, εμφάνιση περισσότερων από δυο παρενεργειών. Επίσης, οι παρενέργειες που βίωσαν οι ασθενείς ήταν μεγαλύτερης σοβαρότητας σε σχέση με αυτές των ασθενών του βραχίονα με φαρμακογονιδιωματικά καθοδηγούμενη θεραπεία.

Συζήτηση

Η φαρμακογονιδιωματική είναι πολύ πιθανόν να μπο-

ρέσει να προσεγγίσει την κλινική πράξη ως προληπτικός πόρος. Ο γιατρός μπορεί να εξατομικεύσει την επιλογή του φαρμάκου και την δόση ανάλογα με το γενετικό υπόβαθρο του ασθενούς. Για τον λόγο αυτό, είναι σημαντικό ο γιατρός να γνωρίζει τις φαρμακογονιδιωματικές πληροφορίες του κάθε ασθενούς προοπτικά, ώστε ο αριθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το φάρμακο-γονότυπο θα μειωθεί.

Το πιο σημαντικό όμως πλεονέκτημα είναι το γεγονός ότι από τη στιγμή που θα γίνεται η γονοτύπηση του ασθενούς, τα αποτελέσματά της θα μπορούν να

χρησιμοποιηθούν και σε οποιαδήποτε άλλη μελλοντική συνδρομή απαιτηθεί, παράγοντας και εκεί τα ίδια οφέλη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αποφεύγοντας λανθασμένες επιλογές αλλά και χρονοβόρες επανεξετάσεις.

Το πρόγραμμα U-PGx οραματίζεται την μετακίνηση από την παραδοσιακή πρακτική «δοκιμής-διόρθωσης», στην εξαρχής βελτιστοποίηση της επιλογής της κατάλληλης δόσης του κατάλληλου φαρμάκου για τον κατάλληλο ασθενή με απώτερο σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής τόσο των ασθενών, όσο και των φροντιστών τους. ●

ABSTRACT

PREPARE: The first prospective European pharmacogenomics clinical study

Evangelia Eirini Tsermpini¹, Maria Skokou², Kariofyllis Karamperis¹, Stavroula Siamoglou¹, Ouliana Ivantsik¹, Georgia Xrisa Samiou¹, Zoe Kordou¹, Panagiotis Ferentinos³, Katerina Karaivazoglou², Georgios Rigas², Charis Gerasimou³, Georgia Voukelatou², Eleni Georgila², Mendrinou Eyfrosini¹, Konstantina Xalikiopoulou¹, Alexandra Kolliopoulou¹, Konstantinos Mitropoulos¹, Apostolos Stratopoulos¹, Ioannis Liopetas¹, Athina Tsikrika¹, Evaggelia Barba¹, Georgia Emmanouil, Theano Stamopoulou¹, Andreas Stathoulas¹, Panagiotis Giannopoulos¹, Filippos Kanellakis¹, Marina Kalogeropoulou¹, Panagiotis Kollios¹, Marina Bartsakoulia¹, Theodora Katsila¹, Athanasios Douzenis², Philippos Gourzis², Konstantinos Assimakopoulos², George P. Patrinos^{1*}

¹University of Patras, School of Health Sciences, Department of Pharmacy, Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy, Patras

²General University Hospital of Patras, Psychiatric Clinic, Patras

³General University Hospital of Athens "Attikon", 2nd Psychiatric Clinic, Athens

The PREPARE study is the central pillar of the "Ubiquitous Pharmacogenomics" project (U-PGx, www.upgx.eu), the 1st European study of the implementation of Pharmacogenomics in clinical practice. It started in 2016, within the Horizon 2020 program, and involves seven European countries, including Greece, represented by the Laboratory of Pharmacogenomics and Personalized Therapy of the Department of

Pharmacy of the University of Patras. The study aims to determine whether preemptive analysis of clinically important pharmacogenomic biomarkers will lead to a reduction in adverse drug reactions associated with each patient's genotype. The study results are expected to lead to safer and more economically and clinically effective treatments, helping to improve the quality of life of patients and their caregivers.

KEY WORDS: Pharmacogenomics, clinical study, psychiatry, genetic analysis, quality of life, cost-effectiveness

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Drew, L., 2016. Pharmacogenetics: The right drug for you. *Nature* 537, S60–S62.
2. Eadon, M.T., Desta, Z., Levy, K.D., Decker, B.S., Pierson, R.C., Pratt, V.M., Callaghan, J.T., Rosenman, M.B., Carpenter, J.S., Holmes, A.M., McDonald, C.A., Benson, E.A., Patil, A.S., Vuppalachchi, R., Gufford, B.T., Dave, N., Robarge, J.D., Hyder, M.A., Haas, D.M., Kreutz, R.P., Dexter, P.R., Skaar, T.C., Flockhart, D.A., 2016. Implementation of a pharmacogenomics consult service to support the INGENIOUS trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* 100, 63–6.
3. Gottesman, Omri, Kuivaniemi, H., Tromp, G., Faucett, W.A., Li, R., Manolio, T.A., Sanderson, S.C., Kannry, J., Zinberg, R., Basford, M.A., Brilliant, M., Carey, D.J., Chisholm, R.L., Chute, C.G., Connolly, J.J., Crosslin, D., Denny, J.C., Gallego, C.J., Haines, J.L., Hakonarson, H., Harley, J., Jarvik, G.P., Kohane, I., Kullo, I.J., Larson, E.B., McCarty, C., Ritchie, M.D., Roden, D.M., Smith, M.E., Böttinger, E.P., Williams, M.S., eMERGE Network, 2013. The Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network: past, present, and future. *Genet. Med.* 15, 761–71.
4. Gottesman, O, Scott, S.A., Ellis, S.B., Overby, C.L., Ludtke, A., Hulot, J.-S., Hall, J., Chatani, K., Myers, K., Kannry, J.L., Bottinger, E.P., 2013. The CLIPMERGE PGx Program: clinical implementation of personalized medicine through electronic health records and genomics-pharmacogenomics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 94, 214–7.
5. Mai, Y., Mitropoulou, C., Papadopoulou, X.E., Vozikis, A., Cooper, D.N., van Schaik, R.H., Patrinos, G.P., 2014. Critical appraisal of the views of healthcare professionals with respect to pharmacogenomics and personalized medicine in Greece. *Per. Med.* 11, 15–26.
6. Manson, L.E., van der Wouden, C.H., Swen, J.J., Guchelaar, H.-J., 2017. The Ubiquitous Pharmacogenomics consortium: making effective treatment optimization accessible to every European citizen. *Pharmacogenomics* 18, 1041–1045.
7. Mooney, S.D., 2015. Progress towards the integration of pharmacogenomics in practice. *Hum. Genet.* 134, 459–465.
8. Moyer, A.M., Caraballo, P.J., 2017. The challenges of implementing pharmacogenomic testing in the clinic. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 17, 567–577.
9. Relling, M. V., Evans, W.E., 2015. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 526, 343–350.
10. Teng, K., DiPiero, J., Meese, T., Doerr, M., Leonard, M., Daly, T., Lacbawan, F., Chalmers, J., Stowe, D., Knoer, S., Hicks, J.K., 2014. Cleveland Clinic’s Center for personalized healthcare: setting the stage for value-based care. *Pharmacogenomics* 15, 587–91.
11. van der Wouden, C., Cambon-Thomsen, A., Cecchin, E., Cheung, K., Dávila-Fajardo, C., Deneer, V., Dolžan, V., Ingelman-Sundberg, M., Jönsson, S., Karlsson, M., Kriek, M., Mitropoulou, C., Patrinos, G., Pirmohamed, M., Samwald, M., Schaeffeler, E., Schwab, M., Steinberger, D., Stingl, J., Sunder-Plassmann, G., Toffoli, G., Turner, R., van Rhenen, M., Swen, J., Guchelaar, H.-J., 2017. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin. Pharmacol. Ther.* 101, 341–358.
12. Weitzel, K.W., Alexander, M., Bernhardt, B.A., Calman, N., Carey, D.J., Cavallari, L.H., Field, J.R., Hauser, D., Junkins, H.A., Levin, P.A., Levy, K., Madden, E.B., Manolio, T.A., Odgis, J., Orlando, L.A., Pyeritz, R., Wu, R.R., Shuldiner, A.R., Bottinger, E.P., Denny, J.C., Dexter, P.R., Flockhart, D.A., Horowitz, C.R., Johnson, J.A., Kimmel, S.E., Levy, M.A., Pollin, T.I., Ginsburg, G.S., IGNITE Network, 2016. The IGNITE network: a model for genomic medicine implementation and research. *BMC Med. Genomics* 9, 1.