



Farmakogenetikk i persontilpasset legemiddelbehandling

KRONIKK

SILJA SKOGSTAD TUV

E-post: silsko@ous-hf.no

Silja Skogstad Tuv er spesialist i klinisk farmakologi og overlege ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIN NORDAL

Kristin Nordal er spesialist i klinisk farmakologi og overlege ved Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

NILS TORE VETHE

Nils Tore Vethe er ph.d., farmasøyt og seksjonsleder ved Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STEIN BERGAN

Stein Bergan er ph.d. og farmasøyt ved Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Han er professor II ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Farmakogenetikk kan bidra til bedre behandling og færre bivirkninger, men klinisk bruk er i dag i stor grad overlatt til den enkelte lege. Hvordan kan vi sikre pasientene et likt behandlingstilbud i de tilfellene hvor det er vist at farmakogenetikk har klinisk nytteverdi?

På 1980-tallet ble man for alvor klar over variasjonen i legemiddelmetaboliserende enzymer, slik som cytokrom P-450 (CYP) og tiopurin-metyltransferase (1, 2). Man fikk raskt håp om at denne kunnskapen kunne forklare variasjonen i legemiddelrespons mellom individer. Laboratorier etablerte farmakogenetiske analyser, og enkelte klinikere tok kunnskapen i bruk for individuelt å tilpasse legemiddeldoseringer (se ramme 1 for ordforklaringer). Etter hvert har man innsett at andre faktorer enn de genetiske variantene betyr mye for legemiddelmetabolismen og endelig legemiddeleffekt (3). I det internasjonale fagmiljøet arbeides det nå mer målrettet for å identifisere genvarianter som kan lede fram til en direkte terapianbefaling, enten i form av dosejustering eller valg av et annet legemiddel (4). Slike terapianbefalinger foreligger allerede for enkelte legemidler og genvarianter, som for eksempel flere antidepressiver og flere protonpumpehemmere (5, 6). For at eksisterende kunnskap skal kunne implementeres i klinisk rutine er det imidlertid

en rekke utfordringer som må overkommes.

Ramme 1 Ordforklaringer

Farmakogenetikk – beskrivelsen av hvordan varianter i et gen kan gi ulik respons på samme legemiddeldose.

Farmakogenomikk – en bredere term som beskriver hvordan alle genene (genomet) kan påvirke legemiddelrespons. Termene *farmakogenetikk* og *genomikk* brukes ofte om hverandre.

Farmakokinetikk – beskrivelsen av hvordan kroppen tar hånd om legemidler.

Fenotype – egenskaper man kan observere hos et individ. For CYP-enzym vil fenotypen være graden av metabolsk aktivitet.

Hva vet vi?

Det er ikke mange studier som har vist at genotypeveiledet legemiddelforskrivning gir bedre behandlingsresultater, men det finnes noen. Et eksempel er studier som har vist at nedsatt aktivitet av CYP2D6-enzymet medfører redusert omsetning av kodein til morfin. Konsekvensen blir at pasienten får dårligere smertestillende effekt. I en kaukasisk befolkning vil ca. 10 % av pasientene som får forskrevet kodein, ha samme smertelindrende effekt av kodein som av placebo (7), dvs. over 3 500 pasienter i Norge i 2017 (8). Likevel undersøkes det ikke rutinemessig for nedsatt aktivitet av CYP2D6. Kostnad–nytte-verdien er ikke godt nok kartlagt for denne indikasjonen. Prisenivået for analyse av en sekvensvariant er i dag 146 kr (jf. Helfos refusjonstakst for offentlige laboratorier), og antall undersøkte sekvensvarianter per gen har betydning for totalprisen.

En utbredt misforståelse er at ulike varianter av et CYP-enzym har betydning for alle legemidler som metaboliseres via det aktuelle enzymet. Det er imidlertid vanskelig å forutsi konsekvensen av genvarianter på legemiddelkinetikk og kliniske endepunkter ut fra teoretiske betraktninger. Dersom en metabolismevei settes ut av spill, vil andre metabolismeveier kunne overta i større eller mindre grad. Endring av metabolittmønster kan også påvirke effekt. Derfor kan man ikke bruke testresultatet til å veilede behandling med et legemiddel før den kliniske betydningen av en genvariant faktisk er dokumentert for dette legemidlet.

Gullstandard for dokumentasjon av klinisk nytteverdi er randomiserte kontrollerte studier, og ideelt sett kreves slik dokumentasjon for å endre etablerte behandlingsretningslinjer. Flere studier har vist at stentbehandlede pasienter med akutt koronarsyndrom og redusert funksjon av *CYP2C19*-genet har høyere risiko for ny kardiovaskulær hendelse ved behandling med klopidogrel enn pasienter med normal funksjon av *CYP2C19* (9). Likevel er toneangivende fagmiljø skeptiske til farmakogenetisk testing, og de krever enda sterkere evidensgrunnlag for å anbefale dette til denne pasientpopulasjonen (10). I flere europeiske land pågår en prospektiv randomisert studie med målsetting om å evaluere effekten av farmakogenetisk veiledet forskrivning av 41 legemiddel-par for kliniske utfall og kostnad–nytte-effekt. De første resultatene er forventet å foreligge i 2020 (11).

I noen tilfeller kan dokumentasjon med mindre styrke, som farmakokinetiske studier eller retrospektive studier, være tilstrekkelig. Ett slikt tilfelle dreier seg om varianter av genet *TPMT* som er assosiert med tiopurinutløst toksisitet. Store randomiserte kliniske studier foreligger ikke, men på bakgrunn av foreliggende data vil heller ikke slike studier kunne utføres av etiske hensyn, da behandling med standard dose tiopuriner hos pasienter med to inaktiverende alleler av *TPMT* predikerer obligat benmargssuppresjon. Analyse av *TPMT*-varianter utføres i dag hos flere pasientgrupper som får forskrevet tiopuriner.

Det kan være vanskelig å oversette genetiske testresultater til kliniske beslutninger. Dette

var noe av bakgrunnen for etableringen av Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium i 2009, som er et internasjonalt konsortium med mål om å tilrettelegge for evidensbasert bruk av farmakogenetiske analyser (4, 12). Konsortiet har publisert fagfellevurderte doseringsanbefalinger for gen-legemiddel-par der de etter vurdering av tilgjengelig dokumentasjon mener det er tilstrekkelig grunnlag for å komme med en terapianbefaling basert på genotype. Prosessen med å innarbeide farmakogenetisk testing i klinisk rutine har kommet lenger i USA enn i Europa. De fleste store amerikanske sykehus som har implementert farmakogenetikk i klinisk praksis, har valgt gen-legemiddel-par hvor det finnes slike publiserte terapianbefalinger (13). Eksempler på terapiområder der anbefalinger foreligger, er smertebehandling og behandling med protonpumpehemmere, antimykotika og antidepressiver (6, 7, 14, 15).

Felles terminologi

Manglende standardisering vanskeliggjør klinisk bruk av farmakogenetikk, skaper utfordringer når det gjelder gjenbruk av resultater og bruk av resultater på tvers av ulike helsetjenester, og kompliserer sammenligning av forskningsresultater. Terminologien som brukes innenfor farmakogenetikk, er variert og ikke alltid entydig. Svartapporter fra ulike laboratorier inneholder ulike termer for å beskrive varianter, allelfunksjon og fenotype. Innholdet i rapportene er også ulikt. Noen laboratorier oppgir kun genotype eller fenotype, mens andre har med liste med legemidler som påvirkes av gitt variant, med eller uten doseanbefalinger. Det foreligger nå et forslag til standardisert engelsk terminologi (16, 17). De engelske termene bør tilpasses norske forhold og ligge tettest mulig opp mot den internasjonale standardiseringen.

Analyserepertoar

Ved rekvirering av farmakogenetiske analyser vil analysetilbudet variere mellom laboratorier. Dette innebærer ulike gener inkludert i «analysepakker», men også hvilke sekvensvarianter som undersøkes innenfor hvert gen. Analyserepertoaret består stort sett av de hyppigst forekommende genvariantene. Dagens metoder er designet for å oppdage forhåndsdefinerte varianter, slik at man bare finner de variantene man leter etter. Dersom man ikke påviser noen av variantene man har sett etter, oppgir man «normal» aktivitet. Manglende standardisering av analyserepertoar kan føre til at noen laboratorier finner varianter som andre ikke undersøker for. Analyseresultatet kan da oppgis som normal aktivitet eller endret aktivitet avhengig av hvilket laboratorium som gjør analysen. Rekvirentene har ofte ikke forutsetning for å vurdere om aktuelle varianter er inkludert. Enighet om hvilke varianter man har faglig grunnlag for å tilby og samkjøring av analysetilbud kan løse dette.

Informasjonsflyt og beslutningsstøttende verktøy

Ideelt sett kan farmakogenetiske testresultater brukes til å veilede fremtidige forskrivninger. For å oppnå bred klinisk implementering av farmakogenetikk i de tilfellene der det er vist en nytteverdi, må det utvikles verktøy som gjør analyseresultater tilgjengelige i travle medisinske praksiser. Til rapportering av farmakogenetiske analysesvar passer ikke det ordinære laboratorieformatet med et enkelt tallresultat og tilhørende referanseområde. Konsekvensen av påvist variant er avhengig av hvilket legemiddel varianten skal sees i sammenheng med. Det er derfor viktig med gode beslutningsstøttende verktøy. Som eksempel kan man se for seg at rekvirering av et nytt legemiddel hos en pasient som tidligere er genotypet, vil trigge et varsel dersom relevante varianter er påvist. Slike systemer er kostnadskreven og tar tid å utvikle. Ideelt sett bør denne informasjonen også være tilgjengelig på tvers av ulike elektroniske pasientjournaler som er i bruk.

Farmakogenetiske forskjeller kan forklare mye av variasjonen i legemiddelrespons mellom individer. Bruk av genotyping for individuelle doseanbefalinger må imidlertid finne støtte i

forskning som viser at behandlingsresultatet vil bli bedre eller bivirkningene færre. For noen legemidler har man kun indisier på at genotyping vil kunne være nyttig, og det er viktig at det ikke formidles et budskap med urealistisk høye forventninger til farmakogenetiske undersøkelser. For legemidler hvor dokumentasjon på klinisk nytteverdi av farmakogenetiske undersøkelser foreligger, må det utvikles systemer som sikrer at denne kunnskapen kommer alle pasienter til gode.

LITTERATUR:

1. Lu AY. Multiplicity of liver drug metabolizing enzymes. *Drug Metab Rev* 1979; 10: 187–208. [PubMed][CrossRef]
2. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 651–62. [PubMed]
3. Johnson JA. Use of pharmacogenetics in clinical medicine: hype or hope? *Per Med* 2005; 2: 279–82. [PubMed][CrossRef]
4. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Curr Drug Metab* 2014; 15: 209–17. [PubMed][CrossRef]
5. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 127–34. [PubMed][CrossRef]
6. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 662–73. [PubMed][CrossRef]
7. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 321–6. [PubMed][CrossRef]
8. Reseptregisteret. <http://www.reseptregisteret.no/> (15.2.2019).
9. Mega JL, Simon T, Collet JP et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304: 1821–30. [PubMed][CrossRef]
10. Holmes DR, Dehmer GJ, Kaul S et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA “boxed warning”: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 321–41. [PubMed][CrossRef]
11. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E et al. Implementing pharmacogenomics in Europe: Design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 341–58. [PubMed][CrossRef]
12. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 464–7. [PubMed][CrossRef]
13. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55: 89–106. [PubMed][CrossRef]
14. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J et al. (CPIC(R)) Guideline for CYP2C19 and voriconazole therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 45–51. [PubMed][CrossRef]
15. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 402–8. [PubMed][CrossRef]
16. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med* 2017; 19: 215–23. [PubMed][CrossRef]

17. Caudle KE, Keeling NJ, Klein TE et al. Standardization can accelerate the adoption of pharmacogenomics: current status and the path forward. *Pharmacogenomics* 2018; 19: 847-60. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 6. mai 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0055

Mottatt 18.1.2019, første revisjon innsendt 15.2.2019, godkjent 21.2.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no