

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Farmakogenetiske tests i almen praksis

Per Damkier

Denne artikel handler om farmakogenetiske analyser. Dette er et emne omgivet af nogen faglig kontrovers, og relevansen for den praktiserende læge i den kliniske hverdag er endnu minimal. Det er imidlertid meget relevant at have et overordnet baggrundskendskab til emnet, da der er mange private udbydere af sådanne analyser, og mange patienter vil have kendskab til området. Den praktiserende læge vil derfor i stigende omfang blive konfronteret med patienters spørgsmål om relevansen af sådanne analyser.

Farmakogenetik/genomik beskriver den enkelte patients profil i gener, som koder for proteiner, der 1) omsætter eller transporterer lægemidler eller 2) er mål for lægemidler. Begrebet rummer denne profils betydning for sygdomsforløb, behandling og bivirkninger. Der er betydeligt terminologisk overlap til relaterede begreber som præcisionsmedicin, skræddersyet medicin/behandling, individualiseret behandling, genomisk medicin og targeteret behandling. Der er ikke nogen generel vedtaget definition af begreberne, som entydigt adskiller disse. Oftest bruges begreberne dog først og fremmest om behandling med lægemidler til-

passet den enkelte patients genetiske profil med udgangspunkt i et ønske om enten at maksimere effekt eller minimere bivirkninger. Personlig medicin bør opfattes som et helhedsbegreb, der rummer en række komplekse faktorer ud over den genetiske profil:

- Alder, køn, nyrefunktion, leverfunktion, kropsvægt
- Livsstilsfaktorer, fysisk aktivitet, sociale og miljømæssige faktorer
- Sygdommens karakteristika, alvorlighedsgrad, forløb og behandlingsrespons
- Behandlingens effekt og bivirkningsprofil.

Siden vores gener blev identificeret endeligt i 2001, har der været store forhåbninger til, at man fremadrettet i høj grad vil kunne tilpasse behandlingen af den enkelte patient til dennes genetiske profil. Eksempelvis udtalte direktøren for The National Human Genome Research Institute i 2003 at »By the year 2020, gene-based designer drugs are likely to be available for conditions like diabetes, Alzheimer's disease, hypertension, and many other disorders...«. Denne vision har på ingen måde materialiseret sig, og nu snart 20 år senere er der delte meninger om, i hvilket omfang der er et uforløst potentiale. I forhold til den hast hvormed gener er blevet kortlagt, har implementering af denne viden i almen praksis under alle om-

stændigheder været (og er fortsat) langsom.

Betydningen af vores gener i forhold til behandlingen af udbredte sygdomme som fx diabetes, hjertesygdomme, overvægt, hypertension, allergier, KOL eller depression er meget kompleks, og vores viden har på trods af intensiv forskning ikke resulteret i væsentlige ændringer i klinisk praksis. En aktuell udfordring er, at kommercielle interessenter tilbyder testning af hele genomet fx via en spytp prøve. Selve testresultatet er umuligt for både de fleste sundhedsprofessionelle og for den enkelte borger at forholde sig meningsfuldt til. Derudover er de potentielle konsekvenser af sådanne tests og de etiske problematikker, de kan rejse, vanskelige at overskue. Denne problemstilling udfordrer allerede nu sundhedsvæsenet i USA, når patienter forlanger en undersøgelse eller behandling på den baggrund.

For borgerne er betydningen af genomisk profilering lige nu størst inden for kræftbehandling og ved diagnostik af sjældne sygdomme, hvor man med rimelighed kan argumentere for, at denne viden har bedret diagnostik og behandling for en mindre del af patienterne. Disse tests foregår på specialafdelinger. For kræftsygdomme er der typisk tale om mutationer og varianter i tumorcellen, som kan have betydning for behandlingsvalget. Disse omtales ikke yderligere.

Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi,
Odense Universitetshospital

Farmakogenetisk variation med relevans for almen praksis

Fra person til person har vi rigtig mange genomiske variationer i vores nedarvede arvemasse. Langt de fleste af disse er helt uden betydning, da de ikke forekommer i kodende sekvenser af vores gener. Meget få varianter har overbevisende og dokumenteret klinisk betydning for de proteiner, som har betydning for omsætning, transport og effekt af lægemidler. Med vores nuværende evidensgrundlag er der derfor som udgangspunkt ikke nogen lægemidler, som anvendes i almen praksis, hvor genetiske test rutinemæssigt skal udføres.

Evidensniveauet for den kliniske nytteværdi af farmakogenetiske tests er i alle tilfælde lav. Der er kun gode randomiserede forsøg for genotypebestemmelse før start af warfarinbehandling. For øvrige genetiske tests er det en kombination af observationelle data og faktisk viden om lægemidlers omsætning og koncentration-effekt-bivirkningsprofil, som ligger til grund for anbefalinger om genotypebestemmelse. I almen praksis er det overordnet kun relevant på nuværende tidspunkt at *overveje* genotypebestemmelser ved behandling med:

- 1) tricykliske antidepressiva
- 2) warfarin

Tricykliske antidepressiva

Mange tricykliske antidepressiva omsættes af CYP2D6, og disse lægemidler har tillige relativt snævre og veldefinerede terapeutiske vinduer. Da omkring 7-9% af kaukasider har genomiske varianter, som koder for ingen eller meget lidt aktivitet af dette enzym, kan sådanne patienter, som er »*langsomme omdannere*«, nå plasmakoncentrationer, som typisk vil være fem gange højere end normalt med tilhørende risiko for mange og eventuelt alvorlige bivirkninger. Det er dog ikke vist, at en bestemmelse af genotype før behandlingsstart har en klinisk målelig effekt. Behandlingen med disse lægemidler skal følges med plasmakoncentrationsbestemmelse og dosisjustering i henhold hertil sammenholdt med de kliniske observationer. For amitriptylin står der i produktresuméet vedr. patienter med betydelig nedsat aktivitet af CYP2D6: »*Disse patienter kan have højere plasmakoncentrationer af amitriptylin og dets aktive metabolit, nor-*

triptylin. Overvej at reducere den anbefalede startdosis med 50%«. Men mens produktresuméet altså rummer en anbefaling om mulig dosisreduktion, gives der ikke specifikke anbefalinger om genotypebestemmelse forud for iværksættelse af behandling.

Warfarin

Effekten af warfarin er afhængig af omsætningen af det enzym, som nedbryder warfarin, og det enzym, som warfarin hæmmer. Disse enzymer kodes af henholdsvis CYP2C9- og VKORC1-genet. Visse genvarianter har meget stor betydning for dosis af warfarin, men den kliniske relevans er af væsentlig mindre betydning, da dosis jo justeres efter INR. Kliniske forsøg har vist, at man kan øge den tid, patienten er i korrekt INR-niveau ved at justere dosis efter genotypebestemmelse før behandlingsstart, men om dette har effekt på antal tromboser eller blødninger, kan studierne ikke vise. Produktresuméet for warfarin angiver, at »*genotypebestemmelse kan overvejes ved behandling af særlige følsomme patienter, for hvem det er særligt vigtigt at undgå en overdreven antikoagulerende virkning*«, men genotypebestemmelse er ikke et krav.

Eksempler på andre lægemidler, hvor farmakogenetisk variation er af betydning

Azathioprin

Thiopurin-S-methyltransferase (TPMT) er et enzym, som er essentielt for nedbrydningen af thiopurin-mercaptopurin og dets prodrug azathioprin. Knoglemarvssuppression er en kendt bivirkning til behandling med disse lægemidler, og risikoen for alvorlig knoglemarvssuppression er betydelig øget hos patienter med genomisk betinget nedsat aktivitet af TPMT. Dette testes i dag rutinemæssigt i forbindelse med højdosisbehandling, selvom dette ikke er et specifikt krav jf. produktresuméet. Hyppig monitorering med blodprøver vil under alle omstændigheder være nødvendig, da normal aktivitet af TPMT ikke udelukker svær toksicitet. Dette er kun relevant for specialafdelinger.

Tamoxifen

CYP2D6 og tamoxifen er et eksempel på en kontrovers inden for farmako-

genomikken og personlig medicin. Tamoxifen omdannes til adskillige aktive metabolitter med højere aktivitet end moderstoffet gennem en kompleks metabolisme, hvor CYP2D6 spiller en central rolle. Arbejdshypotesen har været, at genvarianter med nedsat aktivitet af CYP2D6 kunne kompromittere effekten af tamoxifen i forhold til recidiv af brystkræft. De mange kliniske studier er meget heterogene i forhold til design, studiepopulation, graden og dækningen af genomisk testning og metoderne til genotypebestemmelse. Dette har medført ret stor uenighed om fortolkningen af disse data og dermed betydningen af CYP2D6-genotypen i forhold til behandling med tamoxifen. Produktresuméet nævner da også kun, at nedsat plasmakoncentration af aktive metabolitter af tamoxifen er set i patienter med nedsat aktivitet af CYP2D6, men der har ikke været tilstrækkelig evidens til at omsætte dette til konkrete anbefalinger om fx dosisøgning af tamoxifen.

Clopidogrel

Et eksempel, hvor der er rimelig underliggende evidens for en relevant sammenhæng, men hvor den kliniske implementering og gennemslagskraft er svag, er den trombocythæmmende effekt af clopidogrel (CYP2C19). Produktresuméet nævner muligheden for nedsat trombocythæmmende effekt i tilfælde af, at patienten er langsom omdanner, hvad angår CYP2C19, men anbefalinger vedr. forholdsregler i sådanne tilfælde gives ikke.

Abacavir

Et eksempel på rutinemæssig anvendelse af genotypebestemmelse er hos HIV-patienter forud for påbegyndelse af abacavir-behandling. Hvis patienten er bærer af HLA-B*5701-allelen, er abacavir kontraindiceret. Påbegyndelse af abacavir-behandling sker dog på infektionsmedicinske afdelinger og ikke i primærsektoren.

Hvornår kunne det være relevant at overveje genotypebestemmelse efter behandlingsstart?

Hvis målinger af lægemidlernes koncentration (fx ved behandling med TCA) eller effekt (fx ved behandling med warfarin) synes ude af proportion med dosis eller de kliniske observationer, kan genotypebestemmelse bidrage

til afklaring af situationen. Dette gælder kun i det tidlige behandlingsforløb – ændringer efter længere tids stabil behandling er ikke genotypelateret. Det er afgørende, at man specifikt forholder sig til disse lægemidler og ikke rekvirerer genotypebestemmelse på en generel mistanke om »langsom lægemiddelomdanner« eller »bivirkninger«. I tvivlsituationer anbefales kontakt til en klinisk farmakologisk afdeling.

Fortolkningen af testen og kliniske implikationer

Det er altid vigtigst at forholde sig til helhedsbilledet, herunder ikke mindst de kliniske observationer. Men det er også vigtigt at inddrage relevante oplysninger om eksempelvis plasmakonzentration og INR-profil.

Tilgængelige analyser

Analyseuddraget, som kan rekvireres fra almen praksis, er meget beskedent. Det drejer sig om visse CYP-ge-

notyper (Odense Universitetshospital og Epilepsihospitalet Filadelfia) (Tabel 1). Af disse vil CYP2C19 ikke være relevant for almen praksis, og CYP2C9 vil alene være relevant i kombination med VKORC1 i tilslutning til warfarinbehandling. En analyse koster typisk 1.000-1.200 kroner, og den typiske svartid er 1-2 uger.

Perspektiver

I forhold til almen praksis er der langt til, at rutinemæssig genotypebestemmelse har nytteværdi i den kliniske hverdag. Udfordringen er snarere at forklare sine patienter, at der *ikke* på nuværende tidspunkt findes nogen »gen-test«, som kan bedre behandlingen af deres diabetes, KOL, depression eller hypertension.

Den næste udfordring er undervejs i form af *polygenic risk score* (PRS). Her kombinerer man meget store genomiske datasæt (gerne mere end 1 million specifikke genvariationer)

med oplysninger om sygdomsudfald i et forsøg på genetisk risikostratificering. Fortalerne advokerer for, at man kan stratificere risikoen for fx iskæmisk hjertesygdom ved at kombinere flere hundrede af sådanne varianter, som hver især kun medfører en meget lille øget risiko. Tilgangen er kontroversiel, vanskelig at fortolke og genstand for en livlig diskussion, og nytteværdien for det enkelte individ er tvivlsom i forhold til en intervention.

Korrespondance

Per Damkier, pdamkier@health.sdu.dk

Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på www.irf.dk

Tabel 1. Farmakogenetiske varianter, som kan rekvireres fra almen praksis.

Gen	Udbyder
CYP2D6	OUH, Filadelfia, Psykiatrisk Center Sct. Hans
CYP2C9	OUH, Filadelfia
CYP2C19	OUH, Filadelfia, Psykiatrisk Center Sct. Hans
VKORC1	OUH

OUH = Odense Universitetshospital

Tilmeld dig vores nyhedsmail

Sundhedsstyrelsen har fået ny hjemmeside. Hvis du ønsker at få en mail, når vi udgiver nyt, kan du tilmelde dig vores nyhedsmail. Du har mulighed for at modtage generelle nyheder fra Sundhedsstyrelsen og nyheder om rationel farmakoterapi. Hvis du tidligere har modtaget nyhedsmail fra os, skal du tilmelde dig igen. Tilmeld dig på www.sst.dk.

Månedssbladet Rationel Farmakoterapi får ny redaktør

Overlæge Marie Louise Schougaard Christiansen er ny redaktør for Rationel Farmakoterapi. Marlene Øhrberg Krag fortsætter som ansvarshavende redaktør.

Marie Louise Schougaard Christiansen er speciallæge i klinisk farmakologi og har erfaring fra både primær- og sekundærsektoren. Hun har tidligere ligeledes været tilknyttet Region Hovedstadens Lægemedelinformation (MedicinInfo) og Giftlinjen. Hun kommer fra en stilling som afdelingslæge i Lægemedelstyrelsen, hvor hun de seneste seks år har arbejdet med den

kliniske vurdering af både nye og allerede godkendte lægemidler.

»Med Marie Louise får vi en redaktør med stor viden på lægemedelområdet. Marie Louise har stor viden om lægemidler og har arbejdet med dette på mange niveauer – helt fra gennemgang af forskning og procedurer omkring godkendelse af medicin, før den kommer på markedet, over rådgivning om den tilsigtede kliniske anvendelse af medicin, til hvilke forholdsregler der er nødvendige i forhold til uhensigtsmæssig anvendelse og forgiftninger,« udtaler Marlene Øhrberg Krag.



Afhængighedsskabende lægemidler – revideret vejledning, ofte stillede spørgsmål og ny borgerrettet folder

Sundhedsstyrelsen udgiver i juni 2019 en revideret **Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler**. I denne er tilføjet sproglige præciseringer og konkrete eksempler. Samtidig udgiver vi på Sundhedsstyrelsens hjemmeside en række **Ofte Stillede Spørgsmål** og svar relateret til vejledningen samt en borgerrettet folder med **Gode råd om medicin mod smerter, angst eller søvnbesvær** (vedlagt Ugeskrift for Læger denne uge). Folderen er henvendt til patienter, der behandles med vanedannende medicin mod smerter, angst eller søvnløshed og er tænkt som en hjælp til at informere om de problematikker, der kan følge af behandlingen, og de mulige alternativer. Se

mere information om folderen og bestilling af eksemplarer på Sundhedsstyrelsens hjemmeside (www.sst.dk).

Sundhedsstyrelsens vejledninger præciserer gældende lovgivning i forhold til den omhu og samvittighedsfuldhed, som læger og andet sundhedspersonale skal udvise i deres virke. Sundhedsstyrelsens vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler har sin oprindelse i et cirkulære udarbejdet på baggrund af Indenrigsministeriets Betænkning om misbrug af euforiserende stoffer fra 1953. I arbejdet var man opmærksom på, at morfinpræparaternes afhængighedsproblematik kunne skabe større problemer for patienten end den lidelse, medicinen skulle afhjælpe. Det overordnede fo-

kus i vejledningen er således på patientsikkerheden ved behandling med afhængighedsskabende lægemidler. Retningslinjerne på området bliver løbende revideret på baggrund af udviklingen af nye lægemidler samt den medicinske viden og praksis. Den aktuelle revision følger en større revision i 2018, hvor den væsentligste ændring var, at afsnittet om kørekort og afhængighedsskabende medicin udgik. Med den aktuelle revision er det intentionen at gøre vejledningen nemmere at fortolke. Vi håber, at vejledningen såvel som siden med ofte stillede spørgsmål og den borgerrettede folder kan understøtte jeres arbejde med at tilbyde jeres patienter en relevant og sikker behandling.

ordiprax+

ordiprax+ er Sundhedsdatastyrelsens nye værktøj til at understøtte data-drevet kvalitetsudvikling i almen praksis. Den praktiserende læge kan nu lettere få overblik over egne ordinationer og sammenligne sig med klyngen og landsgennemsnittet. Værktøjet giver bl.a. mulighed for at følge klyngens eller egne indsatser inden for afhængighedsskabende lægemidler.

Med ordiprax+ kan praktiserende læger lettere følge udviklingen af egne ordinationer over tid og sammenligne sig med klyngen. ordiprax+ kan dermed medvirke til at skabe overblik over egne igangsatte behandlinger til brug for faglig refleksion, udvikling og evaluering af indsatser. ordiprax+ kan samtidig understøtte klyngernes arbejde med kvalitetsudvikling.

I Sundhedsdatastyrelsens værktøj er det muligt at foretage afgrænsninger og udvælge egne indsatsområder. På temasiderne om psykofarmaka og smertestillende lægemidler er det bl.a. muligt at vælge en filtrering af data, således at statistikken kun viser ordi-

nationer af afhængighedsskabende lægemidler.

Det er fx muligt at fokusere på ordination af opioider, hvor man kan:

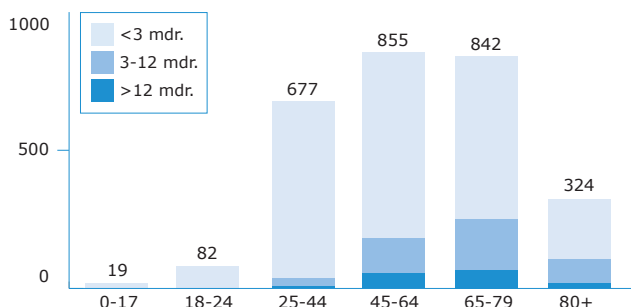
- Få overblik over hvilke køn og aldersgrupper, der er flest patienter i behandling med opioider (Figur 1)
- Se fordeling af, hvor lang tid egne patienter har været i behandling
- Se om forbruget fordeler sig på depotopioider eller korttidsvirkende opioider
- Se nationale lægemiddelanbefalinger i fanebladet »Rationel Farmakoterapi«

Find mere information og vejledning om ordiprax+ på www.esundhed.dk

Sådan får du adgang til ordiprax+

- ordiprax+ tilgås via lukket eSundhed på: <https://esundhed.sds.dsdn.dk>.
- Adgang til værktøjet gives til ejere af ydernumre og til regionale lægemiddelkonsulenter
- Det kan også være, at din lægesystemudbyder har oprettet en genvej

Figur 1. Antal patienter med receptindløsning på stærke smertestillende lægemidler fordelt på alder og behandlingstid



Kilde: ordiprax+, Sundhedsdatastyrelsen.
Note: Figuren viser antal patienter med mindst én receptindløsning på stærke smertestillende lægemidler i en tilfældigt udvalgt klynge i perioden 01.02.2017-31.01.2018.

Referencer

- Aabenhus R, Vøhtz C, Køster-Rasmussen R. Genomisk medicin i almen praksis. Ugeskr Læger 2019;181:V11180754.
- Lauschke VM, Milani L, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for improved drug therapy-recent progress and future developments. AAPS J 2017;20:4.
- Carr DF, Pirmohamed M. Biomarkers of adverse drug reactions. Exp Biol Med (Maywood). 2018;243:291-299.
- Brock A, Huang S. Precision oncology: between vaguely right and precisely wrong. Cancer Res 2017;77:6473-9.
- Joyner MJ, Paneth N. Seven questions for personalized medicine. JAMA. 2015;314:999-1000.
- Prasad V. Is precision medicine ready to use in primary care practice? Am Fam Physician 2017;12:669-70.
- Janssens CJW et al. Predictive testing for complex diseases using multiple genes: fact or fiction? Clin Chem 2019;65:609-11.
- Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder? J Clin Psychiatry 2017;78:720-9.
- Collins F. The future of genomics. NHGRI, 2003. Kan tilgås via <https://www.genome.gov/11007447/2003-francis-collins-testimony-the-future-of-genomics>
- Patrinos GP. General considerations for integrating pharmacogenomics into mainstream medical practice. Hum Genomics 2010;4:371-4.
- Raghavan S, Vassy JL. Do physicians think genomic medicine will be useful for patient care? Per Med 2014;11:424-33.
- Produktresumé Warfarin "Orion", tabletter 2,5 mg. www.produktresume.dk (21. mar 2019)
- Produktresumé Amitriptylin "Abcur", filmovertrukne tabletter. www.produktresume.dk (9. apr 2019).
- Produktresumé Azathioprin "Orifarm", filmovertrukne tabletter 50 mg. www.produktresume.dk (28. feb 2018).
- Produktresumé Tamoxifen "Mylan", tabletter. www.produktresume.dk (22. aug 2017).
- Produktresumé Clopidogrel "Accord", filmovertrukne tabletter. www.produktresume.dk (13. jul 2018).
- Produktresumé Ziagen, filmovertrukne tabletter 300 mg. www.ema.europa.eu (14. mar 2019).