

Elisa Pennanen, Kirsti Laitinen ja Raimo Ojala

Farmakogeneettiset testit lääkeshoidon tukena

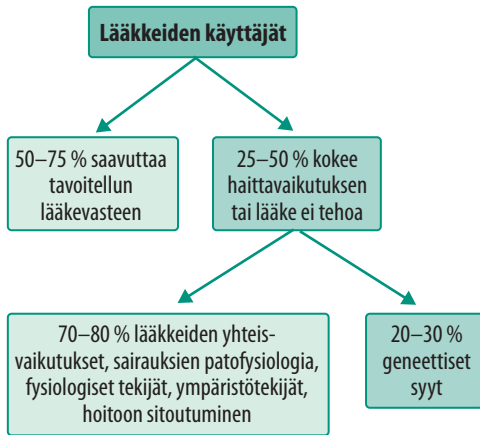
Perinnölliset tekijät vaikuttavat useiden lääkehoitojen tehoon ja turvallisuuteen. Perimän on arvioitu selittävän 20–30 % poikkeavista lääkevasteista. Siten huomattava osa yksilöistä on perimänsä vuoksi pysyvästi riskiryhmässä lääkehoitojen suhteen. Käytännössä perimää hyödynnetään vielä harvoin potilaiden lääkehoitopäätöksissä, vaikka potilaiden geenitiedon hyödyntämiseen on edellytykset. Farmakogenetiikan asiantuntijatahojen suositusten sekä kansallisen genomstrategian tukemana farmakogeneettinen testaaminen todennäköisesti yleistyy terveydenhuollossa. Samalla tavoite yksilöllistetyistä lääkeshoidoista on lähempänä toteutumista.

Yksilöllistetyn lääkehoidon keskeisenä tavoitteena on optimoida lääkehoito potilaan perimän, ympäristötekijöiden ja elämäntyylin perusteella (1). Perimän ja lääkevasteiden välisiä yhteyksiä on tutkittu farmakogenetiikan tieteenalalla jo 1950-luvulta lähtien. Potilaiden geenitiedon hyödyntäminen terveydenhuollossa on mahdollistunut testaamisen hinnan laskiessa ja vastausviiveiden lyhentyessä. Terveydenhuollon käyttöön soveltuvia annossuosituksia tuottavat farmakogenetiikan asiantuntijatahot, kuten yhdysvaltalainen Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (www.cpicpgx.org) ja hollantilainen Dutch Pharmacogenomic Working Group (DPWG, www.knmp.nl). Lääkeviranomaiset voivat edellyttää lisäämään lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin farmakogeneettistä tietoa (2). Kansallinen genomstrategia tukee niin ikään geenitiedon hyödyntämistä terveydenhuollossa (3).

Perimän on arvioitu selittävän 20–30 % lääkkeiden aiheuttamista poikkeavista vasteista (KUVA 1) (4). Varianttien, eli geenimuutosten, vaikutusta lääkevasteeseen on tarkasteltava lääkeainekohtaisesti. Toistaiseksi parhaiten tunnetaan farmakokinetiikkaan vaikuttavien geenimuutosten merkitys lääkevasteisiin. Farmakokinetiikkaan vaikuttavissa geneeissä on runsaasti

vaihtelua, osittain koska monilla näistä proteiineista ei ole elimistön toiminnalle välttämätöntä roolia. Tutkituimpia ovat vierasaineita metaboloivat sytokromi P450 (CYP) -entsyymit. Esimerkiksi opioidien korostuneet haitat tai tehottomuus voivat liittyä CYP2D6-geenivariantteihin. Myös eräiden lääkeaineita kuljettavien proteiinien sekä immuunireaktioihin osallistuvien HLA-alleelien monimuotoisuus voi vaikuttaa poikkeaviin lääkevasteisiin. Esimerkiksi ennen abakaviirihoidon aloittamista määritetään rutiinimaisesti HLA-B*57:01-kantajuus, millä minimoidaan vakavan yliherkkyysoireyden riski. Lääkeainereseptoreita koodaavien geenien monimuotoisuuden kliininen merkitys on vielä suurelta osin selvittämättä. Tämä johtuu osittain siitä, että farmakodynaaminen vaste vaihtelee potilaskohtaisesti enemmän kuin farmakokinetiikka ja siihen vaikuttavat useat potilaskohtaiset tekijät.

Geenimuutosten esiintyvyys vaihtelee väestöittäin. Esimerkiksi suomalaisista noin 7 % on erittäin nopeita CYP2D6-metabolioijia, mikä on naapurimaitamme suurempi osuus (5). Geenivarianttien esiintyvyys väestössä osaltaan vaikuttaa farmakogeneettisten testien rutiinimaisen käytön tarkoituksenmukaisuuteen. Harvinaisia varianteja, joiden esiintyvyys on alle 1 % väestössä, on runsaasti. Lääkeaineiden



KUVA. Lääkevasteiden selittäviä tekijöitä (mukaillen lähteestä 4).

farmakokineettiin ominaisuuksiin vaikuttavien geenien monimuotoisuudesta 30–40 % on arvioitu selittyvän harvinaisilla varianteilla (6). Harvinaisten varianttien toiminnallisuudesta ei useimmiten ole tietoa. Harvinaisemmatkin geenimuodot voitaisiin havaita hyödyntämällä uusimpia geeninmääritykseen kehitettyjä sekvensointimenetelmiä (4).

Farmakogenetiikka lääkehoidon tukena

Saadakseen myyntiluvan, lääkevalmisteen on oltava kohderyhmälleen turvallinen ja sen tulee tehotta käyttöaiheeseensa. Lisäksi lääkehoidon tulee olla tarkoituksenmukaista ja taloudellista. Uudet, kehitteillä olevat lääkevalmisteet on testattava jo kliinisissä kokeissa merkittävien perinnöllisten farmakokineettisten erojen havaitsemiseksi (7,8). Merkittäväkään perinnölliset erot esimerkiksi lääkeainemetaboliassa eivät välttämättä ole este myyntiluvan saamiselle, mutta merkittävät perinnölliset erot on huomioitava yksilöllisissä genotyyppi-kohtaisissa annossuosituksissa. Lääkkeen turvallinen ja tehokas annostelu saattaa edellyttää rajaamaan tietyn genotyyppiryhmän lääkehoidon ulkopuolelle. Esimerkiksi tyypin 1 Gaucherin tautiin kehitettyä eliglustaattia saa määrätä vain potilaille, joiden CYP2D6-metabolanopeus on selvitetty, eikä eliglustaattia tule määrätä erittäin nopeille CYP2D6-metaboloijille (9).

Jatkossa farmakogeneettinen testaaminen voi yhä useammin olla edellytyksenä lääkkeen määräämiselle.

Kaikki geenimuutokset eivät johda kliinisesti merkittäviin muutoksiin lääkevasteissa. Esimerkiksi lääkeainetta metaboloivan entsyymin toiminta voi hidastua tai nopeutua normaaliin verrattuna, jolloin plasman lääkeainepitoisuus voi suurentua tai jäädä pieneksi (10). Lopullisen vaikutuksen lääkevasteeseen määrittelee muun muassa vaihtoehtoisten metaboliareitien osuus. Aineenvaihduntatuotteen farmakologisella aktiivisuudella on myös merkitystä. Geenimuutoksen kliininen merkittävyys riippuu myös lääkkeen terapeuttisesta leveydestä ja muista samanaikaisista lääkityksistä.

Yleisen käsityksen mukaan farmakogeneettiset testit on otettu verraten hitaasti käyttöön (10). Poikkeuksena ovat syövän yksilöllistetyt lääkehoidot, joissa genetiikan menetelmät ovat jo vakiinnuttaneet asemansa (11). Maailmanlaajuisesti on käynnistetty useita ohjelmia farmakogeneettisten testien käyttöönoton edistämiseksi (12–14). Toistaiseksi farmakogeneettinen testi on harvoin lääkeviranomaisen asettama edellytys lääkehoidon toteutukselle (2,15). Paitsi kansainvälisiä suosituksia, klinikko voi hyödyntää farmakogeneettisen päätöksenteon tukena Käypä hoito -suositusten ja valmisteyhteenvetojen sisältämää farmakogeneettistä tietoa.

Farmakogeneettiset tekijät lääkkeen tehon määrittäjänä

CYP2C19-entsyymi osallistuu eräiden psyykenlääkkeiden, protonipumpun estäjien sekä klopidogreelin metaboliaan (16). CYP2C19-entsyymin metabolanopeus voidaan jakaa pienentyneestä metabolanopeudesta (PM, poor metaboliser) erittäin suureen metabolanopeuteen (UM, ultra rapid metaboliser). Hitailta CYP2C19-metaboloijilla aihiolääke klopidogreelin antitromboottinen teho on puutteellinen, mikä altistaa aivo- ja sydäninfarktille ja valtimostenttien tukkeutumisille. Klopidogreelia saaneilla hitailta ja keskihatilla CYP2C19-metaboloijilla on todettu esiintyvän enemmän merkittäviä päätetapahtumia verrattuna prasugreelilla tai tikagrelorilla hoidettuihin (17).

Ennen klopidogreelihoitoa kannattaisikin harkita CYP2C19-geenitestiä ainakin niille potilaille, joille voidaan harkita vaihtoehtoisia antitromboottisia lääkkeitä klopidogreelin tilalle.

Psykenlääkkeiden ja farmakogeneettisten tekijöiden, erityisesti CYP-metaboliantisyymien, yhteyttä lääkevasteisiin on tutkittu runsaasti. Genominlaajuudessa tutkimuksessa on havaittu, että masennuslääkitysten vasteet muodostuvat todennäköisesti usean geenin vaikutuksesta (18). CYP-metaboliantisyymien toiminnan muutoksilla on yhteys eräiden masennuslääkkeiden pitoisuuksien vaihteluun plasmassa, mutta lääkeainepitoisuuksien yhteyttä terapeuttisiin tai haittavaikutuksiin ei ole voitu yksiselitteisesti määrittellä (19). Esimerkiksi CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymit toimivat myös keskushermostossa, mikä voi muokata masennuslääkkeiden farmakokineettisiin ominaisuuksiin kohdistuvia vaikutuksia (20,21). Meta-analyyssissä havaittiin, että tavanomaisilla essitalopraamin tai sitalopraamin annoksilla hitaat CYP2C19-metaboloijat kokivat normaaleja CYP2C19-metaboloijia useammin haittavaikutuksia erityisesti hoidon alussa (21). Potilaat eivät kuitenkaan lopettaneet useammin lääkehoitoa, ja lääkehoidon teho oli parempi. Erittäin nopeilla CYP2C19-metaboloijilla ei havaittu merkittäviä eroja haittavaikutuksissa tai tehossa verrattuna normaaleihin CYP2C19-metaboloijiin.

Farmakogeneettiset tekijät läkehoidon turvallisuuden määrittäjinä

Tiopuriini-S-metyylitransferaasin (TPMT) metabolianopeuden perinnöllisen vaihtelun vaikutus tiopuriinihoitojen haittariskeihin on yksi tunnetuimmista farmakogenetiikan ja lääketurvallisuuden välisestä yhteydestä (22). Eurooppalaista alkuperää olevista noin 0,3 % on hitaita TPMT-metaboloijia. Hidastunut TPMT-metabolianopeus altistaa tiopuriinien vakaville luuytimeen kohdistuville haittavaikutuksille tavanomaisia annoksia käytettäessä. Luuydintoksisuus voi johtaa muiden lääkeannosten säätelyyn tai keskeyttämiseen luuytimen toiminnan palautumisen ajaksi. Lasten akuutissa lymfaattisessa leukemiassa lääkehoi-

tojen tauottaminen voi heikentää hoidon tehoa ja ennustetta (23). Eurooppalaista alkuperää olevilla TPMT-metabolianopeus selittää kuitenkin vain neljänneksen kaikista luuytimeen kohdistuneista haitoista. Yhdistettäessä TPMT-variantit ja tiopuriinien aktiivisia metaboliitteja hydrolysoivan NUDT15-entsyymiä koodaavan geenin variantit, selittyy tiopuriinien aiheuttamista luuydinlomatapauksista puolet (24).

Erityisesti suuriannoksiseen simvastatiinihoitoon liittyy riski yhteisvaikutuksesta perimän kanssa: variantti c.521T>C *SLCO1B1*-geenissä heikentää OATP1B1-kuljetinproteiinin toimintaa, jolloin statiinin pitoisuus elimistössä nousee. Suuriannoksinen simvastatiinihoito homotsygoottisilla variantin kantajilla lisää miopatiariskin jopa 16-kertaiseksi (25). Riski on suurentunut myös heterotsygooteilla. Suosituksessa esitetään joko pienentämään simvastatiinin annosta tai vaihtamaan toiseen statiiniin heikentyneen tai osittain heikentyneen OATP1B1-toiminnan potilailla (26,27). Lihaksiin kohdistuvien haittavaikutusten minimoimiseksi statiinien valmisteyhteenvedoissa suositellaan kreatiini-kinaasipitoisuuksien seuraamista ennen hoidon aloitusta ja hoidon aikana. Rutiinimaista geenitestausta ei suositella statiinihoidon yhteydessä (28). Erityisesti potilaat, joilla on myopatialle altistavia riskitekijöitä, voisivat hyötyä etukäteen tehtävästä *SLCO1B1*-geenitestistä.

5-fluorourasiili. Euroopan lääkevirasto (EMA) on antanut suosituksen 5-fluorourasiiliin ja tämän aihiolääkkeiden (kapesitabiini, tegafuuri) annosta (29). DPD (dihydropyrimidiinidehydrogenaasi) -entsyymi metaboloii 5-fluorourasiilia ja tämän aihiolääkkeitä inaktiiviseen muotoon. Muutokset DPD-entsyymiä koodaavassa geenissä (*DPYD*) voivat hidastaa DPD-entsyymin toimintaa joko kokonaan tai osittain. Hitat DPD-metaboloijat ovat alttiita liian suurille lääkeainepitoisuuksille ja siten vakaville haittavaikutuksille. 5-Fluorourasiiliin ja sen johdosten vakavimpia haittavaikutuksia ovat neutropenia, suutulehdukset ja ripuli. Näiden lääkkeiden turvallisen annon varmistamiseksi EMA suosittelee joko selvittämään DPD-entsyymin toimintaan vaikuttavat *DPYD*-geenivariantit, tai seuraamaan hajoamistuotteen (urasiili) pitoisuutta verestä ennen hoidon

TAULUKKO 1. Tutkimuksen farmakogeneettiset testit käyttöaiheineen (35).

Tutkimus	Käyttöaihe
B-TPMT-D	Tiopuriinilääkityksen (atsatiopriini, merkaptopuriini tai tioguaniniini) aiheuttamien haittavaikutusten perinnöllisen alttiuden ennakointi tai tutkiminen.
B-HLAAabac	Määrittämällä potilaan HLA-tekijät, lääkehoito voidaan suunnitella potilaan perinnölliset tekijät huomioiden mahdollisimman yksilöllisesti. HLA-tutkimusta voidaan hyödyntää myös yllättävän haittavaikutuksen selvityksessä.
B-CYP2D6	CYP2D6:n avulla metaboloituvien lääkkeiden aineenvaihduntanopeuden ja annostarpeen ennakointi ja tutkiminen.
B-SLCO1B1	Statiinihoidon aiheuttaman lihashaittavaikutuksen riskin ennakointi ja tutkiminen.
B-Varfa-D: osatutkimukset B-CYP2C9 ja B-VKORC1	Varfariinilääkehoidon farmakogenetiikkaan perustuvan yksilöllisen annon optimointi, erityisesti hoitoa aloitettaessa.

TAULUKKO 2. Tutkimuksessa käytettyjen farmakogeneettisten testien käyttöaiheiden ja seurausten luokittelu ja kuvaukset.

Käyttöaihe	Kuvaus
Turvallinen käyttö	Ennakoiva testaus, esimerkiksi myyntiluvan haltijan ohjeistus
Haittavaikutus-epäily	Reaktiivinen testi
Puutteellinen teho	Reaktiivinen testi
Määrittämätön	Epäselvä, epävarma, ei kirjattu, tai ei löydetty potilasasiakirjoista
Seuraus lääkehoitoon	Kuvaus
Aloitus	Lääkitys aloitettu
Ei muutosta	Merkintä lääkityksen jatkumisesta ennallaan
Lopetus	Lääkityksen lopettaminen tai tauottaminen
Annosmuutos	Lääkeannoksen tai annosvälin muuttaminen
Merkityksetön	Ei vaikutuksia lääkehoitoon
Muu	Ei sovellu muihin luokkiin
Määrittämätön	Epäselvä, epävarma, ei kirjattu, tai ei löydetty potilasasiakirjoista

aloitusta. Hitaille DPD-metabolioijille EMA ei suosittele käytettäväksi 5-fluorourasiilia tai sen johdoksia. Keskihitaille DPD-metabolioijille

aloitusannos tulisi olla tavanomaista pienempi ja jatkoannoksia voi harkita suurennettaviksi, mikäli haittavaikutukset ovat vähäiset. EMAn suositus ei vaikuta iholle annettavan 5-fluorosytosiinin käyttöön, sillä lääkeaine ei imeydy merkittävästi ihon läpi.

Varfariini. Liiallisesta antikoagulaatiosta johtuvat verenvuodot ovat yleisimpiä lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia (30). Varfariinin annostarpeeseen vaikuttavien perinnöllisten tekijöiden huomioimisella on tavoiteltu turvallisempaa ja tehokkaampaa hoitoa. Perintötekijöistä varfariinia metaboloivan CYP2C9-entsyymin, farmakologisen kohde-entsyymin (VKORC1) sekä K-vitamiinia inaktivoivan CYP4F2:n geenivarianteilla on kliinistä merkitystä annostarpeeseen. B-Varfa-D-geenitestillä voidaan selvittää CYP2C9- ja VKORC1-varianit. Varfariinin annostarpeen arvioinnista potilaan genotyyppiä hyödyntämällä on tehty useita kontrolloituja tutkimuksia, ja tulokset ovat olleet ristiriitaisia (31–33). Ristiriitaisuuksien on arvioitu johtuvan muun muassa eri väestöjen tarkastelusta samassa tutkimuksessa, jolloin erilaiset alleelifrekvenssit ja tutkittavien varianttien valikoituminen sekoittavat tuloksia (31,32). Hiljattain tehdyssä meta-analyysissä todettiin, että genotyyppin määrittämisellä voidaan muun muassa vähentää hoitoon liittyviä verenvuototapahtumia ja saavuttaa nopeammin INR-tavoitetasot (34). Kuitenkaan merkittävää eroa merkittävässä päätetapahtumissa, kuten verenvuodoissa, tukosten ilmaantuvuudessa, tai kuolleisuudessa, ei todettu.

Farmakogeneettisten testien hyödyntäminen sairaalassa

Tutkimme takautuvasti potilastietojärjestelmien tiedoista Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) potilaille tehtyjä farmakogeneettisiä testejä tuloksineen ja vaikutuksineen aikaväliltä 1.1.2010–10.5.2019. Tutkimusaineistossa käytettiin tiedonkeruuhetkellä Itä-Suomen Laboratoriokeskuksen (ISLAB) sähköisten pyyntöjen kautta saatavilla olevia ja teetettyjä testejä (TAULUKKO 1). Potilastietojärjestelmien tiedot kerättiin touko–elokuussa 2019 ja aineisto käsiteltiin kesäkuusta 2019 joulukuuhun 2019.

Farmakogeneettisten testien käyttöaiheet ja testitulosten vaikutukset lääkehoitoihin luokiteltiin aineistossa esiintyneiden kuvausten perusteella (TAULUKKO 2).

B-TPMT-D-testejä teetettiin 208 eli selkeästi eniten, 84 % kaikista teetetyistä testeistä (TAULUKKO 3). B-TPMT-D-testeistä valtaosa teetettiin lapsipotilaille rutiinimaisesti osana verisyyvän alkuselvittelyjä. Muita farmakogeneettisiä testejä alettiin teettää vasta vuonna 2017 tai 2018, ja testimäärät olivat vähäiset. Testien käyttöaiheet olivat yleensä käyttöaiheen mukaiset, joskin reaktiivisista B-TPMT-D-testeistä (10/18) teetettiin muista kuin luuydinhaitoista johtuvista syistä. B-TPMT-D-testien lisäksi vain B-HLAAbac-testejä teetettiin ennakoivasti. Näillä rutiinimaisesti testatuilla alleelifrekvenssit mukailivat odotetusti suomalaisilla yleisesti esiintyviä alleelifrekvenssien jakaumia. B-SLCO1B1, B-CYP2D6 ja B-Varfa-D-testejä teetettiin vain reaktiivisesti tai syytä ei ollut mainittu potilasasiakirjoissa. Kaiken kaikkiaan reaktiivisesti teetetyillä farmakogeneettisillä testeillä tavoitettiin vaihtelevasti poikkeavia genotyyppisiä, esimerkiksi B-CYP2D6-testillä ei yhtään. Huomattavia osuuksia farmakogeneettisten testien seurauksista potilaiden lääkehoitoihin jäi määrittämättömiksi puuttuvien potilasasiakirjamerkintöjen sekä takautuvan tiedonkeruun takia. Kuitenkin esimerkiksi statiinihoitoa muutettiin B-SLCO1B1-testituloksen perusteella. Sen sijaan B-Varfa-D-testatuilla vaikutuksia lääkehoitoihin ei voitu määrittää, sillä haittatapahtumat olivat ilmenneet ennen testitulosta.

Suomessa ei tiettävästi ole julkaisuja siitä, miten farmakogeneettisiä testejä hyödynnetään käytännössä, vaikka geenitiedon hyödyntämiseen näyttäisi olevan hyvät edellytykset. KYSissa farmakogeneettisiä testejä käytetään vielä verraten harvoin osana potilaiden lääkehoitopäätöksiä. Farmakogeneettisen vaihtelun vuoksi osa potilaista kuuluu pysyvästi riskiryhmään tiettyjen lääkehoitojen osalta. Kliinisesti merkittävien varianttien määrittäminen voi auttaa potilaalle soveltuvien lääkeaineiden valinnoissa, lääkeannosten määrittämisessä tai lääkehaittojen välttämässä. Luonnollisesti vain tehdyillä farmakogeneettisillä testeillä voidaan saavuttaa nämä hyödyt.

Rutiinimaisen, usean geenin ennakoivan määrittämisen kustannusvaikuttavuus lääkkeiden

TAULUKKO 3. Tutkimusaineiston 248 farmakogeneettisen testin lukumäärät erikoisaloittain ja vuosittain.

Testi ja erikoisala	2010 (n = 14)	2011 (n = 11)	2012 (n = 28)	2013 (n = 24)	2014 (n = 17)	2015 (n = 25)	2016 (n = 40)	2017 (n = 30)	2018 (n = 39)	2019* (n = 20)
B-TPMT-D (n = 208)	14	11	28	24	17	25	40	17	22	10
Lasten ja nuorten erikoisala (n = 120)	14	9	17	18	14	15	16	8	7	2
Sisätaudit (n = 57)	0	1	9	4	2	4	11	5	13	8
Muu operatiivinen** (n = 18)	0	1	1	1	1	2	6	4	2	0
Kirurgia (n = 13)	0	0	1	1	0	4	7	0	0	0
B-HLAAbac (n = 19)	-	-	-	-	-	0	0	11	8	0
Sisätaudit (n = 17)	-	-	-	-	-	0	0	10	7	0
Kirurgia (n = 2)	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0
B-CYP2D6 (n = 16)	-	-	-	-	-	-	-	0	7	9
Psykiatria (n = 16)	-	-	-	-	-	-	-	0	7	9
B-SLCO1B1 (n = 4)	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1
Sisätaudit (n = 4)	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1
B-Varfa-D (n = 1)	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
Kirurgia (n = 1)	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0

*10.5.2019 saakka; **päivystys ja tehohoito, (-) testi ei käytössä

TAULUKKO 4. Farmakogeneettiset testit lääkehoidon tukena.

Lääkehoito (markkeri)	Miksi	Milloin	Tuloksen tulkinta
Abakaviiri (<i>HLA-B*57:01</i>)	Yliherkkyyksireaktion riski	Aina ennen abakaviirihoidon aloitusta.	<i>HLA-B*57:01</i> -positiivisia ei tule hoitaa abakaviirilla
Tiopuriinit (merkaptopuriini, atsatiopriini, tioguaaniini) (<i>TPMT</i>)	Luuydinlaman riski	Ainakin leukemiaa sairastavat lapsipotilaat, ennen tiopuriinin aloitusta. Muut: kliinisen harkinnan mukaan.	Tautikohtaiset ohjeet. Turvallisuuksuranta testituloksesta riippumatta. Annosta alennettava hitailla ja keskihitailla <i>TPMT</i> -metaboloijilla.
Statiinit (erityisesti simvastatiini) (<i>SLCO1B1, c.521T>C</i>)	Myopatiariski	Suuriannoksinen (80 mg/vrk) simvastatiinihoito, riskiryhmään kuuluva, kliinisen harkinnan mukaan.	Variantin <i>c.521T>C</i> kantajilla suurentunut riski lihashaitoilte. Annoksen alentaminen tai statiinin vaihto, sekä kreatiininikaasin seuranta.
Opioidit (erityisesti kodeiini, tramadoli, oksikodoni) (<i>CYP2D6</i>)	Opioidimyrkytyksen riski, puutteellinen vaste	Kliinisen harkinnan mukaan, esim. muita samanaikaisia riskiä lisääviä tekijöitä.	Kodeiini vasta-aiheinen erittäin nopeille <i>CYP2D6</i> -metaboloijille, joilla haittariskit suurentuneet. Hitailla <i>CYP2D6</i> -metaboloijilla teho heikentynyt.
Trisykliset, SSRI-, psykoosilääkkeet (<i>CPY2D6</i> ja/tai <i>CYP2C19</i>)	Plasman lääkeainepitoisuus ja vaste-erojen selvittäminen	Heikko lääkevaste, huomattavat haittavaikutukset tai useat lääkekokeilut.	Suositukses: esim. GeneRx-tietokanta (terveysportti.fi), CPIC (cpicpgx.org).
Klopidogreeli (<i>CYP2C19</i>)	Puutteellinen vaste	Vaihtoehtoisten lääkitysten (esim. tikagrelori, prasugreeli) soveltuessa.	Hitailla <i>CYP2C19</i> -metaboloijilla teho heikentynyt. Vaihtoehtoisten lääkitysten harkinta.
Varfariini [<i>CYP2C9, VKORC1 (CYP4F2)</i>]	Annostarpeen arviointi erityisesti hoidon alussa	Suuren vuotoriskin potilas, tai ennen tiettyjä elektiiivisiä toimenpiteitä.	<i>CYP2C9</i> - ja <i>VKORC1</i> -variantit altistavat liialliselle antikoagulaatiolle. Annostelualgoritmi: warfaringdosing.org
Muut lääkehoidot	Vaikutuksen varmistaminen tai haittavaikutuksen välttäminen	Lääkeviranomaisten määräys tai farmakogenetiikan asiantuntijatahon suositus.	GeneRx-tietokanta (Terveysportti), CPIC (cpicpgx.org), PharmGKB (pharmgkb.org), valmisteyhteenvedot (Duodecim-lääketietokanta).

aiheuttamien haittavaikutusten vähentämisessä on vielä vahvistamatta (14). Farmakogeneettisten testien hinnat ovat kuitenkin selkeästi edullisemmat kuin esimerkiksi lääkkeiden aiheuttamien sairaalahoitoa vaativien haittavaikutusten kustannukset. Usean lääkevasteeseen vaikuttavan farmakogeenin genotyypin samanaikainen määrittäminen todennäköisesti vähentäisi käyntejä terveydenhuoltoon, kun kliinisesti merkittävät testitulokset olisivat tiedossa jo lääkkeitä määrätessä (14, 36).

Myös asenteet, lääkäreiden kuin potilaidenkin, vaikuttavat testaamisen yleistymiseen. Suomalaisen suhtautuminen perimästä saatavaan terveystietoon on pääosin myönteistä

(37). Suomalaisen lääkäreiden suhtautumista farmakogeneettisiin testeihin ei tiettävästi ole tutkittu. Yhdysvalloissa noin puolet (52 %) kyselytutkimukseen vastanneesta 37 lääkäristä joko ei aikonut käyttää tai ei tiennyt, käyttäisikö farmakogeneettistä tietoa tulevaisuudessa (38). Sen sijaan 614 potilaasta 75 % oli myöntäväisiä siihen, että heidän farmakogeneettistä tietoaan käytettäisiin lääkkeitä määrätessä.

Kansallisen genomistrategian mukaan kansalaisten tulisi saada halutessaan tietoa perimästään (3). Strategian tavoitteena on tarjota tasapuoliset mahdollisuudet perimän määrittämiseen. On tosin huomioitava, että potilaan tietoinen suostumus geeniperimänsä selvittä-

misestä voi edellyttää potilaiden tiedottamista paitsi testaamiseen liittyvistä hyödyistä, myös mahdollisista rajoituksista (39,40).

Lukuisista eduistaan huolimatta yhdelläkään farmakogeneettisellä testillä ei voida korvata potilaiden seurantaan lääkehoidon aikana. Esimerkiksi tiopuriinit voivat aiheuttaa potilaille paitsi luuydinhaittoja, myös muihin elimiin kohdistuvia haittoja, vaikka TPMT- ja NUDT15-metabolanopeudet todettaisi normaaleiksi. Samoin statiinien lihashaittavaikutuksille altistavat variantin c.521T>C lisäksi muutkin riskitekijät. Asianmukaisesti kohdennettuna farmakogeneettiset testit kuitenkin tukevat järkeviä lääkehoitopäätöksiä ja varmistavat lääkkeiden tehon ja auttavat estämään lääkkeiden aiheuttamia haittoja. Jatkossa myyntiluvan saaneissa lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa on yhä useammin farmakogeneettistä tietoa.

Lopuksi

Farmakogeneettistä testaamista tulisi edistää. Suomessa kannattaisi tutkia farmakogeneettisten testien hyödyntämistä havainnoivissa tutkimusasetelmissä, joissa saataisiin tosielämän tietoa testaamisen eduista ja rajoituksis-

ELISA PENNANEN, proviisori
Kuopion yliopistollinen sairaala

KIRSTI LAITINEN, FaT
Itä-Suomen yliopisto

RAIMO OJALA, erikoisproviisori
Kuopion yliopistollinen sairaala

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA
Maiju Welling

VASTUUTOIMITTAJA
Merja Laine

Ydinasiat

- ▶ Farmakogeneettisten tekijöiden selvittäminen voi tukea tehokkaan ja turvallisen lääkehoidon toteutumista.
- ▶ Farmakogeneettisestä testaamisesta on suosituksia ja ohjeistuksia, mutta testi on harvoin edellytyksenä lääkehoidon toteutukselle.
- ▶ Tällä hetkellä keskeinen ongelma on farmakogeneettisten testien vähäinen hyödyntäminen käytännössä.

ta. Maailmalla on kuvattu useita farmakogeneettisen testaamisen käyttöönottoon liittyviä projekteja, joista voitaisiin ottaa mallia myös suomalaiseen terveydenhuoltoon. Lääkäreiden arjessa farmakogenetiikka on edelleen melko uusi asia, joten koulutuksen ja tiedon jakamista tulisi lisätä. Luontevia tietolähteitä ovat sairauksien Käypä hoito -suositukset, joista osaan on jo lisätty ohjeistuksia ja huomautuksia farmakogeneettisten tekijöiden vaikutuksista lääkevalmisteisiin. Farmakogeneettisiä testejä voidaan hyödyntää terveydenhuollossa esimerkiksi **TAULUKON 4** tavoin. ■

SIDONNAISUUDET

Elisa Pennanen: Ei sidonnaisuuksia

Raimo Ojala: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer Oy, Nutricia Medical Oy), luottamustoimet (Kliinisen Farmasian Seura ry)

Kirsti Laitinen: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Kallio P, Pylkkänen L. Yksilöllistetty lääkehoito – tässä ollaan, minne mennään? *Sic!* 2017;3–4. www.fimea.fi.
2. Ehmann F, Caneva L, Prasad K, ym. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J* 2015;15:201–10.
3. Parempää terveyttä genomitiedon avulla. Kansallinen genomistrategia. Työryhmän ehdotus. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 24/2015. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö 2015.
4. Lauschke V, Ingelman-Sundberg M. Prediction of drug response and adverse drug reactions: From twin studies to Next Generation Sequencing. *Eur J Pharm Sci* 2019;130:65–77.
5. Pietarinen P, Tornio A, Niemi M. High frequency of CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype in the Finnish population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119: 291–6.
6. Kozyra M, Ingelman-Sundberg M, Lauschke V. Rare genetic variants in cellular transporters, metabolic enzymes, and nuclear receptors can be important determinants of interindividual differences in drug response. *Genet Med* 2017;19:20–9.
7. Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Amsterdam: European Medicines Agency 2011.
8. FDA guidances related to pharmacogenomics. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration 2019. www.fda.gov.
9. Eliglustaatti. Duodecim lääketietokanta 2020. www.terveysportti.fi.
10. Heliste J, Elenius K, Niemi M, ym. Farmakogenetiikka saapuu klinikkaan. *Duodecim* 2016;132:1561–8.
11. Alanne E, Joensuu H, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito – tätä päivää, tulevaisuutta vai toiveajattelua? *Duodecim* 2018;134:126–32.
12. Manolio T, Abramowicz M, Al-Mulla F, ym. Global implementation of genomic medicine: We are not alone. *Sci Transl Med*, julkaistu verkossa 3.6.2015. DOI:10.1126/scitranslmed.aab0194.
13. Luzum J, Pakyz R, Elsej A, ym. The pharmacogenomics research network translational pharmacogenetics program: outcomes and metrics of pharmacogenetic implementations across diverse healthcare systems. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:502–10.
14. van der Wouden C, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, ym. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium. *Clin Pharmacol Ther* 2017;101:341–58.
15. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration 2019. www.fda.gov.
16. Zanger U, Schwab M. Cytochrome P450 in drug metabolism: regulation of gene expression, enzymes activities and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013;138:103–41.
17. Cavallari L, Lee C, Beitelshes A, ym. Multisite investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:181–91.
18. Tansey K, Guipponi M, Hu X, ym. Contribution of common genetic variants to antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2013;73:679–82.
19. Hodgson K, Tansey K, Uher R, ym. Exploring the role of drug-metabolising enzymes in antidepressant side effects. *Psychopharmacology* 2015;232:2609–17.
20. Jukić M, Opel N, Ström J, ym. Elevated CYP2C19 expression is associated with depressive symptoms and hippocampal homeostasis impairment. *Mol Psychiatry* 2016;22:1155–63.
21. Fabbri C, Tansey K, Perlis R, ym. Effect of cytochrome CYP2C19 metabolizing activity on antidepressant response and side effects: meta-analysis of data from genome-wide association studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:945–54.
22. Kanerva J, Backman J. TPMT-geenitien käyttö parantaa atsatiopriini- ja 6-merkaptopuriinihoidon turvallisuutta ja tehoa. *Duodecim* 2008;124:1295–301.
23. Abaji R, Krajinovic M. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms in acute lymphoblastic leukemia, inflammatory bowel disease and autoimmune disorders: influence on treatment response. *Pharmgenomics Pers Med* 2017; 10:143–56.
24. Walker G, Harrison J, Heap G, ym. Association of genetic variants in NUDT15 with thiopurine-induced myelosuppression in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2019;321:773–85.
25. Link E, Parish S, Armitage J, ym. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med* 2008; 359:789–99.
26. Ramsey L, Johnson S, Caudle K, ym. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for SLC01B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:423–8.
27. GeneRx. Farmakogenominen tietokanta. Turku: Abomics Oy 2019. www.terveysportti.fi.
28. Ruokoniemi P, Strandberg T. Geneettinen alttius ja muut riskitekijät statiinien aiheuttamien lihashäntävaikeuksien taustalla. Käypä hoito 2020. www.kaypahoito.fi.
29. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. Amsterdam: European Medicines Agency 2020. www.ema.europa.eu.
30. Lapatto-Reiniluoto O, Patinen L, Niemi M, ym. Drug-related inadvertent deaths in a university hospital – a declining trend. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 117:421–6.
31. Kimmel S, French B, Kasner S, ym. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013;369:2283–93.
32. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson M, ym. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;369:2294–303.
33. Johnson J, Caudle E, Gong L, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:397–404.
34. Yang T, Zhou Y, Chen C, ym. Genotype-guided dosing versus conventional dosing of warfarin: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2019;44:197–208.
35. ISLAB Laboratorion tutkimusohjekirja. Kuopio: ISLAB 2019. <http://webohjekirja.mylabservices.fi/ISLAB/>.
36. Van Driest S, Shi Y, Bowton E, ym. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:423–31.
37. Haukkala A, Vornanen M, Halmesvaara O, ym. Suomalaisen geenitietämys ja suhtautuminen perimästä saatavaan terveys-tietoon. *Duodecim* 2018;134:1187–95.
38. St Sauver J, Bielinski S, Olson J, ym. Integrating pharmacogenomics into clinical practice: promise vs reality. *Am J Med* 2016;129:1093–9.
39. Bielinski S, Olson J, Pathak J, ym. Preemptive genotyping for personalized medicine: design of the right drug, right dose, right time – using genomic data to individualize treatment protocol. *Mayo Clin Proc* 2014;89:25–33.
40. Korngiebel D, Thummel K, Burke W. Implementing precision medicine: the ethical challenges. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:8–14.