UNIVERSITY OF HELSINKI

https://helda.helsinki.fi

Geenitestit ja lääkehoito

Tarkiainen, Katriina; Lehtisalo, Minna; Niemi, Mikko

2021
Suomen lääkäriliitto
http://hdl.handle.net/10138/327558
Tarkiainen, K, Lehtisalo, M & Niemi, M 2021, 'Geenitestit ja lääkehoito', Suomen lääkärilehti, Vuosikerta. 76, Nro 1-2, Sivut 56-59. < https://www.laakarilehti.fi/pdf/2021/SLL12021-56.pdf >

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository. https://helda.helsinki.fi
This is an electronic reprint of the original article.
This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.
Please cite the original version.

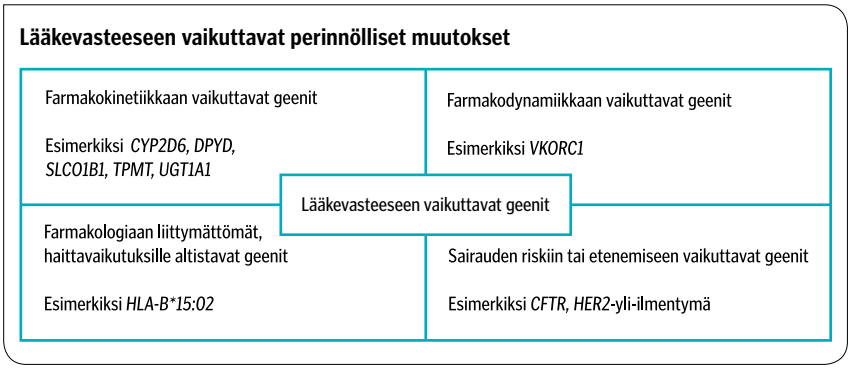
Geenitestit ja lääkehoito

Lääkehoitoihin vaikuttavien geenien tutkiminen voi auttaa suunnittelemaan potilaalle sopivan lääkehoidon ja ehkäisemään lääkehoitojen haittavaikutuksia tai parantamaan hoidon tehoa.

Yksilöiden välistä vaihtelua lääkkeiden vaikutuksissa selittävät yleisesti monet tekijät, kuten ikä, sukupuoli, tupakointi ja muu päihteiden käyttö, sairaudet sekä lääkkeiden yhteisvaikutukset. Merkittävä osa vaihtelusta kuitenkin liittyy perinnöllisiin tekijöihin. Farmakogenetiikka tutkii yksilöiden välisten perinnöllisten erojen vaikutusta lääkkeiden tehoon ja haittavaikutuksiin.

Geneettiset erot voivat vaikuttaa lääkkeiden vaikutuksiin monella tavalla (kuvio). Nykyään on tiedossa kymmeniä lääkkeitä, joihin potilaan perimä vaikuttaa kliinisesti merkittävästi. Suomalaisista yli 95 %:lla on vähintään yhdessä lääkehoitoon vaikuttavassa geenissä kliinisesti merkittävä muunnos (taulukot). Perintötekijöiden huomioimisesta lääkehoitojen yhteydessä on laadittu kansainvälisiä hoitosuosituksia, ja tietoa on myös joidenkin lääkkeiden valmisteyhteenvedoissa.

Seuraavassa esitellään muutamia esimerkkejä lääkkeistä, joita käytettäessä farmakogeneettisestä testauksesta on havaittu tutkimusnäytön perusteella olevan hyötyä.



Merkittävä osa lääkkeen vaikutusten vaihtelusta liittyy perinnöllisiin tekijöihin.

CYP2C19 ja klopidogreeli

Klopidogreeli on yleisesti käytetty antitromboottinen lääke. Vain pieni osa (noin 10 %) siitä metaboloituu elimistössä sytokromi P450 (CYP) -entsyymien välityksellä aktiiviseksi metaboliitiksi. Klopidogreelin farmakokinetiikassa ja tehossa on suuria eroja yksilöiden välillä, ja jopa 75 % niistä selittyy perinnöllisillä eroilla.

CYP2C19-entsyymin aktiivisuutta heikentävät perinnölliset muunnokset vähentävät klopidogreelin aktiivisen metaboliitin muodostumista, mikä johtaa puutteelliseen lääkehoidon tehoon. Perinnöllisesti normaalia hitaammilla tai hitailla CYP2C19-metaboloijilla on klopidogreelin puutteellisen tehon vuoksi lisääntynyt riski saada esimerkiksi vakavia sydäntapahtumia pallolaajennuksen jälkeen ja uusi aivoinfarkti aivoinfarktin jälkeen.

Normaalia hitaammille ja hitaille CYP2C19-metabolojille on suositeltavaa aloittaa klopidogreelin asemesta vaihtoehtoinen lääke (1).

LÄÄKEHOITOTYÖRYHMÄ: MARIA PAILE-HYVÄRINEN, HELENA KASTARINEN, JORMA LAHTELA, ANNELI LAUHIO, MINNA LEHTISALO, JAANA PUHAKKA, JORI RUUSKANEN, ANTON SAARINEN, MERJA VIIKKI
maria.paile-hyvärinen@fimea.fi

Klopidogreelin käyttö varsinkin sydäninfarktin pallolaajennushoidon yhteydessä on vähentynyt sen vaihtelevan tehon vuoksi. Hoidon teho voitaisiin kuitenkin turvata varmistamalla potilaan genotyyppi ennen klopidogreelilääkityksen aloittamista.

Viime vuonna julkaistussa tutkimuksessa verrattiin ST-nousuinfarktin pallolaajennushoidon yhteydessä genotyyppiohjattua trombosyyttiestäjähoitoa standardihoitoon (2). Genotyyppiohjatussa ryhmässä normaalia hitaammille ja hitaille CYP2C19-metaboloijille (40 % potilaista) valittiin hoidoksi joko tikagrelori tai prasugreeli, ja lopuille (60 % potilaista) aloitettiin klopidogreeli. Standardihoitoryhmässä trombosyyttiestäjä valittiin paikallisen hoitokäytännön mukaan ja vain 8 % potilaista sai klopidogreeliä. Tutkimuksessa tarkasteltiin yhdistelmämuuttujaa, johon kuului päätetapahtumina sydäninfarkti, stenttitromboosi, aivoinfarkti, verenvuoto ja kuolema mistä tahansa syystä, sekä verenvuodot omana päätemuuttujanaan. Genotyyppiohjattu hoito oli yhdistelmämuuttujan suhteen yhdenvertainen standardihoidon kanssa, ja vuotokomplikaatioita oli vähemmän.

Klopidogreelistä on jo laajasti saatavilla edullisempia geneerisiä valmisteita, joten genotyyppiohjattu trombosyyttiestäjähoito pienentäisi myös hoidon kustannuksia.

CYP2C19, CYP2D6 ja masennuslääkkeet

Perinnöllinen vaihtelu CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymien aktiivisuudessa voi vaikuttaa tiettyjen masennuslääkkeiden pitoisuuksiin ja vasteeseen kliinisesti merkittävässä määrin. Tämä on huomioitu myös uusimmassa depression Käypä hoito -suosituksessa. *CYP2C19*-genotyyppi voi vaikuttaa sitalopraamin, essitalopraamin ja sertraliinin pitoisuuksiin ja vaikutuksiin sekä osaan trisyklisistä masennuslääkkeistä (3,4). *CYP2D6*-genotyyppi puolestaan voi vaikuttaa paroksetiinin, fluvoksamiinin ja trisyklisiin masennuslääkkeisiin.

Lääkeaineiden farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan vaikuttavia geenejä

Lääkeaineiden farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan vaikuttavia geenejä ja niiden aktiivisuuteen vaikuttavien genotyyppien esiintyvyyksiä väestöissä (8,9). Kun aktiivisuus on lisääntynyt, henkilö on normaalia nopeampi metaboloija, ja kun aktiivisuus on voimakkaasti lisääntynyt, henkilö on erittäin nopea metaboloija. Kun aktiivisuus on vähentynyt, henkilö on normaalia hitaampi metaboloija, ja kun aktiivisuus puuttuu, henkilö on hidas metaboloija. N/A, muunnoksen esiintyvyydestä ei ole tietoa väestötasolla. CYP = sytokromi P450, DPYD = dihydropyrimidiinidehydrogenaasi, SLCO1B1 = solute carrier organic anion transporter 1B1 - kuljetusproteiini, TPMT = tiopuriini-S-metyyliransferaasi, VKORC1 = K-vitamiiniepoksidireduktaasin alayksikkö 1.

Geeni	Perinnöllinen aktiivisuus	Esiintyvyys väestöissä				Esimerkkilääkkeitä, joihin geenimuunnoksilla on kliinisesti merkittävä vaikutus
		suomalaiset %	eurooppalaiset %	itäaasialaiset %	afrikkalaiset %	
CYP2C9	Normaali	67	68	93	74	Fenytoiini Tulehduskipulääkkeet Varfariini
	Vähentynyt	30	29	7	24	
	Puuttuva	3	3	0,1	2	
CYP2C19	Voimakkaasti lisääntynyt	4	5	< 0,1	6	Amitriptyliini Essitalopraami Klopidogreeli Lansopratsoli Omepratsoli Pantopratsoli Sertraliini Sitalopraami Vorikonatsoli
	Lisääntynyt	22	26	2	23	
	Normaali	33	35	37	25	
	Vähentynyt	36	30	47	39	
	Puuttuva	5	3	14	7	
CYP2D6	Voimakkaasti lisääntynyt	7	3	1	14	Amitriptyliini Atomoksetiini Notriptyliini Kodeiini Ondansetroni Paroksetiini Tamoksifeeni
	Normaali	62	54	13	48	
	Vähentynyt	29	37	85	35	
	Puuttuva	3	6	0,5	3	
CYP3A5	Normaali	0,5	0,3	8	44	Takrolimuusi
	Vähentynyt	13	10	41	44	
	Puuttuva	86	89	51	11	
DPYD	Normaali	93	94	99,9	99	5-fluorourasiili Kapesitabiini Tegafuuri
	Vähentynyt	7	6	< 0,1	1	
	Puuttuva	0,1	0,04	< 0,1	<0,1	
SLCO1B1	Normaali	60	64	56	94	Atorvastatiini Lovastatiini Simvastatiini
	Vähentynyt	35	31	37	6	
	Puuttuva	5	4	6	0,1	
TPMT	Normaali	N/A	91	96	85	Atsatiopriini Merkaptopuriini Tioguaniini
	Vähentynyt	N/A	8	3	10	
	Puuttuva	N/A	0,2	< 0,1	0,3	
VKORC1	Normaali	37	40	1	81	Varfariini
	Vähentynyt	48	47	18	18	
	Puuttuva	15	14	81	1	

Perinnöllisesti hitailta metaboloijilta entsyymiaktiivisuus puuttuu kokonaan. Sen vuoksi lääkkeiden pitoisuudet elimistössä voivat näillä potilailla nousta tavallista suuremmiksi, mikä altistaa haittavaikutuksille. Kansainvälisen klii-

Lääkkeiden haittavaikutuksille altistavia geenimuunnoksia

Lääkkeiden haittavaikutuksille altistavien geenimuunnosten esiintyvyyksiä eri väestöissä (8,10).
N/A = muunnoksen esiintyvyydestä ei ole tietoa väestötasolla. F5 = hyytymistekijä V, HLA-B = human leukocyte antigen B -proteiini

Geeni	Riskialleelin kantajat	Esiintyvyys väestöissä				Esimerkkilääkkeitä, joihin geenimuunnoksilla on kliinisesti merkittävä vaikutus
		suomalaiset %	eurooppalaiset %	itäaasialaiset %	afrikkalaiset %	
F5	Heterotsygoottiset	4	6	< 0,1	0,8	Estrogeeniä sisältävä hormonaalinen ehkäisy ja hormonikorvaushoito
	Homotsygoottiset	0,05	0,1	< 0,1	< 0,1	
*HLA-B*15:02*	Heterotsygoottiset	N/A	0,1	22	9	Fenytoiini Karbamatsepiini Okskarbatsepiini
	Homotsygoottiset	N/A	< 0,1	2	0,2	
*HLA-B*57:01*	Heterotsygoottiset	3	11	2	0,7	Abakaviiri Flukloksasilliini
	Homotsygoottiset	0,03	0,3	< 0,1	< 0,1	
*HLA-B*58:01*	Heterotsygoottiset	N/A	5	24	3	Allopurinoli
	Homotsygoottiset	N/A	< 0,1	2	< 0,1	

nisen farmakogenetiikan implementaatiokonsortion (CPIC) suosituksen mukaan lääkehoito tulisi hitaille metaboloijille aloittaa tavanomaista pienemmällä annoksella tai vaihtoehtoisesti valita lääke, joka metaboloituu pääasiassa toisen entsyymin välityksellä.

Normaalia nopeammilla ja erittäin nopeilla metaboloijilla pitoisuudet voivat puolestaan olla tavallista pienempiä, jolloin teho voi jäädä puutteelliseksi tavanomaisilla annoksilla. Suomalaistutkimuksessa tutkittiin *CYP2C19*-genotyyppien esiintyvyyttä sitalopraamia tai essitalopraamia käyttäneillä itsemurhan tehneillä potilailla (5). Erittäin nopea *CYP2C19*-genotyyppi oli yliedustettuna itsemurhan tehneiden joukossa, mikä sopii mahdolliseen sitalopraamin ja essitalopraamin tavallista pienempään pitoisuuteen ja heikompaan tehoon. Erittäin nopeiden CYP2C19- tai CYP2D6-metaboloijien hoidossa suositellaan käytettäväksi lääkettä, jonka metabolia ei riipu näistä entsyymeistä.

Olisi järkevää tutkia kerralla kaikki tärkeimmät lääkehoitoihin vaikuttavat geenimuunnokset.

SLCO1B1 ja statiinit

Lihashaittavaikutukset lievästä ja melko yleisestä lihaskivusta harvinaiseen mutta potentiaalisesti hengenvaaralliseen rabdomyolyysiin ovat statiinihoidossa tunnettuja. Niille altistavat statiinin suuri annos, lääkeyhteisvaikutukset sekä potilaan korkea ikä ja monet yhtäaikaiset sairaudet. Osalla ihmisistä on lisäksi perinnöllisistä syistä suurentunut riski statiinien lihashaitoille.

SLCO1B1-geeni koodaa OATP1B1-proteiinia, joka kuljettaa statiineja verenkierrosta maksasoluihin. Sen perinnölliset muunnokset heikentävät proteiinin kuljetusaktiivisuutta, mikä voi nostaa monien statiinien pitoisuuksia plasmassa.

Erityisesti tämä vaikutus koskee simvastatiinia: aktiivisen simvastatiinihapon pitoisuudet plasmassa voivat nousta yli kolminkertaisiksi henkilöillä, joilla OATP1B1:n toiminta on perinnöllisesti heikentynyt. Näille potilaille suositellaan valitsemaan simvastatiinin sijaan toinen statiini. Vaihtoehtoisesti simvastatiinihoito voidaan aloittaa tavallista pienemmällä annoksella ja suurentaa annos maksimissaan 20 mg:aan vuorokaudessa (6).

SLCO1B1-geenimuunnokset voivat kuitenkin suurentaa myös muiden statiinien, kuten atorvastatiinin ja lovastatiinin, pitoisuuksia ja tämän vuoksi mahdollisesti lihashaittojen riskiä.

DPYD ja fluoropyrimidiinit

Fluoropyrimidiinit ovat keskeisiä monien kiinteiden syöpien, kuten rintasyövän sekä suolistosyöpien, hoidossa. *DPYD*-geeni koodaa dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymiä (DPD), joka metaboloi fluoropyrimidiinilääkkeitä. DPD-entsyymin aktiivisuutta heikentävät perinnölliset muunnokset lisäävät fluoropyrimidiinien aiheuttamien vakavien ja kuolemaan johtavien haittavaikutusten riskiä.

Fluoropyrimidiinit suositellaan aloittamaan tavanomaista pienemmällä annoksella henkilöille, joilla todetaan vähentynyt DPD:n aktiivisuus. Niiden käyttöä suositellaan välttämään kokonaan henkilöillä, joilla todetaan puuttuva DPD:n aktiivisuus (7).

DPYD-genotyypin määrittäminen on laajassa kliinisessä käytössä, koska ennakoivan *DPYD*-testauksen on todettu lisäävän potilasturvallisuutta ja vähentävän hoidon kokonaiskustannuksia.

Tulevaisuuden näkymiä

Farmakogeneettisiä geenimuunnoksia on toistaiseksi tutkittu pääasiassa yhtä lääkehoitoa varten kerrallaan. Olisi kuitenkin järkevää tutkia potilaalta kerralla

kaikki tärkeimmät lääkehoitoihin vaikuttavat geenimuunnokset ja tallentaa tiedot jatkoa varten helposti hyödynnettävään muotoon. Ennakoiva testaus olisi myös kustannustehokasta, koska kertaalleen tehdyn tutkimuksen tulokset ovat jatkossa käytettävissä tarpeen mukaan. Lääkehaitat aiheuttavat merkittäviä kustannuksia terveydenhuollolle, ja tieto potilaan kliinisesti merkittävästä genotyypistä voi auttaa ennakoimaan ja estämään haittoja.

Potilaat teettävät myös omatoimisesti yhä enemmän erilaisia geenitutkimuksia. Helena Kääriäinen ja Kristiina Aittomäki kuvasivat Duodecim-lehdessä, miten netistä tilattavien geenitestien myötä on syntynyt toimintaa, jossa terveydenhuollon ulkopuolinen toimija selittää tulosten merkitystä tutkitun terveydelle ja arvioi jatkotoimenpiteiden tarvetta. Harkinta lääkityksen muuttamisesta farmakogeneettisen testin tulosten perusteella kuuluu aina hoitavalle lääkärille. Potilaan itse hankkiman testin tuloksia tulkittaessa olisi lisäksi tärkeää varmistaa, että tutkimuksen tehnyt laboratorio on akkreditoitu, tutkimukset on tehty validoiduilla menetelmillä ja menetelmä kattaa relevantit geenimuunnokset. Saadut tulokset tulisi varmentaa terveydenhuollossa, jos niillä on vaikutusta potilaan lääkehoitoon.

Farmakogeneettiset testit yleistyvät, ja niiden tulkinta ja hyödyntäminen terveydenhuollossa helpottuu esimerkiksi lääkärin päätöksenteon tuen avulla. Farmakogenetiikkaa koskevissa kysymyksissä lääkärit voivat myös kääntyä kliinisen farmakologian erikoisalan puoleen.

Näyttöön perustuvia suosituksia perinnöllisten muunnosten huomioimisesta lääkehoidossa laativat esimerkiksi kansainvälinen Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium ja hollantilainen Dutch Pharmacogenetics Working Group. Myös Suomeen olisi hyvä saada riippumaton taho, joka laatisi kansallisia suosituksia farmakogeneettisten testien sisällöstä, käytöstä ja tulosten tulkinnasta. Nykytilanteessa testien käyttö ja tulkinta voivat riippua muun muassa paikallisesta saatavuudesta ja tulkinnan tuottajasta. Potilailla tulisi olla yhdenvertainen oikeus asialliseen farmakogeneettiseen tietoon ja sen yhdenmukaiseen tulkintaan. ●

KATRIINA TARKIAINEN
LT, kliinisen farmakologian erikoislääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, kliininen farmakologia

MINNA LEHTISALO
LL, erikoistuva lääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, kliininen farmakologia

MIKKO NIEMI
LKT, farmakogenetiikan professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS Diagnostiikkakeskus, kliininen farmakologia

KIRJALLISUUTTA

1 Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. Clin Pharmacol Ther 2013;94:317–23.
2 Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO ym. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. N Engl J Med 2019;381:1621–31.
3 Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K ym. 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.
4 Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. Clin Pharmacol Ther 2017;102:37–44.
5 Rahikainen AL, Vauhkonen P, Pett H ym. Completed suicides of citalopram users-the role of CYP genotypes and adverse drug interactions. Int J Legal Med 2019;133:353–63.
6 Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE ym. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther 2014;96:423–8.
7 Amstutz U, Henricks LM, Offer SM ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. Clin Pharmacol Ther 2018;103:210–6.
8 Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G ym. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. Nature 2020;581:434–43.
9 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;102:688–700.
10 Zhou Y, Krebs K, Milani L, Lauschke VM. Global frequencies of clinically important HLA alleles and their implications for the cost-effectiveness of preemptive pharmacogenetic testing. Clin Pharmacol Ther, verkossa ensin 14.6.2020. doi: 10.1002/cpt.1944

SIDONNAISUUDET
Katriina Tarkiainen, Minna Lehtisalo, Mikko Niemi: Ei sidonnaisuuksia.