

Genetikkenes rolle i person-tilpasset legemiddelbehandling

Sara Bremer

Apokus AS*

E-post: sara.bremer@apokus.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Artikkelen skal gi en introduksjon til fagfeltet farmakogenetikk og -genomikk, samt en overordnet oversikt over status for klinisk bruk av farmakogenetikk og -genomikk innenfor ulike terapiområder. Artikkelen vil også adressere noen av mulighetene og utfordringene knyttet til implementering av farmakogenetiske og genomiske analyser.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er basert på litteratursøk i PubMed og The Pharmacogenomics Knowledgebase, samt forfatterens egen kunnskap og erfaring. Søkene resulterte i 702 artikler, hvorav 42 ligger til grunn for denne oversikten.

Resultater

Bruken av farmakogenetiske analyser er stadig økende. Det utføres i dag analyser av omtrent 60 gener, som igjen kan gi informasjon om responsen på rundt 200 legemidler. Analysene omfatter genvarianter som påvirker farmakokinetikk, farmakodynamikk og risiko for legemiddeltoksicitet. Det finnes retningslinjer for genotypestyrt dosering for mer enn 50 legemidler. For flere legemidler stilles det også krav til genanalyse før oppstart av behandlingen. Dette gjelder spesielt for kreftlegemidler som virker ved å hemme bestemte somatiske mutasjoner.

Konklusjon

Farmakogenetiske analyser har fått en viktig rolle i persontilpasset legemiddelbehandling for noen legemidler og potensialet for videre bruk av farmakogenetikk og -genomikk er stort, spesielt innen kreftbehandling. Det er imidlertid behov for ytterligere standardisering av analysemetoder og klinisk tolking, samt kunnskap om kombinerte effekter av flere genvarianter.

HOVEDBUDSKAP

Farmakogenetikk har fått en viktig rolle i persontilpasset legemiddelbehandling for noen legemidler.

Det utarbeides stadig flere retningslinjer med genotypebaserte doseringsanbefalinger.

Utviklingen av ny analyseteknologi og kunnskap om farmakogenomikk kan bidra til at man kan forklare en større del av variasjonen i legemiddelrespons.

Potensialet for farmakogenomikk er spesielt stort innen kreftbehandling.

BAKGRUNN

Persontilpasset legemiddelbehandling

Persontilpasset medisin, også kjent som presisjonsmedisin, innebærer forebygging, diagnostikk, behandling og oppfølging tilpasset biologiske forhold hos den enkelte. Målet med persontilpasset legemiddelbehandling er å oppnå bedre effekt og færre bivirkninger, samt unngå behandling av pasienter som ikke vil ha effekt av legemidlet.

De siste tiårene har det skjedd en rivende utvikling innen genteknologi og forståelsen av genetik og genomikk. Dette har bidratt til stadig flere muligheter for persontilpasset medisin, og genetiske analyser er i ferd med å få en sentral rolle i individualisert legemiddelbehandling for noen legemidler.

Genetisk variasjon

Hvert menneske har et unikt arvestoff. Arvestoffet består av DNA-molekyler, og hele arvestoffet til et menneske kalles det humane genom. Det humane genom har cirka 21 000 gener som koder for ulike proteiner. Gene utgjør cirka 1–2 % av genomet, mens det resterende DNA-et kalles ikke-kodende DNA. Selv om alle mennesker har de samme genene, kan gensekvensen variere mellom individer. Variasjon i gensekvensen gir ulike varianter av et gen, og disse variantene kalles alleler. Alle individer har to kopier av hvert gen (unntatt genene på mannens kjønnskromosomer), der

den ene kopien er arvet fra far og den andre fra mor. Individer som har to like alleler i en bestemt posisjon i genomet, er homozygote, mens individer som har to ulike alleler er heterozygote i denne posisjonen. Kombinasjonen av alleler i en bestemt posisjon kalles ofte genotype.

Det finnes ulike typer genetisk variasjon. Den vanligste typen er enkeltnukleotidvarianter (*single nucleotide variant*, SNV), også kjent som enkeltnukleotidpolymorfismer (*single nucleotide polymorphism*, SNP), som innebærer endring i en enkelt base i DNA-sekvensen. Gjennomsnittlig finnes det en enkeltnukleotidvariant per 300–1000 baser i genomet (1). Andre typer genetisk variasjon er insersjoner og delesjoner hvor ett eller flere nukleotider henholdsvis er satt inn eller mangler i DNA-sekvensen. Kopitallsvariasjon er også vanlig, og innebærer at deler av genomet mangler eller finnes i flere kopier.

Forekomsten av ulike genvarianter (alleler) i en populasjon oppgis vanligvis som allel- og genotypfrekvenser. Frekvensene varierer ofte betydelig mellom populasjoner med ulikt geografisk opphav, og noen genvarianter finnes utelukkende i enkelte populasjoner. Dette gjelder blant annet mange av genvariantene i cytokrom P450 (CYP)-enzymene.

Genvarianter kan oppstå ved celledeling i kjønnscellene og dermed nedarves til neste generasjon. Disse genvariantene kalles gjerne kimbane (*germline*) eller arvelige genvarianter. Arvelige genvarianter kan i enkelte tilfeller også ha oppstått hos individet (*de novo*), det vil si at ingen av foreldrene har genvarianten. De fleste genvarianter oppstår imidlertid ved celledeling i kroppscellene (somatiske celler). Denne typen genvarianter går ikke i arv og kalles somatiske mutasjoner. Somatiske mutasjoner spiller en viktig rolle i kreftutvikling, og flere kreftlegemidler er utviklet for å virke spesifikt på celler med bestemte somatiske mutasjoner. De fleste kjente genvarianter som påvirker legemiddelrespons, er imidlertid arvelige genvarianter.

Effekt av genvarianter

Noen genvarianter har tilsynelatende ingen effekt. Andre genvarianter påvirker uttrykket

*Publikasjonen er ikke et produkt av arbeid utført i stilling ved Apokus.

eller funksjonen til proteiner, som videre kan påvirke kroppslige egenskaper, utseende, sykdomsrisiko og legemiddelrespons. Effekten avhenger ofte også av om genvarianten er til stede i én (heterozygot) eller to (homozygot) kopier. I mange tilfeller arves flere genvarianter samlet som en «pakke», en haplotype, og det er da ikke alltid kjent hvilke genvarianter i denne «pakken» som gir endringen i fenotype.

Farmakogenetikk og -genomikk

Farmakogenetikk kan defineres som vitenskapen om hvordan variasjon i en DNA-sekvens påvirker legemiddelrespons, mens farmakogenomikk handler om hvordan funksjonen til alle genene i genomet, og interaksjoner mellom disse, påvirker legemiddelrespons.

Allerede rundt år 510 f.Kr. bemerket Pythagoras at enkelte mennesker døde av hemolytisk anemi etter å ha spist favabønner, mens andre mennesker ikke fikk noen reaksjon (2). Årsaken til denne dødelige effekten er senere beskrevet å være en genetisk betinget mangel av enzymet glukose-6-fosfat dehydrogenase (G6PD) (3). Den samme enzymdefekten predisponerer også for hemolyse ved bruk av legemidler som acetylsalisylsyre, sulfonamider, enkelte antimarialamidler og rasburikase. På 1940- og 50-tallet ble det rapportert om flere tilfeller av legemiddeltoksisitet som ble knyttet til genetikk, og begrepet farmakogenetikk ble introdusert av Friedrich Vogel i 1959 (2). Det var imidlertid liten fremgang i fagfeltet inntil 80-tallet da nye analysemetoder, kloning av humane gener og mer avanserte programmer for legemiddelutvikling førte til at man fikk en bedre forståelse for variasjonen i legemiddelrespons. De første genvariantene som ble knyttet til legemiddelrespons, var genvarianter i legemiddelmetaboliserende enzymer. *CYP2D6*-genet som koder for cytokrom P450 (CYP) 2D6, ble klonet og karakterisert i 1987 (4). På 90-tallet kom flere studier som viste at *CYP2D6*- og *CYP2C19*-varianter var assosiert med farmakokinetikk og respons av blant annet trisykliske antidepressiva (TCA) (5). På samme tid ble det identifisert genvarianter som gir mangel av enzymet tiopurin-metyltransferase (TPMT), og dermed økt risiko for beinmargstoksisitet ved behandling med merkaptopurin og azatioprin (6). Disse funnene dannet grunnlaget for implementeringen av farmakogenetikk i klinisk praksis, og analyse av *CYP*- og *TPMT*-genvarianter har vært i klinisk bruk i Norge siden slutten av 90-tallet.

Siden det menneskelige genom ble ferdig kartlagt i 2003 har det blitt rapportert et stadig økende antall genvarianter med mulig betydning for legemiddelrespons. Implementeringen av farmakogenetikk i klinisk praksis har imidlertid ikke gått så raskt som forventet.

HENSIKT

Denne artikkelen skal gi en introduksjon til fagfeltet farmakogenetikk og -genomikk, samt

gi en overordnet oversikt over status for klinisk bruk av farmakogenetikk og -genomikk innenfor ulike terapiområder. Artikkelen vil også adressere noen av mulighetene og utfordringene knyttet til implementering av farmakogenetiske og -genomiske analyser.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Artikkelen er basert på litteratursøk og forfatterens egen erfaring og kunnskap. Det ble først utført søk i The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB) uten begrensninger i publikasjonstidspunkt. PharmGKB er en amerikansk, fritt tilgjengelig, nettbasert ressurs som samler, kuraterer og formidler informasjon om hvordan genvarianter kan påvirke legemiddelrespons (7). Nettsidene (www.pharmgkb.org) inneholder blant annet kunnskapsoppsummeringer og lenker til utvalgte vitenskapelige publikasjoner fra PubMed. PharmGKB har også integrert informasjon fra Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) og Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®), som begge utarbeider genotyperbaserte terapianbefalinger. PharmGKB inneholder i tillegg en oversikt over anbefalinger fra legemiddelmyndigheter som US Food and Drug Administration (FDA) og European Medicines Agency (EMA).

Det ble videre utført litteratursøk i PubMed. Søket ble avgrenset til artikler publisert de siste tre år på engelsk eller skandinavisk språk og som omhandler mennesker. Søkeordene var «*pharmacogenetics*» OR «*pharmacogenomics*» i kombinasjon med «*personalized medicine*» eller «*drug therapy*». Søkene ble avsluttet 25.07.2019.

Ved søk i PharmGKB ble det funnet totalt 297 publikasjoner hvorav 34 var CPIC-retningslinjer for klinisk bruk av farmakogenetikk. Søket i PubMed ga ytterligere 405 titler. Artiklenes relevans ble først vurdert på bakgrunn av tittel og sammendrag. Inklusionskriteriene var oppdaterte oversiktsartikler innen temaene som skulle belyses, samt originalartikler for temaer som ikke er dekket av oversiktsartikler. Totalt 108 artikler ble gjennomgått i fulltekst, hvorav 42 ligger til grunn for denne oversikten.

Informasjon om analysetilbud ble innhentet ved søk i Norsk portal for medisinskgenetiske analyser (www.genetikportal.no), EuroGentest (www.eurogentest.org og www.orpha.net) og nettsidene til laboratorier som utfører genetiske analyser. Allel- og genotypfrekvenser er hentet fra Ensembl genome browser (www.ensembl.org).

RESULTATER OG DISKUSJON

Bruken av farmakogenetiske analyser er stadig økende. Analysetilbudet utvides med flere gener og genvarianter, og flere pasienter får utført genanalyser. På internasjonal basis utføres det i dag analyser av omtrent 60 gener, som igjen kan gi informasjon om responsen

på rundt 200 virkestoffer. Implementeringen av farmakogenetikk avhenger av at informasjonen om relevante tester er tilgjengelig i preparatomtaler eller behandlingsprotokoller. Det er per i dag inkludert farmakogenetisk informasjon i preparatomtalen til mer enn 300 legemidler (godkjent av FDA, EMA, japanske og/eller kanadiske legemiddelmyndigheter), hvorav cirka 220 er registrert i Norge. Dette gjelder legemidler fra en rekke terapigrupper og omtalene spenner fra krav om gentest før oppstart av behandling til informasjon av akademisk interesse. En overordnet oversikt over legemidler med farmakogenetisk informasjon er vist i tabell 1. De fleste legemidlene hvor det stilles krav til gentest før oppstart brukes til kreftbehandling.

En viktig barriere mot implementering av farmakogenetikk i klinisk praksis, er at kunnskapen blant klinikere om hvordan resultatet fra genanalysen skal tolkes og brukes har vært begrenset. For å gjøre denne kunnskapen mer tilgjengelig har DPWG og CPIC utarbeidet genotyperbaserte terapianbefalinger for en rekke legemidler. En oversikt over terapianbefalingene til CPIC er gitt i tabell 2, mens en fullstendig oversikt finnes på nettsidene til PharmGKB.

Det vil videre bli gitt noen eksempler på legemidler hvor det brukes farmakogenetiske og -genomiske analyser i dag (basert på PharmGKB evidensnivå 1a–2b).

GENER SOM PÅVIRKER FARMAKOKINETIKK

Det er identifisert genvarianter som gir økt, redusert eller manglende aktivitet av metabolismeenzymer og transportører, og som dermed kan påvirke farmakokinetikk (legemiddelkonsentrasjon) og legemiddelrespons. Effekten av genvarianter i legemiddelmetaboliserende enzymer avhenger av om legemidlet gir som en farmakologisk aktiv forbindelse, eller en inaktiv forbindelse (prodrug) som må aktiveres av det aktuelle enzymet, og av forholdet i farmakologisk aktivitet mellom modersubstans og metabolitt. Effekten påvirkes også av hvor stor andel av legemidlet som elimineres via det aktuelle enzymet.

For legemiddelmetaboliserende enzymer klassifiseres genotyper ofte etter forventet metabolsk aktivitet som: langsom (*poor metabolizer*, PM), intermedieær (*intermediate metabolizer*, IM), normal (*normal metabolizer*, NM), rask (*rapid metabolizer*, RM) eller ultrarask (*ultrarapid metabolizer*, UM). Klassifiseringen kan imidlertid variere noe mellom ulike fagmiljøer. Dette gjelder for eksempel *CYP2C19*1/*17* genotypen som klassifiseres som RM av CPIC og som NM av DPWG (8).

Cytokrom P450 (CYP)-enzymssystemet

Cytokrom P450 (CYP)-enzymer i CYP-familie 1–3 spiller en viktig rolle i legemiddelmetabolisme. Det er identifisert genvarianter

Tabell 1. Eksempler på legemidler med farmakogenetisk informasjon i preparatomtaler godkjent i Europa og/eller USA.

Legemiddelgruppe (ATC-kode)	Klassifisering av farmakogenetisk informasjon*	Legemiddelmyndighet
Mage- og tarmmidler (A02, A03, A07)	Bør tas hensyn til: esomeprazol, omeprazol, pantoprazol, sulfasalazin	FDA
Antidiabetika (A10)	Bør tas hensyn til: sulfonylurea	FDA
Fordøyelses- og stoffskiftepreparater (A16)	Testing kreves: eliglustat, elosulfase alfa, migalastat, natriumfenylobutyrate, velaglucerase alfa	FDA, EMA
Antitrombotiske midler og antihemoragika (B01, B02)	Bør tas hensyn til: klopidogrel, tikagrelor, warfarin, eltrombopag Akademisk interesse: prasugrel, rivaroksaban	FDA og/eller EMA
Hjerte- og karlegemidler (C01, C07, C10)	Testing kreves: lomitapid Testing anbefales: simvastatin Bør tas hensyn til: karvedilol, rosuvastatin Akademisk interesse: flere betablokkere og statiner	FDA, EMA og/eller Swissmedic
Kjønns hormoner og urologika (G03, G04)	Bør tas hensyn til: etinyløstradiol, darifenacin, fesoterodin, tamulosin, tolterodin Akademisk interesse: flere andre urologika	FDA, EMA og/eller Swissmedic
Antiinfektiva (J01, J02, J04, J05)	Testing kreves: abakavir, maraviroc Testing anbefales: atazanavir Bør tas hensyn til: ceftriaxon, nitrofurantoin, sulfametoksazol, trimetoprim, vorikonazol, dapson, dolutegravir, efavirenz Akademisk interesse: flere andre antiinfektive	FDA, EMA og/eller Swissmedic
Antineoplastiske midler (L01)	Testing kreves: de fleste proteinkinasehemmere og monoklonale antistoff, arsenetrioksid, vinkristin Testing anbefalt: fluoropyrimidiner, irinotekan, merkaptopurin Bør tas hensyn til: busulfan	FDA, EMA og/eller Swissmedic
Endokrin terapi (L02)	Testing kreves: anastrozol, eksemestan, fulvestrant, letrozol, tamoksifen Bør tas hensyn til: flutamid	FDA
Immunmodulerende (L03, L04)	Testing kreves: lenalidomid Testing anbefalt: azatioprin Bør tas hensyn til: peginterferon-alfa, mykofenolat, ustekinumab Akademisk interesse: belimumab, sirolimus	FDA
Legemidler som virker på muskler/skjelett (M01, M04)	Bør tas hensyn til: celekoksib, meloksikam, piroksikam, lesinurad, probenecid	FDA og/eller Swissmedic
Anestetika og analgetika (N01, N02)	Bør tas hensyn til: kodein, tramadol, lokalanestetika (aminomider), inhalasjonsanestetika (fluraner)	FDA
Antiepileptika (N03)	Testing kreves: karbamazepin, okskarbazepin, valproat Bør tas hensyn til: fenytoin, fosfenytoin, brivaracetam	FDA og/eller Swissmedic
Psykofarmaka (N04, N05)	Bør tas hensyn til: aripiprazol, klozapin, perfenazin, klomipramin, duloksetin, doksepin, diazepam, amitriptylin, nortriptylin, citalopram, escitalopram, fluvoksamin, venlafaksin, vortiooksetin, atomoksetin, modafinil, kodein, tramadol, donepezil Akademisk interesse: flere andre legemidler	FDA, EMA og/eller Swissmedic
Andre legemidler som virker på nervesystemet (N07)	Testing kreves: tetrabenazin Bør tas hensyn til: amifampridin	FDA og/eller EMA
Virkning på respirasjonssystemet (R07)	Testing kreves: ivakaftor, lumakaftor	FDA og EMA
Andre (V03)	Testing kreves: rasburikase	FDA

Kilde: www.pharmgkb.org/labelAnnotations

*Klassifisering av farmakogenetisk informasjon:

- **Testing kreves:** Det må utføres testing på gen-, protein- eller kromosomnivå før legemidlet tas i bruk. Anbefalingen gjelder i noen tilfeller bare for en subgruppe med pasienter.
- **Testing anbefales:** Det bør utføres testing på gen-, protein- eller kromosomnivå før legemidlet tas i bruk. Anbefalingen gjelder i noen tilfeller bare for en subgruppe med pasienter.

- **Bør tas hensyn til:** Legemiddelrespons eller -toksisitet kan påvirkes av genvariant. Det bør tas hensyn til kjente genvarianter ved oppstart/oppfølging av legemiddelbehandling, men det stilles ikke krav til testing før oppstart.
- **Akademisk interesse:** Legemiddelrespons kan påvirkes av genvariant, men den kliniske betydningen er i liten grad kjent. Ingen tiltak nødvendig.

Tabell 2. Oversikt over legemiddel-gen-assosiasjoner som er beskrevet i CPIC-retningslinjer per 01.03.2020*

Legemiddel	Gen(er)	Retningslinje publisert/oppdatert
Ivakaftor	CFTR	mars 2014 (tilleggsinformasjon oppdatert mai 2019)
Efavirenz	CYP2B6	apr. 2019
Klopidogrel	CYP2C19	sep. 2013 (tilleggsinformasjon oppdatert mars 2017)
Vorikonazol	CYP2C19	des. 2016
Fenytoin	CYP2C9, HLA-B	nov. 2014
Warfarin	CYP2C9, VKORC1, CYP4F2	des. 2016
Atomoksetin	CYP2D6	feb. 2019 (tilleggsinformasjon oppdatert okt. 2019)
Kodein	CYP2D6	apr. 2014 (tilleggsinformasjon oppdatert okt. 2019)
Ondansetron, tropisetron	CYP2D6	des. 2016 (tilleggsinformasjon oppdatert okt. 2019)
Tamoksifen	CYP2D6	jan. 2018 (tilleggsinformasjon oppdatert okt. 2019)
Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)	CYP2C19, CYP2D6	aug. 2015 (tilleggsinformasjon oppdatert okt. 2019)
Trisykliske antidepressiva	CYP2C19, CYP2D6	des. 2016 (tilleggsinformasjon oppdatert okt. 2019)
Takrolimus	CYP3A5	jul. 2015
Fluoropyrimidinlegemidler	DPYD	okt. 2017 (tilleggsinformasjon oppdatert jan. 2020)
Rasburikase	G6PD	aug. 2014 (tilleggsinformasjon oppdatert sep. 2018)
Karbamazepin, okskarbazepin	HLA-A, HLA-B	des. 2017
Abakavir	HLA-B	apr. 2012
Allopurinol	HLA-B	feb. 2013 (tilleggsinformasjon oppdatert jun. 2015)
Interferon alfa	IFNL3	feb. 2014
Flyktige halogenerte anestesimidler	RYR1, CACNA1S	nov. 2019
Simvastatin	SLCO1B1	okt. 2014
Tiopurinlegemidler	TPMT, NUDT15	nov. 2018 (tilleggsinformasjon oppdatert feb. 2019)
Atazanavir	UGT1A1	sep. 2015 (tilleggsinformasjon oppdatert nov. 2017)

*Retningslinjene er tilgjengelige fra: www.cpicpgx.org/guidelines

med klinisk betydning i CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2B6- og CYP3A5-genene. Blant disse er CYP2D6 det mest polymorfe genet, med over 100 ulike genvarianter. Omtrent 5–10 % av nord-europeere har en genotype som medfører fravær av CYP2D6-aktivitet, mens cirka 1–2 % har genetisk betinget CYP2C19-mangel. Forekomsten av genotyper som gir økt eller redusert CYP-aktivitet, er betydelig høyere. Genvarianter i CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2E1 og CYP3A4 har også blitt assosiert med endret legemiddelmetabolisme, men den kliniske betydningen av disse genvariantene er i mindre grad kartlagt.

CYP- og psykofarmaka

Etter oppstart med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) tar det vanligvis flere uker før pasienter oppnår full effekt. I tillegg varierer effekten mellom pasienter. Det er rapportert at omtrent halvparten av pasienter med alvorlige depressive lidelser ikke får tilstrekkelig effekt av behandlingen (9). Mange opplever også bivirkninger som søvnvansker, hode-

pine, mage-/tarmproblemer og seksuell dysfunksjon. I sjeldne tilfeller kan SSRI/SNRI også ha mer alvorlige bivirkninger som hjerterytmeforstyrrelser.

Paroksetin, fluvoksamin og venlafaksin metaboliseres primært via CYP2D6, mens citalopram, escitalopram og sertralin hovedsakelig metaboliseres via CYP2C19. Ulike CYP2D6- og CYP2C19-genvarianter har blitt assosiert med risiko for bivirkninger eller manglende effekt av SSRI-behandlingen (9). CPIC- og DPWG-retningslinjene anbefaler at pasienter som er ultrarask CYP2D6-metabolisør, ikke får SSRI/SNRI som primært metaboliseres via CYP2D6. Videre anbefaler retningslinjene at pasienter som er langsomme CYP2D6 eller CYP2C19-metabolisører, starter med en lavere dose, eller får et antidepressiva som i liten grad metaboliseres via det aktuelle enzymet (9, 10).

Trisykliske antidepressiva (TCA) metaboliseres hovedsakelig av CYP2D6 og CYP2C19, og ulike genvarianter i disse enzymene er assosiert med respons og bivirkninger av behandlingen. Retningslinjene anbefaler blant annet at pasienter som er ultrarask eller langsomme CYP2D6-metabolisører behandles med alternative legemidler, får en genotype-

tilpasset dose og/eller følges opp med legemiddelmonitorering (5).

De antipsykotiske legemidlene aripiprazol, haloperidol og zuklorentiksol metaboliseres av blant annet CYP2D6, og retningslinjene fra DPWG og EMA anbefaler at pasienter med redusert CYP2D6-aktivitet får lavere doser av disse legemidlene (11).

CYP2C19 og vorikonazol

Soppmidlet vorikonazol metaboliseres hovedsakelig av CYP2C19. Flere studier har rapportert assosiasjoner mellom CYP2C19-genvarianter og vorikonazolrespons og -toksisitet (nevrotoksisitet og levertoksisitet). CPIC anbefaler derfor at pasienter med to CYP2C19-variantalleler får et alternativt legemiddel som ikke metaboliseres via CYP2C19, mens DPWG anbefaler dosejustering og legemiddelmonitorering (10, 12).

CYP2C19 og klopidogrel

Platehemmeren klopidogrel er et inaktivt prodrug som må aktiveres via CYP2C19, for å virke. Pasienter med genvarianter som gir redusert eller manglende CYP2C19-aktivitet, vil dermed ha økt risiko for terapivikt og

blodpropp. CPIC anbefaler at disse pasientene behandles med andre platehemmere som ikke må aktiveres av CYP2C19, for eksempel prasugrel, tikagrelor eller acetylsalisylsyre avhengig av indikasjon (13).

CYP2D6 og opioider

Kodein og tramadol har selv liten eller ingen smertestillende effekt, men omdannes via blant annet CYP2D6 til metabolitter med sterke smertestillende effekter. Genvarianter som gir økt, redusert eller manglende CYP2D6-aktivitet, har blitt assosiert med henholdsvis økt, redusert eller manglende smertestillende effekt av kodein og tramadol. Det anbefales derfor at pasienter som er langsomme eller ultraraskе metabolisører, heller får smertestillende behandling med andre opioider eller ikke-opioide analgetika (14).

CYP2D6 og tamoksifen

Antiøstrogener tamoksifen omdannes hovedsakelig via CYP3A4 og CYP2D6 til metabolitter som har 100 ganger kraftigere antiøstrogener effekt enn tamoksifen. Flere studier har vist at pasienter med genvarianter som gir redusert eller manglende CYP2D6-aktivitet, har økt risiko for tilbakefall av brystkreft. CPIC og DPWG anbefaler derfor at disse pasientene heller får behandling med aromatasehemmere (10, 15). Dokumentasjonen er imidlertid begrenset, og flere behandlingsretningslinjer har ingen anbefaling om CYP2D6-genotyping per i dag. De samme retningslinjene fraråder imidlertid kombinasjon med CYP2D6-hemmere (16, 17).

CYP2B6 og efavirenz

Efavirenz er et viktig legemiddel ved hiv-behandling. Efavirenz metaboliseres av CYP2B6, og pasienter med genvarianter som gir redusert eller manglende CYP2B6-aktivitet, har økt risiko for CNS-toksisitet. CPIC-retningslinjene anbefaler derfor at pasienter med redusert eller manglende CYP2B6-aktivitet får en lavere efavirenzdose ved oppstart (18).

CYP3A5 og takrolimus

Takrolimus inngår i de fleste immundempende regimer etter organtransplantasjon. Høye konsentrasjoner kan gi nyretoksisitet, mens for lav konsentrasjon øker risiko for avstøtning av det transplanterte organet. Takrolimus metaboliseres hovedsakelig via CYP3A4 og CYP3A5. Omtrent 90 % av europeere har imidlertid en genotype som gir CYP3A5-mangel, og standard takrolimus startdose er tilpasset denne gruppen som har lavere CYP3A-aktivitet. Mange land, inkludert Norge, utfører derfor CYP3A5-genotyping før oppstart med takrolimus, og pasienter som har funksjonelt CYP3A5-enzym, starter med 1,5–2,5 ganger høyere takrolimusdose enn pasienter med CYP3A5-mangel (10, 19).

TPMT, NUDT15 og tiopurinlegemidler

Tiopurinlegemidlene azatioprin og merkaptopurin er mye brukt i behandlingen av autoimmune sykdommer og maligne blodsykdommer.

Enzymene TPMT (tiopurin S-metyltransferase) og NUDT15 (nukleosid difosfatase) spiller en viktig rolle i detoksiferingen av disse legemidlene. Omtrent 8–10 % av europeere har en TPMT-genotype som gir redusert TPMT-aktivitet, mens cirka 0,3 % av befolkningen har genetisk betinget TPMT-mangel. Genvarianter som gir redusert NUDT15-aktivitet er sjeldne blant europeere, men har forekomst inntil 20 % i enkelte asiatiske populasjoner.

Pasienter med redusert eller manglende TPMT- eller NUDT15-aktivitet har økt risiko for alvorlig beinmargstoksisitet ved tiopurinbehandling. Det anbefales derfor at pasienter med redusert aktivitet av disse enzymene får en lavere tiopurin startdose, mens pasienter som mangler ett eller begge disse enzymene behandles med et alternativt legemiddel eller starter med en svært lav dose av tiopurinlegemiddel (6, 10). TPMT-genotyping utføres i dag ofte som rutineanalyse, før oppstart med tiopurinlegemidler.

DPYD og fluoropyrimidinlegemidler

Fluoropyrimidinlegemidlene 5-fluorouracil, kapecitabin og tegafur er mye brukt i behandlingen av flere ulike kreftformer. Omtrent 10–40 % av pasientene som behandles, utvikler imidlertid alvorlig og ofte livstruende toksisitet av behandlingen (20). Enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD, kodet av DPYD-genet) spiller en viktig rolle i detoksiferingen av fluoropyrimidinene. Omtrent 3–5% av europeere har en DPYD-genotype som gir redusert DPD-aktivitet, mens 0,2 % har DPD-mangel (21). Redusert eller manglende DPD-enzymaktivitet er forbundet med økt risiko for livstruende toksisitet. Det anbefales derfor at pasienter med manglende DPD-aktivitet ikke bør få fluoropyrimidinlegemidler, mens pasienter med redusert DPD-aktivitet bør starte med en betydelig redusert dose (20). Informasjonen om DPYD-genotyper er også inkludert i norske preparatomtaler.

UGT1A1 og irinotekan

UDP-glukuronyltransferaser (UGT) 1A1 katalyserer metabolismen og detoksiferingen av den aktive metabolitten (SN-38) til kreftlegemidlet irinotekan (prodrug). Rundt 5–15 % av europeere har en UGT1A1-genotype som gir kraftig redusert enzymaktivitet, samt økt risiko for livstruende hematologisk toksisitet ved irinotekanbehandling (22). PharmGKB, FDA og DPWG anbefaler at pasienter som er UGT1A1 PM, får en lavere startdose irinotekan, men det anbefales foreløpig ikke systematisk screening av UGT1A1-genotype før oppstart (10, 23).

SLCO1B1 og statiner

Alle statinene kan gi muskelbivirkninger, som i sjeldne tilfeller kan utvikles til myopati

og rbdomyolyse (24). Transportproteinet OATP1B1 som kodes av *SLCO1B1*-genet, sørger for opptak av statiner fra sirkulasjonen til lever, hvor de virker. Flere studier har vist assosiasjoner mellom en *SLCO1B1*-genvariant som gir redusert transportfunksjon, og risiko for alvorlige muskelbivirkninger. Assosiasjonen er viktigst og best dokumentert for simvastatin. Retningslinjene angir at pasienter som er homozygote for denne *SLCO1B1*-genvarianten får lave simvastatindoser eller et annet statin (10, 24). *SLCO1B1*-genotyping utføres ikke som rutineanalyse før oppstart med statiner per dag.

GENER SOM PÅVIRKER FARMAKODYNAMIKK

Variasjoner i gener som koder for reseptorer, enzymer, ionekanaler eller transportproteiner som legemidlet virker via, kan påvirke farmakodynamikken til legemidler og dermed også effekt og bivirkningsprofil.

Genvarianter som påvirker transport og virkning av neurotransmittere og opioider

Varianter i gener som koder for blant annet serotonintransportøren SLC6A4, serotoninreseptoren HTR2A, dopaminreseptoren DRD2, katekol-o-metyltransferase (COMT) og opioidreseptoren OPRM1 har blitt knyttet til farmakodynamisk respons av ulike psykofarmaka og opioider (25–29). Dokumentasjonen er imidlertid begrenset, og hverken CPIC eller DPWG anbefaler rutinemessig analyse av disse genvariantene per i dag (30, 31).

VKORC1 og warfarin

Warfarin er en antikoagulant som virker ved å hemme enzymet vitamin K-epoksid-reduktase kompleks 1 (VKORC1). Warfarinresponsen, og dermed dosebehovet, varierer i stor grad mellom individer. Noe av denne variasjonen skyldes en relativt vanlig VKORC1-genvariant som gir redusert VKORC1-enzymaktivitet (allelfrekvens cirka 40 % blant europeere). I tillegg er det rapportert om CYP2C9-genvarianter og en rekke ikke-genetiske faktorer som bidrar til forskjeller i warfarinrespons. Basert på denne kunnskapen er det utviklet flere algoritmer som estimerer warfarin dosebehov basert på genetisk og ikke-genetisk informasjon (32).

Cystisk fibrose transmembran regulator (CFTR)

Cystisk fibrose er en arvelig sykdom som fører til utskillelse av unormalt seigt slim i flere organer, spesielt i luftveier og mage-tarmkanalen. Sykdommen skyldes ulike genvarianter som fører til defekter i CFTR-transportøren, som er viktig for å regulere ionetransport. Legemidlene ivakaftor og lumakaftor er designet for å korrigere defekter i CFTR-transportøren. Legemidlene vil imidlertid bare fungere ved bestemte typer genfeil. Det stilles

derfor krav til at det er utført *CFTR*-genanalyse før oppstart med disse legemidlene (33).

KREFTBEHANDLING

Kreft skyldes genfeil som oppstår i kreftcellene, såkalte somatiske mutasjoner. Mange av disse genfeilene gir en hurtig og ukontrollert cellevekst. Flere nyere kreftlegemidler, såkalte *ni*-er og *ma*-er, virker ved å hemme celler med bestemte somatiske mutasjoner.

Tyrosinkinaser (EGFR, HER2/ERBB2, BCR-ABL1)

Mange kreftformer er assosiert med muterte tyrosinkinaser som har blitt overaktive, og driver hurtig vekst av kreftceller. Tyrosinasehemmere er en gruppe kreftlegemidler som virker ved å hemme disse overaktive tyrosinasehemmerene vil imidlertid bare ha effekt ved tilstedeværelse av bestemte somatiske mutasjoner i kreftcellene. Noen viktige eksempler er gitt nedenfor.

Legemidlene erlotinib, gefitinib og afatinib virker ved å hemme overaktiv epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) i kreftceller. Pasienter med enkelte aktiverende *EGFR*-mutasjoner har vanligvis god effekt, mens pasienter uten disse mutasjonene vil ha liten nytte av behandlingen (34, 35). Andre mutasjoner er assosiert med resistens mot legemidlene (35). I Norge anbefales det rutinemessig *EGFR*-genanalyse av alle pasienter med ikke-småcellet lungekreft (unntatt plateepitelkarsinom) (36). Cetuximab og panitumumab hemmer også EGFR og brukes blant annet for å hemme veksten av kreftceller ved hode-hals-kreft og kolorektalkreft. Omtrent halvparten av pasientene har imidlertid *NRAS*- og *KRAS*-mutasjoner som aktiverer EGFR-signalveien uavhengig av stimuli slik at cetuximab og panitumumab ikke vil ha noen effekt. Preparatometalene har derfor krav til *NRAS*- og *KRAS*-genanalyse før oppstart med disse legemidlene.

Imatinib, dasitinib, nilotinib, bosutinib og ponatinib hemmer flere strukturelt beslektede tyrosinkinaser, som blant annet *Abl/Bcr-Abl*, reseptortyrosinase *c-Kit* og platederivert vekstfaktorreseptor (*PDGFR*). Behandlingsresponsen av de ulike legemidlene er knyttet til tilstedeværelsen av spesifikke genvarianter og preparatometalene angir krav til at det er utført gentesting før oppstart av behandlingen. Videre brukes også *BCR-ABL*-genanalyse for å monitorere behandlingsrespons.

ErbB2, også kjent som *HER2*, er en tyrosinase som blant annet er overuttrykt i noen typer brystkreft. Trastuzumab, pertuzumab og lapatinib hemmer *HER2* og dermed også vekst av kreftceller som uttrykker *HER2*. Legemidlene vil imidlertid bare ha effekt på kreftceller med *HER2*-genamplifisering og det stilles derfor krav til at det er utført *HER2*-genanalyse før oppstart med legemidlene.

Serin/treonin-kinasen BRAF

Serin/treonin-kinasen *BRAF* spiller en viktig rolle i reguleringen av celleproliferasjon og -differensiering. Noen *BRAF*-genvarianter øker *BRAF*-aktiviteten og er assosiert med kreftutvikling. Vemurafenib og dabrafenib brukes i behandlingen av malignt melanom hvor det er påvist en spesifikk somatisk mutasjon i *BRAF*-genet. Legemidlene har imidlertid ingen effekt på celler som ikke har denne mutasjonen. Preparatometalene angir derfor at det skal være utført genanalyse av tumor før oppstart med disse legemidlene.

GENER SOM PÅVIRKER RISIKO FOR LEGEMIDDELTOKSISITET

HLA-genotyper

Humane leukocytantigen (*HLA*)-molekyler spiller en sentral rolle i antigenpresentasjon og aktivering av T-lymfocytter. *HLA*-genene er blant de mest polymorfe genene i det humane genom. Dette gjelder spesielt genene som koder for *HLA-A* og *HLA-B*, hvor det er identifisert flere tusen ulike genvarianter. Flere *HLA*-genvarianter er assosiert med økt risiko for alvorlige hudbivirkninger ved bruk av enkelte legemidler (37). Genvariantene er vanligst i asiatiske populasjoner (forekomst < 30–40 %) og sjeldnere i nordeuropeiske populasjoner (< 7–8 %).

Abakavir

Det er identifisert én *HLA-B*-genvariant (*HLA-B*57:01*) som gir 50 % økt risiko for livstruende hypersensitivitetsreaksjoner ved bruk av nukleosidanalogen abakavir. Det utføres derfor vanligvis *HLA-B*-genanalyser før oppstart med abakavir, og pasienter med risikoallelet får alternative legemidler (38).

Fenytoin, karbamazepin og okskarbazepin

Enkelte *HLA-A* (*HLA-A*31:01*)- og *HLA-B* (*HLA-B*15:02*)-genvarianter er assosiert med utviklingen av akutte, livstruende hypersensitivitetsreaksjoner (blant annet Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse) ved bruk av antiepileptikaene fenytoin, karbamazepin og okskarbazepin. *CPIC*-retningslinjene anbefaler derfor at pasienter med disse genvariantene, unngår fenytoin, karbamazepin og okskarbazepin, og får behandling med alternative legemidler (39, 40). Genvariantene er relativt sjeldne blant nordeuropeere (< 7–8 %) og det er ikke implementert gentesting før oppstart med disse legemidlene i Norge.

Allopurinol

Pasienter med én bestemt *HLA-B*-genvariant (*HLA-B*58:01*) har økt risiko for alvorlige hudbivirkninger ved bruk av allopurinol. Flere behandlingsretningslinjer fraråder derfor bruk av allopurinol hos pasienter som er kjente bærere av denne genvarianten (41, 42). Genvarianten er relativt sjelden blant nordeuropeere (< 5–6 %), og det er ikke

implementert gentesting før oppstart med allopurinol i Norge.

Glukose-6-fosfat dehydrogenase (G6PD)

Enzymet glukose-6-fosfat dehydrogenase (*G6PD*) er viktig for å beskytte erythrocytter mot oksidativt stress. Det er identifisert flere hundre genvarianter som kan påvirke aktiviteten til *G6PD*-enzymet (3). Individuer med genvarianter som gir redusert *G6PD*-aktivitet, har økt risiko for hemolytisk anemi ved bruk av legemidler som kan utsette erythrocyttene for oksidativt stress. Dette omfatter blant annet legemidler som acetylsalisylsyre, sulfonamider, enkelte antimalariamidler og rasburikase. Flere av disse legemidlene skal derfor ikke brukes av pasienter med kjent *G6PD*-mangel. Amerikanske preparatometaler anbefaler i tillegg at det utføres *G6PD*-genotyping eller fenotyping før oppstart med blant annet rasburikase hos risikoindivider (3).

UTFORDRINGER

Manglende kunnskap om klinisk tolkning av genvarianter

Hvert individ antas å ha > 20 000 genvarianter i kodende sekvenser, og bare et fåtall av disse har en kjent effekt (43). De fleste forskjellene i legemiddelrespons mellom individer skyldes ikke en enkelt genvariant, men en kombinasjon av flere genvarianter, andre pasientfaktorer og miljøfaktorer. Dette innebærer at den prediktive verdien av gentesting kan være begrenset. For enkelte legemidler kan det derfor være aktuelt å predikere legemiddelrespons basert på en kombinasjon av informasjon om genetik, pasientfaktorer og miljøfaktorer (se for eksempel www.warfarindosing.org).

Variierende allelfrekvenser mellom befolkningsgrupper innebærer at observasjonene i én befolkning ikke nødvendigvis er relevante for en annen befolkning. De fleste farmakogenetiske studier er utført i kaukasiske og asiatiske populasjoner, mens data fra afroamerikanere ofte ekstrapoleres til å representere afrikanske populasjoner. Disse populasjonene er imidlertid i liten grad representative for alle de ulike populasjonene som finnes i disse områdene.

Det forventes ofte at nytteverdien til nye behandlingsstrategier dokumenteres gjennom randomiserte kontrollerte studier (*RCT*). Så langt er det imidlertid bare noen få *RCT*-er som har klart å dokumentere nytteeffekten av farmakogenetiske analyser, og dette har trolig bidratt til å bremse implementeringen. Flere observasjonsstudier har imidlertid vist lovende resultater for farmakogenetikk (44).

Ressursene fra *PharmGKB*, *CPIC*, *DPWG* med flere utgjør et viktig bidrag i prosessen med å implementere farmakogenetikk i klinisk praksis. Det mangler imidlertid fortsatt behandlingsretningslinjer for mange av legemidlene som kan påvirkes av farmakogenetikk. Det er forskjell i anbefalingene fra ulike legemiddel-

myndigheter og retningslinjene fra CPIC og DPWG varierer for enkelte legemidler (8, 45). Det er derfor behov for retningslinjer for flere legemidler, samt at anbefalingene fra de ulike aktørene i større grad må harmoniseres.

Variasjon i analysemetoder

De fleste analysemetodene som brukes klinisk i dag, undersøker bare noen få utvalgte genvarianter og fravær av disse tolkes som normal genotype. Ulike analysemetoder kan ha forskjeller i usikkerhet og feilkilder. Det er derfor viktig at analyseresultatet kan spores til anvendt analysemetode og grunnlaget for tolkingen.

Utviklingen av nye metoder som dekker stadig flere genvarianter, samt bedre forståelse av den kliniske betydningen av disse, innebærer at det samlede resultatet også kan forandre seg ved ny analyse og resultat-tolking. Variasjon i analysemetoder kan trolig bidra til å forklare noen av forskjellene i resultater mellom studier.

Journalsystemer

Resultatene fra analyser av nedarvede genvarianter er i prinsippet gyldig livet ut (se begrensninger over). Journalsystemene som brukes i Norge i dag, er i liten grad tilpasset presentasjon, bruk og gjenbruk av genetisk informasjon. Krav til personvern og sikkerhet begrenser videre muligheten til å dele genetiske data mellom ulike helseinstitusjoner. Dette medfører at samme genanalyse ofte utføres mange ganger for samme pasient, og at pasienten må vente på analyseresultatet. Effektiv bruk av farmakogenetikk avhenger dermed av at det utvikles journalsystemer som gjør farmakogenetisk informasjon lett tilgjengelig, gir mulighet for deling og gjenbruk av resultater, og som har integrerte verktøy for beslutningsstøtte.

Etiske problemstillinger

I noen tilfeller kan farmakogenetiske tester påvise genvarianter som gir informasjon om fremtidig sykdomsrisiko. Dette kan skje enten ved at samme genvariant påvirker både legemiddelrespons og sykdomsrisiko, eller ved at analysemetoden fanger opp andre genvarianter enn de man ser etter, også kjent som utilsiktede funn. Sannsynligheten for utilsiktede funn øker med størrelsen på DNA-området som undersøkes, og er størst ved genomanalyser. Selv målrettede PCR-analyser som bare analyserer korte, utvalgte DNA-sekvenser, kan gi informasjon om sykdomsrisiko. Genvarianter i *NAT2*-genet er for eksempel assosiert både med legemiddeltoksitet og kreftisiko (46). *DPYD*-genvarianter er assosiert både med fluoropyrimidintoksitet og en metabolsk sykdom som kan gi motorisk og psykisk utviklingshemming (47), mens en *APOE*-genvariant er assosiert både med redusert respons ved statinbehandling og økt risiko for

Alzheimers sykdom (48). Resultatet kan i slike tilfeller også gi informasjon om sykdomsrisiko hos personens familiemedlemmer. I tillegg kan farmakogenetiske tester gi informasjon om (manglende) slektskap.

Muligheten for at en gentest gir mer informasjon enn det man ser etter, gir opphav til flere dilemmaer. Skal den testede personen få beskjed hvis det påvises genvarianter som disponerer for sykdom, som man i utgangspunktet ikke undersøkte for? Hvilke kriterier skal i tilfelle definere om personen skal få informasjon? Og skal familiemedlemmer som kan ha samme genvariant, få beskjed? Farmakogenetiske tester kan også påvise genvarianter som foreløpig har ukjent funksjon, såkalte varianter av ukjent signifikans (VUS-er). VUS-ene kan etter hvert vise seg å være assosiert med sykdomsrisiko eller ikke å ha noen klinisk betydning. Ønsket om å motta informasjon om sykdomsrisiko varierer i stor grad mellom personer, og avhenger blant annet av personens kunnskapsgrunnlag. Alle farmakogenetiske analyser reguleres av personopplysningsloven og pasient- og brukerrettighetsloven. Farmakogenetiske analyser er unntatt bioteknologilovens krav til genetisk veiledning og skriftlig samtykke, med mindre analysen også kan predikere sykdomsrisiko. Lovverket har imidlertid ingen spesifikke krav til hvordan utilsiktede funn og VUS-er skal rapporteres, og rutinene for denne rapporteringen varierer mellom laboratorier.

FREMTIDSPERSPEKTIVER

Eksempelene som er presentert i denne artikkelen, viser at farmakogenetiske analyser kan brukes som et redskap for å forutsi eller forklare pasientens legemiddelrespons, og slik være nyttig ved valg av legemiddel eller dosering, eller for å finne årsaken til terapivikt eller bivirkninger underveis i behandlingen. Farmakogenetiske analyser kan også brukes i forbindelse med legemiddelutvikling for å identifisere populasjoner som kan ha nytte av en behandling. Den kliniske nytten av farmakogenetiske analyser er trolig størst for legemidler med et smalt terapeutisk område (for eksempel tiopurinlegemidler og fluoropyrimidinlegemidler), legemidler hvor det er ønskelig å få en rask legemiddelrespons (for eksempel kodein, tramadol, takrolimus), legemidler hvor det er vanskelig å måle effekt (for eksempel tamoksifen, klopidoogrel, SSRler) eller legemidler som virker ved å hemme celler med bestemte somatiske mutasjoner (tyrosinkinasehemmere). Dokumentasjonen av den kliniske nytteverdien av farmakogenetiske analyser er imidlertid fortsatt begrenset.

Det pågår for tiden en stor randomisert, kontrollert studie som skal undersøke nytteeffekten av farmakogenomikk (analyse av 13 gener) blant 8100 pasienter i Europa (NCT03093818). Studien er finansiert av EUs Horisont 2020-program, og det ventes at de første resultatene vil komme i 2020–

2021. Resultatene kan få stor betydning for fremtidig bruk av genanalyser i persontilpasset medisin. I tillegg vil dataene fra UK 100,000 Genome Project også kunne bidra til å styrke grunnlaget for klinisk bruk av farmakogenetikk (49). Det er videre viktig å være oppmerksom på at farmakogenetiske analyser kan ha en stor nytteverdi for den enkelte pasient og pasientgrupper selv om dette ikke kan dokumenteres med RCT.

Det utvikles stadig nye metoder og algoritmer for å se på effekten av flere gener og genvarianter samlet. Et stadig økende antall genanalyser utføres med såkalt nestegenerasjonssekvensering (NGS), også kjent som høykapasitetssekvensering (HTS) eller dypsekvensering. Dette innebærer at man i én analyse kan få informasjon om hele eller utvalgte deler av genomet. Denne overgangen fra farmakogenetikk til farmakogenomikk kan trolig bidra til at man etter hvert kan forklare en større andel av den arvelige variasjonen i legemiddelrespons. Forventningene til den nye teknologien er spesielt høye innen kreftområdet, hvor økt forståelse av genetisk variasjon i tumor-DNA kan gjøre det mulig å designe nye legemidler rettet mot tumorceller med spesifikke genvarianter. Den nye teknologien kommer imidlertid også med en rekke utfordringer. Analysene kan generere enorme mengder data som skal analyseres, tolkes og lagres. Dette stiller store krav til kompetanse innen molekylær genetikk, matematikk og bioinformatikk, samt IKT-infrastruktur tilpasset tungregning, masselagring og sikkerhetskrav for sensitive persondata. De enorme datamengdene innebærer også at det vil kreves svært store kliniske studier for å påvise sammenheng mellom genvarianter og effekt eller bivirkninger. Selv om kostnadene stuper og det utvikles kortere og enklere analyseprotokoller, er NGS-analyser fortsatt betydelig mer arbeidskrevende og kostbare enn målrettede analyser av enkeltgener og genvarianter.

KONKLUSJON

Farmakogenetiske analyser har fått en viktig rolle i persontilpasset legemiddelbehandling for noen legemidler, og potensialet for videre bruk av farmakogenetikk og -genomikk er stort, spesielt innen kreftbehandling. Det er imidlertid behov for ytterligere standardisering av analysemetoder, klinisk tolking og rapportering av genvarianter. Videre trengs det journalsystemer og beslutningsstøtte som er tilpasset genetisk informasjon, samt bedre kunnskap om kombinerte effekter av flere genvarianter og sammenhengen med andre pasient- og miljøfaktorer som kan påvirke legemiddelrespons.

Oppgitte interessekonflikter:

Forfatteren har tidligere jobbet med farmakogenetiske analyser på Avdeling for medisinsk biokjemi ved Oslo universitetssykehus, Riks-

hospitalet. Forfatteren bedømmer laboratorier som utfører farmakogenetiske analyser, som konsulent for Norsk akkreditering.

REFERANSER

1. Roden DM, George Jr AL. The genetic basis of variability in drug responses. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 37–44.
2. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 345–7.
3. Relling MV, McDonagh EM, Chang T et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for rasburicase therapy in the context of G6PD deficiency genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 169–74.
4. Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE et al. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 559–62.
5. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ et al. 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.
6. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105: 1095–105.
7. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 414–7.
8. Bank PCD, Caudle KE, Swen JJ et al. Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 599–618.
9. 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.
10. Retningslinjer fra The Royal Dutch Pharmacists Association – Pharmacogenetics Working Group. May 2020 update [Internett]. 2020. Tilgjengelig fra: https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/DPWG_May_2020.pdf.
11. 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.
12. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 45–51.
13. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 317–23.
14. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 376–82.
15. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 770–7.
16. Helsedirektoratet. Brystkreft – Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging. Helsedirektoratet; 2019.
17. Gradishar WJ. Pharmacogenomics of Tamoxifen: Can Therapeutic Outcomes Be Tailor Made? *NEJM Journal Watch* 2020.
18. Desta Z, Gammal RS, Gong L et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106: 726–33.
19. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 19–24.
20. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103: 210–6.
21. Morel A, Boisdrion-Celle M, Fey L et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2895–904.
22. Daly AK. Pharmacogenetics: a general review on progress to date. *Br Med Bull* 2017; 124: 65–79.
23. PharmGKB. Irinotecan – Drug label annotations, Clinical annotations: PharmGKB; Tilgjengelig fra: www.pharmgkb.org/chemical/PA450085/overview.
24. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 423–8.
25. Huez-Diaz P, Uher R, Smith R et al. Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 30–8.
26. Peters EJ, Slager SL, Jenkins GD et al. Resequencing of serotonin-related genes and association of tagging SNPs to citalopram response. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 1–10.
27. Hwang IC, Park JY, Myung SK et al. OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2014; 121: 825–34.
28. Rakvåg TT, Ross JR, Sato H et al. Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol Pain* 2008; 4: 64.
29. Lopez-Rodriguez R, Cabaleiro T, Ochoa D et al. Pharmacodynamic genetic variants related to antipsychotic adverse reactions in healthy volunteers. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 1203–14.
30. PharmGKB. Opioids – Clinical annotations: PharmGKB; 2020. Tilgjengelig fra: www.pharmgkb.org/chemical/PA452618/clinicalAnnotation.
31. PharmGKB. Selective serotonin reuptake inhibitors – Clinical annotations: PharmGKB; 2020. Tilgjengelig fra: www.pharmgkb.org/chemical/PA164713257/clinicalAnnotation.
32. Johnson JA, Caudle KE, Gong L et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 397–404.
33. Clancy JP, Johnson SG, Yee SW et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for ivacaftor therapy in the context of CFTR genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 592–7.
34. Sheng M, Wang F, Zhao Y et al. Comparison of clinical outcomes of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations after tyrosine kinase inhibitors treatment: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 1–11.
35. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–8.
36. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oslo: Helsedirektoratet; desember 2019. Report No.: IS-2876.
37. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D et al. T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs. *Annu Rev Med* 2015; 66: 439–54.
38. Martin MA, Hoffman JM, Freimuth RR et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95: 499–500.
39. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 542–8.
40. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 324–8.
41. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99: 36–7.
42. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1431–46.
43. Abecasis GR, Altshuler D, Auton A et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010; 467: 1061–73.
44. Caudle KE, Gammal RS, Whirl-Carrillo M et al. Evidence and resources to implement pharmacogenetic knowledge for precision medicine. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73: 1977–85.
45. Shekhani R, Steinacher L, Swen JJ et al. Evaluation of Current Regulation and Guidelines of Pharmacogenomic Drug Labels: Opportunities for Improvements. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 107: 1240–55.
46. Walraven JM, Zang Y, Trent JO et al. Structure/function evaluations of single nucleotide polymorphisms in human N-acetyltransferase 2. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 471–86.
47. van Kuilenburg AB, Meijer J, Mul AN et al. Analysis of severely affected patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency reveals large intragenic rearrangements of DPYD and a de novo interstitial deletion del(1)(p13.3p21.3). *Hum Genet* 2009; 125: 581–90.
48. Villeneuve S, Brisson D, Marchant NL et al. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 154.
49. Marx V. The DNA of a nation. *Nature* 2015; 524: 503–5.

Manuskriptet ble mottatt 30. mars 2020 og godkjent 26. august 2020.