

Juho Heliste, Klaus Elenius, Mikko Niemi ja Varpu Elenius

Miten hyödyntää genomitietoa potilastyössä?

Farmakogenetiikka saapuu klinikkaan

Voiko potilaasi kodeiini- tai tramadoliannoksen jälkeen poikkeuksellisen huonosti? Eivätkö trisykliset masennuslääkkeet tai serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) helpota potilaasi masennusta? Saiko klopidoogreelin käyttäjä lääkkeestä huolimatta aivoinfarktin? Farmakogenetiikka voi auttaa selvittämään edellä mainittuja tilanteita. Lääkevasteen geneettisestä vaihtelusta tiedetään jo paljon, ja sen hyödyntäminen on alkanut vauhdilla monissa maissa. Lääkemetaboliaan osallistuvia entsyymejä koodaavien geenien perinnöllinen vaihtelu voi johtaa lääkeaineen pitoisuuksien moninkertaisiin eroihin. Myös vakavat immunologiset lääkereaktiot voivat riippua potilaan perimästä. Farmakogenetiikan kliinistä hyödyntämistä auttavat halpeneva geenitestaus, testitulosten parantuva tulkinta ja lääkehoidon ohjeistukset, päätöksenteon sähköiset tukijärjestelmät sekä kansallinen genomstrategia.

Terveystieteiden siirtymässä geenitiedon hyödyntämisen aikaan. Yksi keskeisistä ja nopeimmin kasvavista alueista on farmakogenetiikka. Yhdysvalloissa 18 %:iin avohoidossa määrätystä lääkkeestä liittyy geneettistä vaihtelua, jonka vuoksi osalle potilaista kannattaisi valita vaihtoehtoinen lääke tai aloitusannos (1). Tulevaisuudessa lääkehoitoa valittaessa tulisikin muiden potilaskohtaisten tekijöiden lisäksi käyttää apuna myös tietoa potilaan perintötekijöistä (**KUVAT 1 ja 2**).

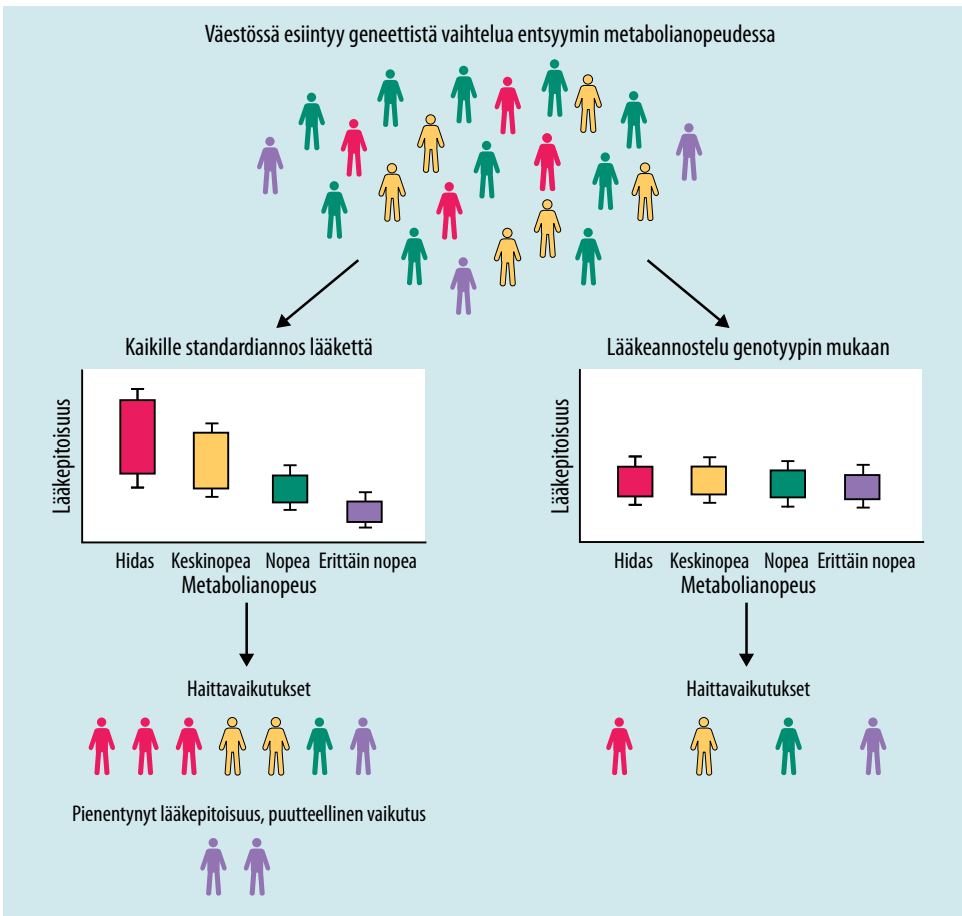
Toistaiseksi farmakogeneettisten testien käyttäminen Suomessa on tiettävästi ollut vähäistä. Syynä on arvioitu olevan testien saatavuus, kalleus ja tiedonpuute niiden hyödyntämismahdollisuudesta. Geenitestien halpenevien myötä on tullut mahdolliseksi määrittää useat lääkehoitoihin vaikuttavat geenit yhtä aikaa (**TAULUKKO 1**). Geenitestauksen kustannukset eivät olekaan enää jatkossa geenitiedon hyödyntämisen pullonkaula, vaan klinikolle haasteita tuovat geenitiedon tulkitseminen sekä sopivan lääkityksen ja annoksen määrääminen testatulle potilaalle (1). Farmakogenetiikan hyödyntämistä edistämään ja farmakogeneettisiä lääkehoidon ohjeistuksia laatimaan on perustettu useita kansallisia ja kansainvälisiä yhteistyöelimiä, esimerkiksi eurooppalainen

European Pharmacogenetics Implementation Consortium (EU-PIC) ja Yhdysvaltain National Institute of Healthin alaisuudessa toimiva Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), jonka laatimiin ohjeistuksiin alla olevissa esimerkeissä viitataan (2). Kliinistä päätöksentekoa helpottamaan on luotu myös elektronisia tietokantoja, ja päätöksenteon tukiohjelmia pyritään saamaan osaksi potilastietojärjestelmiä (3,4,5). Suomessa Terveystieteen kautta saatava GeneRx-tietokanta sisältää tiedot noin sadasta Suomessa markkinoilla olevasta lääkkeestä, joiden tehoon, annostarpeeseen tai haittavaikutusriskiin potilaan perimä vaikuttaa. Tietokantaan on valittu pääasiassa ne geenilääkeparit, joista näytön perusteella on merkitystä kliinisessä päätöksenteossa.

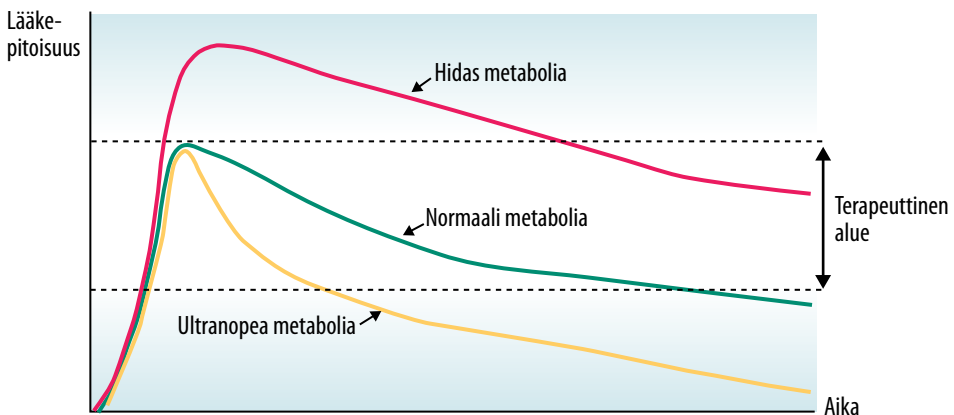
Esimerkitapaukset

Potilas 1 on täysiaikaisena keisarileikkauksella syntynyt vauva. Vierihoidossa syöminen oli huonoa, lapsi oli velto ja löydettiin äidin vierestä harmaana ja hengittämättömänä. Äidille oli määrätty kivun hoitoon kodeiinia. Lapsen seerumin morfiinipitoisuus oli 70 ng/ml, kun yleensä kodeiinia käyttäneiden äitien rintamaitoa saavien vauvojen seerumin morfiinipitoisuus on 0–0,2 ng/ml. Äiti oli perinnöllisesti erittäin nopea





KUVA 1. Lääkemetaboliaan osallistuvien entsyymien aktiivisuuteen liittyy geneettistä vaihtelua. Käytettäessä lääkettä standardiannoksella, tavanomaista hitaammilla metabolianopeuksilla lääkepitoisuudet suurenevät liikaa, jolloin haittavaikutusriski kasvaa. Erittäin nopeilla metaboloijilla lääkepitoisuudet jäävät liian pieniksi, ja siten lääkkeen teho voi jäädä puutteelliseksi. Sovittamalla lääkeannos genotyypin mukaiseksi, voidaan lääkehaittoja ja tehottomia hoitoja vähentää, jolloin myös hoidon kokonaiskustannukset voivat vähentyä.



KUVA 2. Lääkemetabolianopeuden geneettinen vaihtelu voi johtaa liian suureen tai pieneen lääkepitoisuuteen hitailla ja erittäin nopeilla metaboloijilla. Terapeuttiseen pitoisuuteen tähtäävät standardiannokset ovat peräisin lääketutkimuksista, joissa suurin osa tutkituista on yleisimmän genotyypin mukaisia ”normaaleja” metaboloijia.

CYP2D6-metaboloija, jolloin äidin seerumin ja rintamaidon morfiinipitoisuudet nousivat vaarallisen suuriksi. Kodeiini on aihiolääke, joka muuttuu CYP2D6:n vaikutuksesta morfiiniksi. Tässä tapauksessa lapsi selvisi hengissä. Vastaavanlaisissa tapauksissa alateitse syntynyt lapsi menehtyi, kun äiti, joka oli erittäin nopea CYP2D6-metaboloija, oli saanut kodeiinia episiotomiakipuun (2).

Potilas 2 on 32-vuotias nainen, joka on kärsinyt masennuksesta useita vuosia. Hän oli käyttänyt useita eri SSRI-lääkkeitä ilman vastetta. Sairaalaohitojaksoja oli paljon, ja ne olivat venyneet lääkemuutosten ja lääkevasteen puuttumisen vuoksi pitkiksi. Nyt oli kokeiltu nortriptyliiniä, mutta tälläkään lääkkeellä ei saatu vastetta, ja seerumin nortriptyliinipitoisuus todettiin pieneksi. Farmakogeneettisessä tutkimuksessa havaittiin, että nainen oli CYP2D6:n suhteen erittäin nopea metaboloija, minkä takia nortriptyliinin pitoisuudet seerumissa jäivät alle hoitotason. Myös tiettyjen SSRI-lääkkeiden puuttuvat vasteet voivat johtua CYP2D6-genotyypistä.

Kliiniseen käyttöön jo soveltuvia geenitestejä

Kliinikon kannalta lohdullista on se, että tällä hetkellä kliinisesti merkittäviä lääkeainemetaboliaan vaikuttavia geenejä tunnetaan suhteellisen pieni joukko: alle 20 ihmisen kaikkiaan noin 20 000 geenistä (**TAULUKKO 1**) (1,6). Näistä tärkeimpiä ovat tietyt CYP-entsyymiperheen geenit, lääkkeiden konjugaatioaineenvaihduntaan liittyvät geenit (muun muassa tiopuriinimetyylitransferaasi, TPMT), immunologiset HLA-geenit sekä muun muassa statiineja maksaan kuljettavan OATP1B1-transportterin *SLCO1B1*-geeni. Suuri osa näistä geeneistä sisältyy nykyään useampaa geeniä kerralla tutkiviin farmakogeneettisiin paneeleihin, joita voidaan räätälöidä eri käyttökohteiden mukaisesti.

CYP2D6 on maksaentsyymi, joka osallistuu muun muassa eräiden beetasalpaajien, masennus- ja psykoosilääkkeiden sekä opioidikipulääkkeiden aineenvaihduntaan (**TAULUKKO 2**). Yksilöt voidaan jakaa entsyymin geneettisesti määräytyvän metabolanopeuden mukaan neljään ryhmään: erittäin nopeisiin tai ultranopeisiin (ultrarapid), nopeisiin (extensive, ”normaali” nopeus), keskinopeisiin tai osittain hidastuneisiin (intermediate) ja hitaisiin (poor) metaboloijiin. Hitaita CYP2D6-metaboloijia on valkoihoisessa väestössä 2–10 % (suomalai-

sessä väestössä 3 %) ja erittäin nopeita 1–10 % (suomalaisessa väestössä 7–8 %) (7,8). Metabolanopeusryhmien osuudet vaihtelevat eri väestöissä huomattavasti, ja esimerkiksi eräissä afrikkalaisissa väestöissä erittäin nopeiden esiintyvyys on jopa 10–20 % (7). Esimerkkitapauksen kodeiini on aihiolääke, josta tavallisesti osa muuttuu maksassa CYP2D6-entsyymin välityksellä morfiiniksi. Hitailta metaboloijilla kodeiinin teho voi jäädä riittämättömäksi, ja erittäin nopeilla haittavaikutusten riski on suurentunut (7). Jos potilas tiedettäisiin jo hoidon alussa hitaaksi CYP2D6-metaboloijaksi, hän säästyisi turhalta lääkityskokeilulta ja riittämättömältä kivunhoidolta. Toisaalta erittäin nopeilla metaboloijilla morfiinipitoisuudet voivat nousta vaarallisen suuriksi, mikä voi johtaa vakaviin haittavaikutuksiin (sekavuus, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu, ummetus) ja jopa henkeä uhkaavaan myrkytykseen hengityksen lamautumisen vuoksi (esimerkkitapaus 1). Kodeiinin käyttö kivun hoidossa ja yskänlääkkeenä on nykyisin tunnetusti vasta-aiheista erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla (9). Tramadoli ei ole näille potilaille hyvä kipulääkevaihtoehto, koska myös se on CYP2D6:n välityksellä aktivoitua aihiolääke (7).

CYP2C19 on maksaentsyymi, joka osallistuu muun muassa eräiden psyykenlääkkeiden, protonipumpun estäjien ja antitrombootti klopidogreelin metaboliaan. Myös sen metabolanopeudet voidaan jakaa hitaista erittäin nopeisiin kuten CYP2D6:lla. Genotyyppien esiintyvyydet riippuvat etnisestä taustasta ja vaihtelevat muutamasta prosentista jopa puoleen koko väestöstä. Hitaita metaboloijia valkoisessa väestössä on arviolta 2–5 %. Klopidogreelin (aihiolääke) antitromboottinen teho jää puutteelliseksi hitailta metaboloijilla, mikä altistaa aivo- ja sydäninfarkteille ja valtimostenttien tukkeutumisille (10). Havaijilla klopidogreeliä markkinoivaa lääkeyhtiötä vastaan nostettiin syyte, koska suuri osa havaijilaisista on hitaita CYP2C19-metaboloijia ja klopidogreelin teho on heillä näin ollen heikentynyt (11).

TPMT:n määrittäminen oli yksi ensimmäisistä kliiniseen käyttöön tulleista farmakogeneettisistä testeistä. TPMT on entsyymi, joka vastaa syöpä- ja immunosuppressiohoidoissa käytet-

TAULUKKO 1. Geenejä joiden perinnöllinen vaihtelu voi vaikuttaa lääkevasteeseen (1).

Geeni	Proteiiniuote	Geenitesti saatavilla suomalaisessa laboratoriossa	Lääkkeitä	Lääkkeet Suomessa saatavilla
<i>CFTR</i>	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (kloridikanava)	Kyllä	Ivakaftori	Lääke ei vielä ole Kelan lääkeluettelossa
<i>CYP2C9</i>	Sytokromi P450 2C9	Kyllä	Varfariini, fenytoiini	Kyllä
<i>CYP2C19</i>	Sytokromi P450 2C19	Kyllä	Klopidogreeli, antidepressantit, protonipumpun estäjät	Kyllä
<i>CYP2D6</i>	Sytokromi P450 2D6	Kyllä	Kodeiini, tramadoli, trisykliset masennuslääkkeet, SSRI-lääkkeitä	Kyllä
<i>CYP3A5</i>	Sytokromi P450 3A5	Kyllä	Takrolimuusi	Kyllä
<i>DPYD</i>	Dihydropyrimidiini-dehydrogenaasi	Ei	Fluorourasiili, kapesitapiini, tegafuuri	Kyllä
<i>G6PD</i>	Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasi	Ei	Rasburikaasi	Kyllä
<i>HLA-B</i>	Luokan I Human leukocyte antigen -molekyylit	Kyllä (osa alamuodoista)	Allopurinoli, karbamatsepiini, fenytoiini, abakaviiri	Kyllä
<i>IFNL3 (IL28B)</i>	Interferoni lambda-3	Kyllä	PEG-interferoni alfa	Kyllä
<i>SLCO1B1</i>	OATP1B1-transportteri	Kyllä	Simvastatiini, muut statiinit	Kyllä
<i>TPMT</i>	Tiopuriini-S-metyylitransferaasi	Kyllä	Atsatiopriini, merkaptopuriini, tioguaaniini	Kyllä
<i>UGT1A1</i>	UDP-glukuronyylitransferaasi 1-1	Ei	Irinotekaani, atatsanaviiri	Kyllä
<i>VKORC1</i>	Vitamiini K -epoksidireduktaasi-kompleksi, alayksikkö 1	Kyllä	Varfariini	Kyllä

tyjen tiopuriinilääkkeiden (atsatiopriini, merkaptopuriini ja tioguaaniini) metaboliasta. Perytyvä, matala TPMT:n aktiivisuus esiintyy lievempänä heterotsygoottimuotona noin 3–14 %:lla ja vaikeampana homotsygoottimuotona noin 0,3 %:lla valkoisesta väestöstä (12,13). Pieni aktiivisuus altistaa tiopuriinilääkkeiden aiheuttamille vaikeille haittavaikutuksille, joita ovat myelosuppressio, leukopenia ja mahdollisesti jopa sekundaariset syövät (13,14). Sovittamalla potilaan saama tiopuriinilääkitysannos hänen TPMT-aktiivisuutensa mukaan haittavaikutukset voidaan estää (13). Entsyymiaktiivisuus voidaan määrittää geneettisesti, ja se on tällä hetkellä rutiinikäytössä esimerkiksi lasten leukemioiden hoidossa (15).

OATP1B1-proteiini osallistuu statiinien kuljetukseen verenkierrosta maksaan. Sitä koodaavan *SLCO1B1*-geenin tietyt variantit heikentävät proteiinin kuljetustoimintaa. Tämä

johtaa statiinien kertymiseen plasmassa ja suurentuneeseen myopatia- eli lihashaittavaikutusriskiin, mikä koskee etenkin simvastatiinia (16,17,18). Riskialleelin esiintyvyyden on homo- ja heterotsygoottimuodot yhteenlaskettuna jopa noin 40 %. Nämä alleelit suurentavat myös muiden statiinien pitoisuuksia ja mahdollisesti niiden aiheuttaman lihashaittavaikutuksen riskiä. *SLCO1B1*-geenimuutoksen lisäksi tärkeitä lihashaittavaikutukselle altistavia tekijöitä ovat muun muassa statiinin suuri annos, tietyt lääkeyhteisvaikutukset, monien sairauksien samanaikainen esiintyminen ja potilaan iäkkyyden (17). *SLCO1B1*-genotyyppiä voitaisiin käyttää apuna statiinilääkitystä valittaessa, erityisesti kun tarvitaan suuria statiiniannoksia tai jos potilaalla on muita lihashaittavaikutukselle altistavia tekijöitä.

HLA-geenit ovat tärkeä osa immuunipuolustusjärjestelmää, ja niiden tuottamat proteiinit

toimivat antigeenin esittelijöinä immuunipuolustuksen soluille. Joihinkin HLA-genotyyppeihin liittyy autoimmuunitautien tai vakavien lääkehaittavaikutusten riski. Lääkehaittavaikutusten yhtenä mekanistisena mallina on esitetty, että HLA-molekyylin ja lääkemolekyylin muodostama yhdistelmä aiheuttaa T-solujen stimulaation, mistä seuraa immuunipuolustuksen aktivaatio omaa HLA-rakennetta vastaan (19). *HLA-B*-geenin muotoon *58:01 liittyy allopuurinolia käytettäessä suurentunut rakkuloivien vakavien ihoreaktioiden, Stevens–Johnsonin oireyhtymän (SJS) tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN) riski. Riskialleelin esiintyvyys on valkoisessa väestössä 1–2 %:n luokkaa, mutta tietyissä aasialaisissa ja afrikkalaisissa populaatioissa 10 %:n tasoa (20).

*HLA-B*15:02*-variantti on puolestaan liitetty karbamatsepiinin ja fenytoiinin aiheuttamiin SJS/TEN-reaktioihin (21,22). Myös näiden lääkkeiden Yhdysvaltain ja Euroopan lääkeviranomaisten hyväksymät valmisteyhteenvetot mainitsevat asiasta. *HLA-B*15:02*:n esiintyvyys on valkoisessa väestössä lähes olematon, mutta osalla aasialaisista esiintyvyys on yli 20 % (21,22). Oman lisänsä fenytoiinin farmakogenetiikkaan tuo siihen liittyvä CYP2C9:n vaihtelu (22).

Lääkevasteeseen voi vaikuttaa useampi geeni

Varfariinin kannalta merkittäviä geenejä ovat sitä metaboloivan CYP2C9-entsyymin geeni ja K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden synteesiin liittyvä *VKORC1* (23). Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomainen FDA lisäsi vuonna 2007 varfariinin valmisteyhteenvetoon kehotuksen näiden geenien huomioimisesta varfariinin annostelussa. Backman ym. kirjoittivat aiheesta Duodecimissa vuonna 2008, jolloin geenitestaamiselta odotettiin selvää hyötyä annostarpeen arvioinnissa (24). Tämän jälkeen julkaistut kontrolloidut tutkimukset ovat osoittaneet hyödyn rajalliseksi annostuksen suunnittelussa ja terapeutisella INR-alueella pysymisessä (25,26). Euroopalaisen kontrolloidun tutkimuksen mukaan geenitietoa hyödyntämällä voidaan kuitenkin

TAULUKKO 2. CYP2D6-entsyymin välityksellä metaboloituvia lääkkeitä. CYP2D6:n aktiivisuuteen liittyy huomattavaa geneettistä vaihtelua. Lääkkeistä on korostettu ne, joiden kohdalla geenitestistä voi erityisesti olla hyötyä lääkkeitä tai sen annosta valittaessa.

Käyttöaihe	Lääke
Kipu	Kodeiini
	Tramadoli
	Oksikodoni
	Etyylimorfiini
Masennus	Trisykliset lääkkeet (etenkin ami- ja nortriptyliini)
	Fluvoksamiini
	Paroksetiini
	Venlafaksiini
	Essitalopraami, sitalopraami
	Fluoksetiini
	Mirtatsapiini
Psykoosi	Haloperidoli
	Tioridatsiini
	Risperidoni
	Aripipratsoli
	Perfenatsiini
Rytmihäiriöt	Metoprololi
	Flekainidi
	Karvediloli
	Propranololi
Dementia	Donepetsiili
	Galantamiini
Rintasyöpä	Tamoksifeeni
Tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö	Atomoksetiini

nopeuttaa sopivan varfariiniannoksen löytämistä ja vähentää hoidon alkuvaiheessa ilmenevän liiallisen antikoagulaation riskiä, jolloin hoitoon liittyvät vuodot saattaisivat myös vähentyä (27).

Masennuslääkkeistä sekä SSRI- että trisyklisten lääkkeiden metaboliaa säätelevät polymorfiset CYP2D6- ja CYP2C19-entsyymit. Raaska ym. kirjoittivat CYP2D6-geenitestauksesta masennuslääkityksen valinnassa jo vuonna 2008. Tuolloin testaaminen nähtiin hyödylliseksi ainakin trisyklisten lääkkeiden osalta, mutta ajateltiin, ettei siitä ole muuten rutiinikäyttöön (28). Nyt halventuvan ja yleistyvän geenitestauksen aikakaudella myös ennakkoiva rutiinitestaus voisi olla arkipäivää. Näiden CYP-geenien testaamisesta voi olla hyötyä muidenkin lääkkeiden osalta.

Ydinasiat

- ▶ Farmakogenetiikka tutkii perintötekijöiden vaikutusta lääkevasteeseen.
- ▶ Farmakogenetiikan hyödyntäminen on yleistymässä klinikassa.
- ▶ Geenitestausta halpenee muun muassa geenipaneelitutkimusten myötä.
- ▶ Haasteita luo geenitestien tulostulkinna, minkä tueksi kehitetään digitaalisia ratkaisuja.
- ▶ Farmakogenetiikan hyödyntäminen voi pienentää terveydenhuollon kustannuksia haittavaikutusten ja tehottomien lääkehoitojen vähentyessä.

CPIC on julkaissut *CYP2D6*:n osalta suositukset fluvoksamiinille ja paroksetiinille, *CYP2C19*:n osalta puolestaan sitalopraamille, essitalopraamille ja sertraliinille (29). Suositusten taso ei ole kaikilta osilta vahva, mutta toisaalta annetut ohjeet selkeästi ohjaavat joko aloitusannoksen tai lääkkeen valinnassa. Vankin näyttö koskee sitalopraamia ja essitalopraamia, joiden osalta hitaille *CYP2C19*-metaboloijille suositellaan tavallista pienempää aloitus- ja enimmäisannosta (29). CPIC:n trisyklisten lääkkeiden sekä *CYP2D6*- että *CYP2C19*-genotyypit huomioiva suositus on tehty pääasiassa ami- ja nortriptyliinin tutkimuksiin perustuen. Suosituksen mukaan trisyklisten lääkkeiden samanlainen kinetiikka mahdollistaa suosituksen ulottamisen myös muihin trisyklisiin valmisteisiin, kuten doksepiiniin (30). Mielialalääkkeen valinta voi joskus olla vasteen puutteen tai haittavaikutusten takia ongelmallista, kuten toisessa potilasesimerkissämme. Geenitestauksesta voi olla apua masennuslääkityksen ja sen aloitusannoksen valinnassa.

Miten farmakogeneettinen tieto saadaan kliiniseen käyttöön?

Geenitiedon käyttöönottoa edistämään on laadittu kansallinen genomstrategia, jonka

taustalla on sosiaali- ja terveysministeriön asettama työryhmä. Farmakogenetiikka on yksi strategian neljästä kärkihankkeesta. Strategian tavoitteena on, että geenitieto on tehokkaassa, terveyttä edistävässä käytössä jo vuonna 2020. Päämääränä on paremman, kustannusvaikuttavamman terveydenhuollon ohella lisätä Suomen kiinnostavuutta alan tutkimus- ja liiketoimintaympäristönä. Lisäksi aikomuksena on myös perustaa kansallinen genomikeskus (31).

Tarve geneettiselle osaamiselle on siis huomattu päättäjienkin keskuudessa, ja sen kliininen hyödyntäminen näyttää vääjäämättä lisääntyvän muutaman vuoden kuluessa. Kuluja tästä koituu luonnollisesti geenitestauksen lisääntymisestä sekä muun muassa päätöksenteon tukiohjelmien hankkimisesta ja terveydenhuollon henkilöstön kouluttamisesta. Viimeksi mainitut on huomioitu genomstrategiassa. Jatkossa tärkeä ratkaistava kysymys on, minne potilaan geenitestitulokset tallentuvat, jotta ne ovat saumattomasti kliinikon hyödynnettävissä.

Farmakogenetiikan käyttöönottoa voitaisiin jouduttaa esimerkiksi tuomalla sitä osaksi Käypä hoito -suosituksia. Viranomaisten taholta asiaa voitaisiin edistää sisällyttämällä genotyyppikohtaisia suosituksia nykyistä enemmän lääkkeiden valmisteyhtenvetoihin. Kodeiini-valmisteiden osalta erittäin nopea *CYP2D6*-metaboloijatyyppi onkin jo päivitetty valmisteyhtenvetoon vasta-aiheena. Onko lääkkeitä, joiden KELA-korvattavuutta puollettaisiin geenitestin tuloksella?

Farmakogenetiikkaa tulisi opettaa jo lääkäreiden ja muiden terveydenhuollon ammattilaisten perus- ja jatkokoulutuksessa. Farmakogeneettinen tiedonhallinta sekä reseptiohjelmien genotyypin mukaiset varoitukset ja kehotukset tulee sisällyttää jatkossa potilas-tietojärjestelmiin.

Geenitestaamiseen liittyviä kustannuksia voivat laskea testivolyymien kasvu ja testipaneelit, joiden ajatuksena on tutkia ennakkoivasti useaa merkittävää geeniä yksittäisen geenin tutkimisen sijaan. Säästöjä syntyy myös, jos lääkehaittavaikutukset ja tehottoman lääkähoidon aiheuttamat kustannukset vähenevät. *CYP2C19*-testauksen kustannustehokkuutta klopidoireliihoidossa on osoitettu sekä oikeal-

la populaatiotutkimuksella että teoreettisella kohortilla, jossa saatiin yli 400 dollarin säästö potilasta kohden vuodessa (32,33). CYP-geenien testaamisen hyötyä selvittäneessä tutkimuksessa puolestaan useaa lääkettä käyttävien vanhusten sairaalahoitajaksojen määrä pieneni noin 40 % ja päivystyskäynnit vähenivät alle kolmannekseen verrattaessa geenitestattuja eitestattujen ryhmään (34). Tosin samalla avohoitokäynnit lisääntyivät testattujen ryhmässä (34). Geenitieto ja kauan odotettu yksilöllistetty lääketiede tullee näin koitumaan yksilön hyödyn ohella myös yhteiskunnan hyödyksi.

Lopuksi

Useiden merkittävien lääkeainemetaboliaan vaikuttavien geenien, kuten CYP-geenien ja *SLCO1B1*:n genotyyppin määritykset ovat nykyisin helposti saatavilla. Myös paneelitutkimukset tekevät tuloaan Suomeen. Farmakogeneettistä päätöksentekoa tukevat apuohjelmat

eivät vielä sisälly sähköisiin potilastietojärjestelmiin, mutta tällä hetkellä Terveystietojärjestelmien saatavilla oleva GeneRx-tietokanta paikkaa tätä puutetta. Farmakogenetiikkaan sisältyy vähemmän eettisiä ongelmia kuin tautiriskejä ennustavaan genetiikkaan – lääkehoidon osalta geenitestauksen hyödyt ohittavat useimmissa tapauksissa haitat.

Tutkimusten perusteella lääkekulujen sekä merkittävien haittavaikutusten ja sairaalahoitopäivien vähenemisen kautta voidaan saavuttaa huomattavia kustannussäästöjä terveydenhuollossa, kun farmakogenetiikkaa hyödynnetään potilaan lääkehoidossa. Jo pitkään kliinikon on kuulunut lääkettä määrättäessä ottaa huomioon potilaan munuaisfunktio, lääkeyhteisvaikutukset ja mahdolliset yliherkkyydet. Näiden lisäksi tulisi tarvittaessa ottaa huomioon myös potilaan perintötekijät, joita voidaan jo nykyisin melko kattavasti tutkia. Tuloksin avuksi tarvitaan toimivia sähköisiä päätöksenteon tukijärjestelmiä. ■

JUHO HELISTE, LL, tohtorikoulutettava

Turun yliopisto, Lääketieteellinen biokemia ja genetiikka
Turku Doctoral Programme of Molecular Medicine (TuDMM)

KLAUS ELENIUS, LT, lääketieteellisen biokemian professori

Turun yliopisto, Lääketieteellinen biokemia ja genetiikka ja
Kliininen syöpätautioppi

MIKKO NIEMI, LT, farmakogenetiikan professori

Helsingin yliopisto ja HUSLAB, Kliininen farmakologia

VARPU ELENIUS, LT, lastentautien erikoislääkäri

TYKS, Lasten- ja nuorten klinikka

SIDONNAISUUDET

Juho Heliste: Työsuhde (Abomics), osakeomistus (Abomics)

Klaus Elenius: Johtokunnan tms. jäsenyys (Abomics), luontopalkkio (AstraZeneca, Roche), osakeomistus (Abomics, Orion), työsuhde (Abomics)

Mikko Niemi: Ei sidonnaisuuksia

Varpu Elenius: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis, Mead Johnson, Thermofisher)

SUMMARY

Pharmacogenetics arrived at the clinic

Did your patient suffer a stroke in spite of taking clopidogrel? Did your patient feel exceptionally ill after using codeine? Pharmacogenetics may help to resolve situations like these. Several alterations of drug responses associated with genetic factors are already known, and this knowledge is actively being incorporated into clinical practice. Inherited variation of genes affecting drug metabolism may lead to significant differences in the concentration of the active compound. Also, severe immunological drug reactions may be caused by genetic factors. Utilization of pharmacogenetics is being advanced by lowering of the costs of genetic testing, improved interpretation of test results, development of electronic decision support systems, and the Finnish national genome strategy.

KIRJALLISUUTTA

1. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015;526:343–50.
2. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704.
3. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, ym. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:414–7.
4. Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, ym. ClinGen – the Clinical Genome Resource. *N Engl J Med* 2015;372:2235–42.
5. Gottesman O, Kuivaniemi H, Tromp G, ym. The Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) network: past, present, and future. *Genet Med* 2013;15:761–71.
6. CPIC Genes/Drugs. PharmGKB [viitattu 21.12.2015]. <https://www.pharmgkb.org/cpic/pairs>.
7. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:376–82.
8. 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.
9. Paile-Hyvärinen M, Niemi M, Isohanni M, Olkkola K, Backman J. Kodeiinien sudenkuopat ja uudet vasta-aiheet. *Suom Lääkäril* 2014;69:2385–8.
10. 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.
11. Wu AH, WhiteSam MJ, Burchard E. The Hawaii clopidogrel lawsuit: the possible effect on clinical laboratory testing. *Per Med* 2015;12:179–81.
12. Collie-Duguid ES, Pritchard SC, Powrie RH, ym. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. *Pharmacogenetics* 1999;9:37–42.
13. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:387–91.
14. Booth RA, Ansari MT, Loit E, ym. Assessment of thiopurine S-methyltransferase activity in patients prescribed thiopurines: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011;154:814–23.
15. Lohi O, Harila-Saari A, Taskinen M. Lasten akuutin lymfoblastileukemian hoito tulevaisuudessa. *Suom Lääkäril* 2013;68:2358–63.
16. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, ym. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789–99.
17. 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.
18. Niemi M. Geenimuunnos statiinien aiheuttaman myopatian taustalla. *Duodecim* 2009;125:241–3.
19. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wuillemin N, Yun J, Yerly D. Drug hypersensitivity: how drugs stimulate T cells via pharmacological interaction with immune receptors. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168:13–24.
20. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:153–8.
21. Leckband SG, Kelson JR, Dunnenberger HM, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:324–8.
22. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:542–8.
23. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:625–9.
24. Backman J, Joutsu-korhonen L, Neuvonen P, Lassila R. CYP2C9- ja VKORC1-geenitestit apuna oraalisen antikoagulantti-hoidon toteuttamisessa. *Duodecim* 2008;124:1283–8.
25. Zineh I, Pacanowski M, Woodcock J. Pharmacogenetics and coumarin dosing – recalibrating expectations. *N Engl J Med* 2013;369:2273–5.
26. Kimmel SE, French B, Kasner SE, ym. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013;369:2283–93.
27. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, ym. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;369:2294–303.
28. Raaska K, Neuvonen P, Backman J. CYP2D6-geenitestit masennuslääkityksen yhteydessä. *Duodecim* 2008;124:1289–93.
29. 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.
30. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:402–8.
31. Parempää terveyttä genomitiedon avulla. Kansallinen genomstrategia, työryhmän ehdotus. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2015:24. <https://www.julkari.fi/handle/10024/126268>.
32. Kazi DS, Garber AM, Shah RU, ym. Cost-effectiveness of genotype-guided and dual antiplatelet therapies in acute coronary syndrome. *Ann Intern Med* 2014;160:221–32.
33. Johnson SG, Gruntowicz D, Chua T, Morlock RJ. Financial analysis of CYP2C19 genotyping in patients receiving dual antiplatelet therapy following acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:552–7.
34. Brixner D, Biltaji E, Bress A, ym. The effect of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool on healthcare resource utilization and estimated costs in the elderly exposed to polypharmacy. *J Med Econ* 2016;19:213–28.