

Farmakogenetik bidrar till individanpassad behandling

Allvarliga läkemedelsbiverkningar kan undvikas



ERIK ELIASSON, docent, specialist i klinisk farmakologi, Institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska institutet; avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm erik.eliasson@ki.se

Kartläggningen av det mänskliga genomet och den variation som ger upphov till individuella särdrag har genererat stora förhoppningar om förfinad molekylär diagnostik, liksom om mer träffsäker och välavvägd läkemedelsbehandling [1, 2] (se också Läkartidningen 6/2008 sidan 345 och 7/2008 sidan 431).

Grundtanken inom konceptet »individualiserad behandling» (personalised medicine) är att läkaren ska ha tillgång till farmakogenetiska nyckeldata om sin patient, vilka möjliggör ett mer individanpassat val av läkemedel och dos. Syftet med den farmakogenetiska analysen är att identifiera patienter med högre risk för biverkningar eller terapivikt (Figur 1).

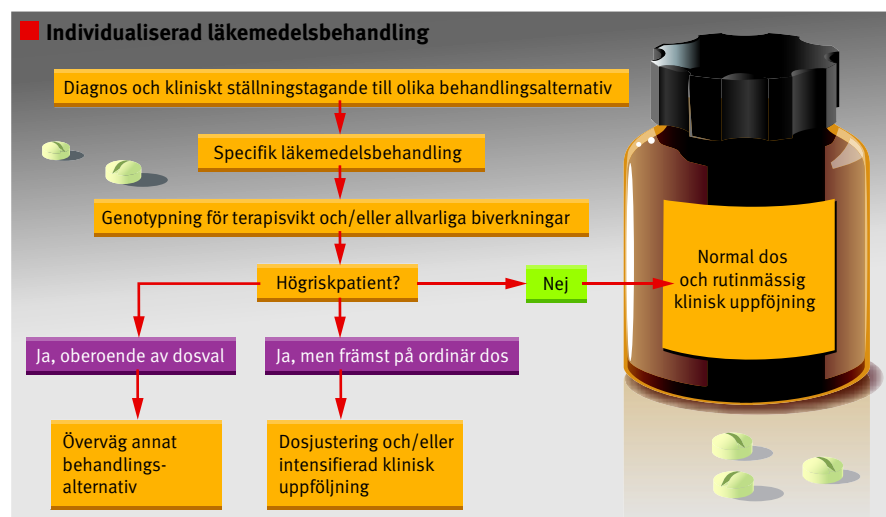
Genetisk profil skulle på så vis komplettera andra viktiga uppgifter om patienten, såsom behandlingsindikation, övriga sjukdomar, andra förekommande läkemedel, ålder och njurfunktion.

Farmakogenetiska test i klinisk praxis

För närvarande pågår en betydande kunskapsutveckling om genetiskt betingad variation i kroppens upptag och elimination av läkemedel – en variation som i vissa fall kan vara direkt avgörande för rätt dosval. Farmakogenetiska test i klinisk praxis är dock ännu sällsynta.

Exempelvis förekommer analys av den individuella aktiviteten av enzymet tiopurinmetyltransferas inför behandling med det immunsuppressiva läkemedlet azatioprin. Patienter med nedsatt metabolism, cirka 10 procent, riskerar en för kraftig farmakologisk effekt och benmärgsdepression vid normal dosering [3, 4].

»Resultatet visar alltså att säkerheten med abakavirbehandling avsevärt kan förbättras genom farmakogenetisk screening.«



Figur 1. Koncept för »individualiserad behandling» (personalised medicine) i det kliniska beslutsfattandet om läkemedelsbehandling för en enskild patient.

Leverns cytokrom P450-enzym (CYP) är kroppens viktigaste system för läkemedelsomsättning. Många CYP är genetiskt polymorfa. I dag tillämpas genotypning av CYP huvudsakligen retrospektivt, i utredningssyfte vid behandlingssvikt eller oväntade biverkningsproblem [5, 6].

Det finns dock planer på att införa prospektiv genotypning inför warfarinbehandling, eftersom genotyperna för CYP2C9 och VKORC1 (ett specifikt protein i det warfarinbindande komplexet vitamin K-epoxidreduktas) tillsammans förklarar en stor del av den interindividuella variationen i dosbehov, liksom risken för överbehandling och blödningar [7, 8].

Man kan lätt inse det kliniska värdet av test som i förväg identifierar patienter med hög risk för en allvarlig läkemedelsbiverkning. Nyttan påverkas förstås av testets statistiska prestanda, dvs det prediktiva värdet, och hur vanligt förekommande läkemedelsbiverkningen är.

För vissa allvarliga läkemedelsbiverkningar saknas ett tydligt samband mel-

lan dos och risk, vilket gör det särskilt svårt att bedöma risken i det enskilda fallet. Just detta är karakteristiskt för läkemedelsbiverkningar av immunologisk natur, men här saknas vanligen både prediktiva test och laborativ diagnostik.

HLA-B*5701 och abakavir i PREDICT-1

I februari 2008 publicerades utfallet av den s k PREDICT-1-studien, där man beskriver genotypning av HIV-infekterade patienter inför behandling med abakavir [9]. Abakavir är en hämmare av omvänt

SAMMANFATTAT

I PREDICT-1-studien har man minimerat förekomsten av allvarliga överkänslighetsreaktioner på HIV-läkemedlet abakavir genom att exkludera bärare av genotypen HLA-B*5701 från behandling.

Studien bekräftar tidigare uppgifter om sambandet mellan HLA-B*5701 och abakaviröverkänslighet, och den visar att genotypning fungerar som screening inför behandlingsstart.

Exemplet abakavir illustrerar att konceptet »individualiserad behandling» (personalised medicine) kan medföra säkrare behandling.

transkriptas och ett förstahandspreparat i dagens HIV-behandling. En betydande andel av patienterna (5–8 procent) har dock drabbats av en allvarlig, ofta slutenvårdskrävande överkänslighetsreaktion inom de första behandlingsveckorna, med bl a feber, hudutslag och symtom från mag-tarmkanalen.

Redan 2002 visades att risken för denna biverkning var tydligt kopplad till en specifik HLA-allel, HLA-B*5701 [10, 11]. I ett material på totalt cirka 2 000 patienter har nu visats att screening för denna genotyp verkligen kan reducera förekomsten av överkänslighetsreaktionen.

HLA-B*5701-positiva patienter gavs alternativ behandling, medan de som var negativa kunde ges abakavir, utan att någon enda patient utvecklade överkänslighetsreaktion. I en kontrollgrupp gavs alla patienter abakavir utan föregående screening, med resultatet att knappt 3 procent drabbades av överkänslighetsreaktionen (vars immunologiska specificitet mot läkemedlet också kunde bekräftas med ett lapptest i huden). Alla dessa patienter var bärare av HLA-B*5701 [9].

Resultatet visar alltså att säkerheten med abakavirbehandling avsevärt kan förbättras genom farmakogenetisk screening. Troligen kommer även patienter med tidigare misstänkt överkänslighetsreaktion att kunna pröva abakavir igen om de vid testning visats vara negativa för HLA-B*5701.

Man kan säga att PREDICT-1-studien har infriat förväntningarna från 2002, och klinisk rutintestning har redan inletts. På farmakologiska laboratoriet vid Karolinska Universitetssjukhuset Hud- dinge, Stockholm, har HLA-B*5701-analys erbjudits rutinmässigt sedan hösten 2006 och redan tillämpats på en stor andel av HIV-patienterna i Sverige.

Andra immunologiska biverkningar

Som mekanistisk förklaring till det starka sambandet ovan menar man att abakavir och HLA-B*5701 i en gemensam molekyllär struktur identifieras av specifika CD8-positiva lymfocyter, vilket driver överkänslighetsreaktionen.

Det finns alltså en koppling till läkemedlets kemiska struktur, och man kan

därför inte förvänta sig att just HLA-B*5701 är relevant för överkänslighetsreaktioner utlösta av andra läkemedel.

Själva principen kan dock extrapoleras till andra former av immunologiskt utlösta läkemedelsbiverkningar, och koppling till olika specifika HLA-typer har nyligen diskuterats för karbamazepinutlöst allvarlig hudbiverkan, Stevens-Johnsons syndrom [12] och leverbiverkningar av ximelagatran [13].

Utöver dessa läkemedelsspecifika biomarkörer kan man förvänta sig att polymorfa markörer för generella mekanismer i immunförsvaret är av intresse, t ex genetisk variation i cytokinmönster. Ett typiskt exempel utgörs av den polymorfa genen för IL-10, som studerats för en rad olika överkänslighetsreaktioner, bl a diklofenakutlöst hepatit [14].

Tillräckligt stora provsamlingar

En avgörande fråga för att lyckas driva forskningen framåt på detta område är att etablera tillräckligt stora provsamlingar, som tillåter kritiska analyser av sambanden mellan genetiska varianter och biverkningsrisker.

Ett problem för många överkänslighetsreaktioner är dock differentialdiagnostiken och exklusion av andra möjliga orsaker än läkemedel.

I allt fler kliniska prövningar inom läkemedelsutvecklingen tillvaratas DNA från försökspersoner. Om detta även appliceras på större studier som görs efter registrering av läkemedlet, och med patienternas medgivande, kan man bygga upp en beredskap för genetiska jämförelser mellan de patienter som utvecklar allvarliga biverkningar och de som tolererar behandlingen väl.

Att fånga material retrospektivt är av flera skäl komplicerat, och internationella samarbeten prövas för allvarliga biverkningar som förekommer i låg frekvens. Ett europeiskt samarbete, Eudragene, har inletts för att bygga upp en internationell samling med DNA-prov från patienter med t ex läkemedelsutlöst leverpåverkan eller agranulocytos, som spårats i nationella biverkningsregister [15].

Ett svenskt deltagande har hittills för-

svärats av att biobankslagstiftningen förbjuder export av svenska biobanksprov, medan anonymisering av prov har ogillats av skälet att den individuella patienten då riskerar att missa medicinsk information om sina egna genetiska förutsättningar.

Fler exempel i framtiden

Sambandet mellan HLA-B*5701 och risken att utveckla en kraftig överkänslighetsreaktion mot abakavir är en mycket tydlig illustration av hur farmakogenetik kan komma att tillämpas i klinisk praxis för att underlätta valet av läkemedelsbehandling.

Ett starkt statistiskt samband mellan genotyp och risk och tillgång till alternativ läkemedelsbehandling är en förutsättning för att införa prospektiv testning i stor skala.

I framtiden kommer vi troligtvis att se många fler exempel på behandlingsval som påverkas av farmakogenetiska hänsyn. Utformningen av läkemedelsbehandlingen för en unik patient kommer nog även fortsättningsvis att i första hand styras av kliniskt omdöme.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren är sedan oktober 2007 anställd som forskningsläkare vid AstraZeneca R&D, Södertälje.*

REFERENSER

1. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and the future of medical practice. *J Mol Med.* 2003;81:141-53.
2. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy [review]. *Annu Rev Med.* 2006;57:119-37.
3. Sjöqvist F, Eliasson E. The convergence of conventional therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in personalized medicine: focus on antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:899-902.
4. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomasz J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358:568-79.
5. Molokhia M, McKeigue P. EUDRAGENE: European collaboration to establish a case-control DNA collection for studying the genetic basis of adverse drug reactions [review]. *Pharmacogenomics.* 2006;7:633-8.

Snyggare – Snabbare – Aktuellare

lakartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen