

MARIA PAILE-HYVÄRINEN

LT, erikoistuva lääkäri  
HUSLAB, kliininen farmakologia

MIKKO NIEMI

LT, farmakogenetiikan professori, ylilääkäri  
Helsingin yliopisto ja HUSLAB, kliininen farmakologia

# Voiko lääkehoitojen hyötyjä lisätä ja haittoja vähentää FARMAKOGENEETTISEN TIEDON AVULLA?

Yksilöiden välinen vaihtelu lääkkeiden aikaansaamissa hyödyissä ja haitoissa johtuu osittain perinnöllisistä tekijöistä. Geenitestit voivat auttaa tiettyjen lääkkeiden annostarpeen arvioinnissa ja lääkehoidon tarkoituksenmukaisemmassa kohdentamisessa.

**M**iksi toinen kivusta kärsivä potilas saa kodeiinis- ta merkittävää väsymystä ja pahoinvointia, kun toisella sama annos ei aiheuta haittoja muttei lievitä kipuakaan? Miksi joillekin kihtiä sairastaville kehitty allopurinolista vaikea ihoreaktio? Miksi statiinit aiheuttavat joillekin lihasvaurion? Olisivatko nämä haitat ennakoitavissa ja estettävissä farmakogeneettisten testien avulla?

Haittavaikutusten ilmaantuminen riippuu monesta tekijästä. Monet lääkehaitat ovat riippuvaisia lääkeaineen pitoisuudesta elimistössä, mutta sama lääkeannos voi eri potilailla johtaa hyvin erilaisiin plasman lääkeainepitoisuuksiin. Lääkkeen annoksen lisäksi sen pitoisuuteen vaikuttavat useat yksilölliset tekijät. Tärkeimmät näistä ovat potilaan ikä, koko, munuaisten toiminta sekä muut sairaudet ja lääkitykset. Pitoisuuteen vaikuttavat myös useat geenit, jotka säätelevät lääkeaineiden imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja erittymistä.

Etenkin lääkeainemetaboliaan osallistuvien entsyymien toiminnassa tiedetään olevan perinnöllistä vaihtelua, mikä voi aiheuttaa jopa monikymmenkertaisia eroja lääkeainepitoisuuksiin. Perinnölliset erot lääkeaineen vaikutuskohteessa voivat myös vaikuttaa lääkkeen tehoon, annostarpeeseen ja haittavaikutusriskiin. Lisäksi eräät yliherkkyysoireet ja muut immunologisella mekanismilla syntyvät haitat johtuvat osittain perintötekijöistä.

## CYP2D6-entsyymin toiminta poikkeaa monella suomalaisella tavanomaisesta

Maksan CYP2D6-entsyymi osallistuu monen lääkeaineen metaboliaan. Perinnöllisten tekijöiden vuoksi noin 6 %:lta suomalaisista CYP2D6-entsyymi puuttuu täysin tai sen aktiivisuus on hyvin heikko. Tällaisilla niin kutsutuilla hitailla tai keskinopeilla metaboloijilla CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuudet nousevat ja haittavaikutusten riski kasvaa. Toisaalta

## *Lääkeainemetaboliaan osallistuvien entsyymien toiminnassa tiedetään olevan perinnöllistä vaihtelua, mikä voi aiheuttaa jopa monikymmenkertaisia eroja lääkeainepitoisuuksiin.*

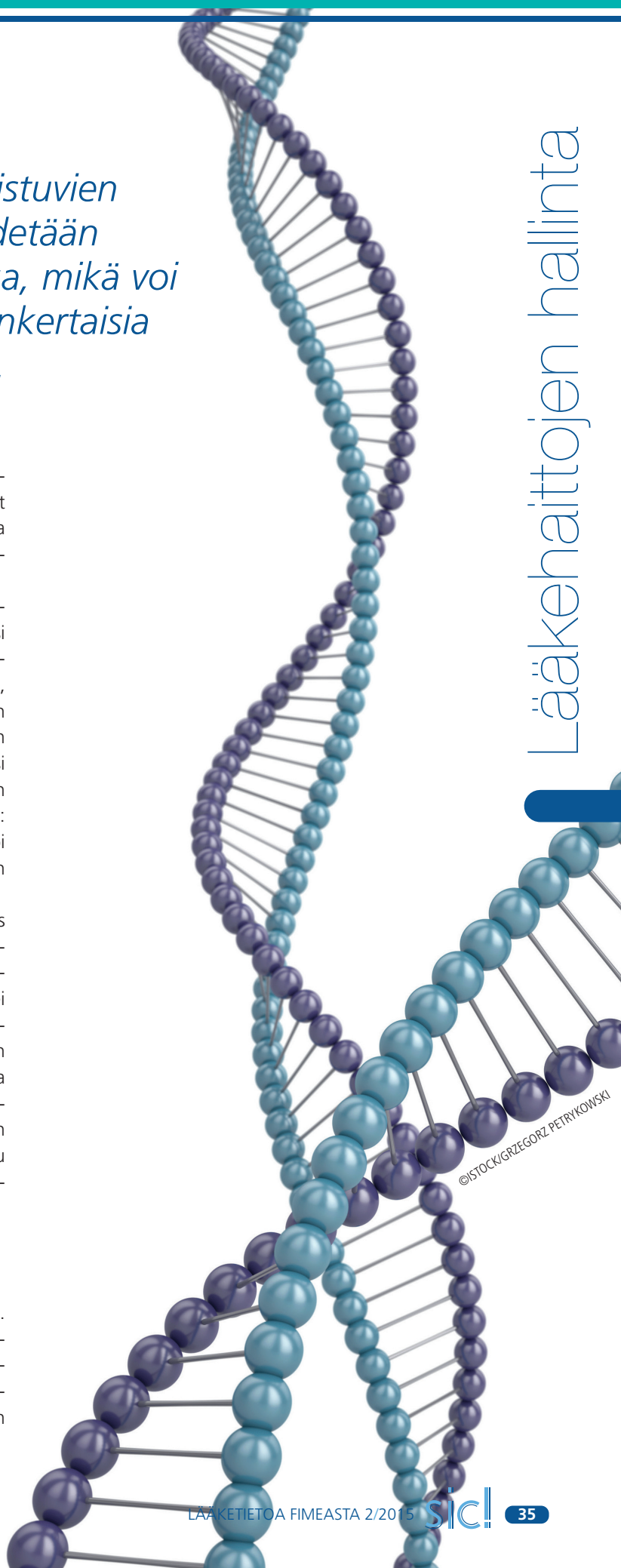
CYP2D6-entsyymiä voi geenimonistuman takia olla tavallista enemmän, jolloin lääkeainepitoisuudet voivat jäädä alhaisiksi ja teho heikoksi. Tällaisia niin kutsuttuja erittäin nopeita CYP2D6-metaboliojia on noin 7 % suomalaisista.

Muun muassa trisykliset masennuslääkkeet metaboloituvat CYP2D6-entsyymin välityksellä. Esimerkiksi amitriptyliinin sopiva annos hitaille CYP2D6-metabolioijille on keskimäärin noin puolet pienempi kuin niille, joiden CYP2D6-metabolianopeus on tavanomainen. Sen sijaan erittäin nopeilla CYP2D6-metaboliojilla trisyklisten masennuslääkkeiden teho saattaa jäädä heikommaksi matalien lääkeainepitoisuuksien vuoksi. Lääkeannoksen suurentaminen voi tällöin kuitenkin olla ongelmallista: vaikka vaikuttavan lääkeaineen pitoisuus on matala, voi sen metaboliitteja muodostua enemmän, ja myös niihin liittyy haittavaikutuksia.

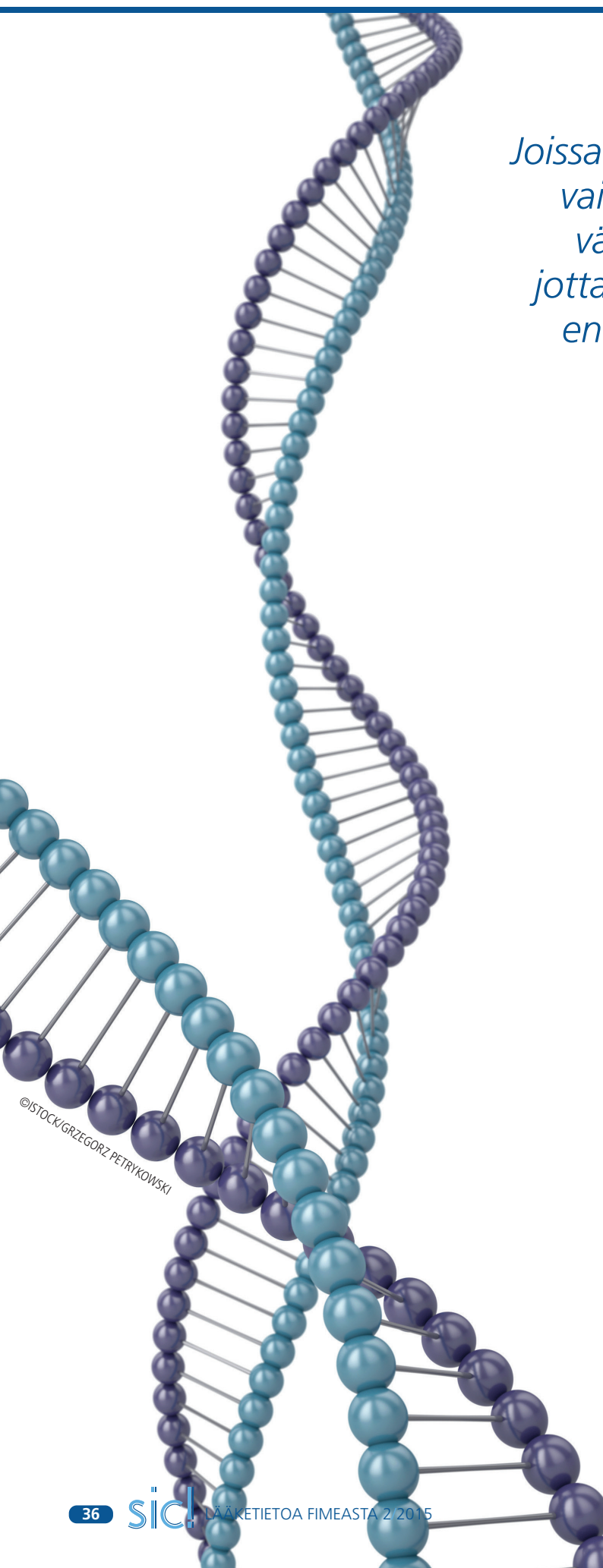
CYP2D6-entsyymin aktiivisuus voi vaikuttaa myös eräiden aihiolääkkeiden tehoon ja haittavaikutusriskiinkin. Esimerkiksi kodeiini muuttuu aktiiviseksi morfiiniksi CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos tämä entsyymi ei toimi, morfiinia ei juuri muodostu ja kodeiinin kipua lievittävä vaikutus jää puuttumaan. Jos potilas on erittäin nopea CYP2D6-metabolioija, kodeiinista voi muodostua moninkertaisia määriä morfiinia. Se taas altistaa vakaville haittavaikutuksille, kuten hengityslamalle. Samoin rintasyövän hoidossa käytetty tamoksifeeni aktivoituu CYP2D6-välitteisesti. Hidas CYP2D6-metaboliala heikentää tamoksifeenin tehoa.

### **Tieto genotyypistä voisi nopeuttaa varfariinin oikean annoksen löytymistä**

Varfariinilla on tunnetusti kapea terapeutinen leveys. Liian matala annos ei suojaa riittävästi tukoksilta, mutta liian suuri annos lisää vuotoriskiä. Varfariinin keskimääräinen annostarve vaihtelee yli 20-kertaisesti potilaiden välillä, ja sopivaa ylläpitoannosta joudutaan usein



©STOCKIGRZEGORZ PETRYKOWSKI



*Joissakin tapauksissa yhteys haitta-  
vaikutuksen ja altistavan geenin  
välillä ei ole riittävän voimakas,  
jotta geenitestiä voitaisiin käyttää  
ennakoivasti estämään haittoja.*

hakemaan pitkään. Varsinkin hoidon alussa annos saattaa olla jopa viikkoja optimaalisen hoitotason ulkopuolella, jolloin komplikaatioiden riski on suurentunut.

CYP2C9-entsyymillä on keskeinen merkitys varfariinin aineenvaihdunnassa. Noin 2–3 %:lla suomalaisista CYP2C9-entsyymi toimii heikosti perinnöllisten tekijöiden vuoksi. Tällöin tavanomaisilla varfariiniannoksilla voidaan saada nopeasti aikaan liian voimakas veren hyytymistä estävä vaikutus. Varfariinin tarvittava annos voi eri henkilöiden välillä erota jopa 10-kertaisesti eri CYP2C9-geenityyppien perusteella. Myös varfariinin vaikutuskohteen K-vitamiiniepoksidireduktaasin (VKORC1) perinnölliset erot vaikuttavat varfariinin annostarpeeseen. Yhdessä potilaan iän ja painon kanssa CYP2C9- ja VKORC1-geenimuutokset selittävät noin 50–60 % yksilöiden välisistä eroista varfariinin annostarpeessa. Kun aloitetaan varfariinihoitoa, genotyyppi huomioimalla voitaisiin nopeuttaa oikean annoksen löytämistä ja siten todennäköisesti vähentää haittariskiä. Geenitutkimus ei kuitenkaan korvaa potilaan ja varfariinin vaikutusten tarkkaa seuranta.

### **CYP2C19-geenitesti voisi parantaa klopido greelin käytettävyyttä**

Verihiutaleiden paakkuuntumista estävä klopido greeli aktivoituu CYP2C19-entsyymien välityksellä. Tämän entsyymien toiminta on heikentynyt tai se puuttuu kokonaan noin 20 %:lta suomalaisista. Heillä klopido greelin teho voi jäädä riittämättömäksi ja tukosriski kasvaa.

Vaihtelevan tehon vuoksi klopido greeli on osittain korvautunut uudemmilla verihiiutaleen estäjillä. Geenitestin avulla voisi olla mahdollista täsmentää potilasvalintaa ja siten parantaa klopido greelin käytettävyyttä.

### **Geenimuutos *SLCO1B1* c.521T>C altistaa simvastatiinin lihashaitoille**

Statiineihin liittyvien lihashaittojen tarkkaa mekanismia ei tunneta, mutta tiedetään, että vaikutus on osittain

riippuvainen lääkeaineen pitoisuudesta. Simvastatiini kulkeutuu maksasoluihin muun muassa OATP1B1-kuljetusproteiinin avulla. Tätä proteiinia koodaavan *SLCO1B1*-geenin yleinen geenimuutos c.521T>C heikentää OATP1B1:n toimintaa, minkä vuoksi simvastatiinin pitoisuus plasmassa nousee, lihashaittojen riski suurenee ja simvastatiinin kolesterolia alentava teho voi heiketä.

Suomalaisista noin kolmasosa on perinyt *SLCO1B1* c.521T>C -geenimuutoksen toiselta vanhemmaltaan, eli he ovat heterosygotteja. Noin 4 % suomalaisista on perinyt muutoksen molemmilta vanhemmiltaan, toisin sanoen he ovat homosygotteja. Homosygooteilla simvastatiinipitoisuus nousee keskimäärin kolminkertaiseksi verrattuna niihin potilaisiin, joilla on tavallinen genotyyppi. Jopa 18 % geenimuutoksen *SLCO1B1* c.521T>C suhteen homosygooteista saa merkittävän lihashaitta-vaikutuksen, kun simvastatiiniannos on 80 mg.

Jos potilaalla on genotyyppinsä vuoksi suuri todennäköisyys saada lihashaitta, kannattaisi harkita sellaista statiinia, jonka pitoisuuksiin *SLCO1B1*-geenimuunnos vaikuttaa vähemmän. Tällaisia ovat pravastatiini, rosuvastatiini ja fluvastatiini.

### HLA-genotyypin määrittämisellä voitaisiin vähentää allopurinolin ja abakaviirin haittoja

Lääkeaineen pitoisuudesta riippuvien haittojen lisäksi on sellaisia lääkehaittoja, jotka tuntuvat ilmaantuvan sattumanvaraisesti ja arvaamatta. Kyseiset haitat eivät yleensä liity lääkeaineen tunnettuun vaikutusmekanismiin, vaan ne saattavat johtua esimerkiksi elimistön poikkeavasta immunologisesta reaktiosta. Joidenkin lääkeaineiden kohdalla on pystytty tunnistamaan näille reaktioille altistavia perinnöllisiä tekijöitä.

Kihtilääke allopurinoli on yleensä hyvin siedetty, mutta se aiheuttaa noin yhdelle potilaalle tuhannesta vakavan yliherkkyysoireyksen. *HLA-B\*58:01*-geenin kantajalla riski on kuitenkin yli 10-kertainen. Yliherkkyysoireyksiä esiintyisi huomattavasti vähemmän, jos allopurinoli aloitettaisiin vain niille, joilta kyseistä geenimuutosta ei löydy. Etenkin aasialaissyntyisillä geenitestauksen merkitys korostuu, koska kyseinen HLA-ala-typpi on Aasiassa yleinen.

HLA-genotyyppi on yhdistetty muihinkin lääkkeisiin liittyviin yliherkkyysoireyksiin. HIV-lääke abakaviiri ei

aloiteta ilman HLA-testausta, sillä *HLA-B\*57:01*-geenin kantajilla on noin 50–60 %:n riski saada yliherkkyysoireyksiä, kun se on muilla korkeintaan 3 %. Myös karbamatsepiinin ja fenytoiinin käyttöön liittyviä vakavia yliherkkyysoireyksiä voitaisiin todennäköisesti vähentää seulomalla tiettyjä HLA-genotyyppiä. Karbamatsepiiniä ei tulisi aloittaa aasialaista alkuperää oleville potilaille ilman edeltävää geenitestausta, koska karbamatsepiinin aiheuttamalle vakavalle ihoreaktiolle altistava HLA-variantti on yleinen Aasiassa.

### Ennakoiva geenitestaus ei aina kannata

Joissakin tapauksissa yhteys haittavaikutuksen ja altistavan geenin välillä ei ole riittävän voimakas, jotta geenitestiä voitaisiin käyttää ennakoivasti estämään haittoja. Näin on esimerkiksi amoksisilliini-klavulaanin ja flukloksasilliinin aiheuttamissa harvinaisissa maksavaurioissa, joiden riski liittyy tiettyihin HLA-genotyyppiin. Näissä tapauksissa geenitesti voi kuitenkin olla hyödyksi esimerkiksi silloin, kun selvitetään syytä näiden lääkkeiden käytön aikana ilmeneelle maksaentsyymipitoisuuksien nousulle. ■

### Kirjallisuutta

- Caudle KE, ym. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. Clin Pharmacol Ther* 2014; 96(5): 542–8.
- Crews KR, ym. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther* 2014; 95(4): 376–82.
- Hicks JK, ym. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. Clin Pharmacol Ther* 2013; 93(5): 402–8.
- Johnson JA, ym. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(4): 625–9.
- Wilke RA, ym. *The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for *SLCO1B1* and simvastatin-induced myopathy. Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(1): 112–7.