

Bariery współczesnej farmakogenomiki i jej zastosowania w klinice.

Iwona Wybrańska
Katedra Biochemii Klinicznej Collegium Medicum UJ
Kraków, Kopernika 15a
mbwybran@cyf-kr.edu.pl

Medycyna personalna, a szczególnie farmakogenomika ma ogromny potencjał, aby znacząco poprawić poziom opieki zdrowotnej, zwiększyć skuteczność leczenia i ograniczyć ilość efektów niepożądanych co niesie za sobą również korzystne skutki ekonomiczne dla służby zdrowia. Skutki uboczne działania leków są odpowiedzialne za 5-7% wszystkich hospitalizacji jak wynika ze statystyk podawanych przez KE. Diagnostyka molekularna umożliwiająca badanie wariantów genetycznych enzymów metabolizujących leki i ich transportery ma obecnie największy potencjał aby poprawić tę sytuację. Wykorzystanie testów farmakogenomicznych w klinice w celu poprawy i indywidualizacji opieki zdrowotnej jest nadal bardzo słabe. Zaakceptowane procedury diagnostyczne i w ślad za nimi porady dotyczące dawkowania w zależności od genotypu są dostępne w niektórych krajach, ale nie w Polsce.

Polskie bariery wdrożenia klinicznego i zastosowania testów farmakogenomicznych wynikają głównie z braku wiedzy i doświadczenia oraz z faktu, że każdy szpital musi rozwiązywać sam indywidualnie problemy, które wynikają z zastosowania farmakogenetyki w praktyce klinicznej nie widząc z niej potencjalnych zysków. Na podstawie obserwacji tego zjawiska w innych krajach wyraźnie widać zapotrzebowanie oraz próby zmian bieżącej opieki na bardziej zindywidualizowane podejście to pacjenta. Aczkolwiek ze względu na trudności interpretacyjne zmiana ta wymaga rozwiązań systemowych w tym głównie zwiększenia nacisku na kształcenie i wypracowanie nowych standardów działania.

Klinicznie istotne polimorfizmy zidentyfikowano w większości głównych enzymów zaangażowanych zarówno w fazie I oraz fazie II metabolizmu leków. Przykładowo enzymy z rodziny CYP2D6 są zaangażowane w metabolizm wielu ważnych i szeroko stosowanych leków, takich jak np. kodeina, tamoksifen, fluoksetyna, haloperidol i propranolol. W przybliżeniu 5% do 10% populacji europejskiej może być sklasyfikowana jako osoby o osłabionym metabolizmie leków metabolizowanych przez CYP2D6.. Test farmakogenomiczny wykonuje się raz w życiu, a może być u tego samego pacjenta wykorzystany do oceny metabolizmu wielu leków stosowanych w różnych chorobach. Stąd też potencjalnie jego jednorazowy wysoki koszt w tej perspektywie jest tak naprawdę nieporównywalnie niski w porównaniu z innymi testami diagnostycznymi wykonywanymi wielokrotnie w ciągu życia pacjenta.

Leczenie chorób wieku podeszłego w tym chorób nowotworowych, których ilość rośnie w związku ze zwiększającą się długością życia współczesnego społeczeństwa skutkuje wzrostem wydatków i celowym jest poszukiwaniem oszczędności i ograniczeniem terapii nieskutecznych. Dlatego też wykorzystanie testów farmakogenomicznych szczególnie w onkologii może przynieść wymierne korzyści ekonomiczne.

Dotychczasowe zasady finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia diagnostyki genetycznej dla pacjentów onkologicznych w przypadku niektórych badań nie pozwalały na pełen zwrot kosztów ponoszonych przez szpitale. Dlatego niektóre świadczenia z diagnostyki genetycznej mogły się przyczynić do ujemnego wyniku finansowego niektórych oddziałów. To z kolei powodowało, że koszty przerzucano na pacjentów, którzy często przeprowadzali badania za pełną odpłatnością w laboratoriach komercyjnych. Informacja z grudnia br o wprowadzeniu kilku procedur diagnostyki genetycznej o zróżnicowanej wycenie powinno zwiększyć dostępność do tego rodzaju badań, których wykonanie jest często niezbędne, aby

onkolog mógł zakwalifikować chorego do skutecznej, nowoczesnej personalizowanej terapii przeciwnowotworowej.

Widać również wyraźnie szereg wyzwań, które należy rozważyć w odniesieniu do wszechstronnego zastosowania farmakogenomiki do leczenia. Pierwszy to często wielogenowy charakter odpowiedzi na leki. Przykład warfaryny podkreśla, jak bardzo skomplikowane skutki zmienności genetycznej mogą występować w odniesieniu do pacjentów w ogólnej reakcji na lek gdyż wpływ polimorfizmów w danym szlaku może być podwyższona lub obniżona przez zmienność w oddzielnych, ale powiązanych ścieżkach metabolicznych. Ponadto, ze względu na to, że opcje terapeutyczne w niektórych chorobach mogą mieć stosunkowo ograniczony charakter a test farmakogenetyczny eliminuje jeden lub więcej wariantów leku pozostaje pytanie jak w takim razie należy leczyć pacjenta. Dodatkowo brak jest zachęt ekonomicznych dla firm produkujących leki, które mogą być użyteczne jedynie w ograniczonej grupie pacjentów. Wreszcie, pracownicy służby zdrowia będą musieli otrzymać szeroką edukację w odniesieniu do podstaw farmakogenomiki tym również wielu rodzajów badań farmakogenomicznych, interpretacji tych badań i stosowania ich wyników w codziennej praktyce.

Pomimo wielu wyzwań i niepewności związanych z zastosowaniem testów farmakogenomicznych w praktyce klinicznej widząc istotne znaczenie zmienności genetycznej wpływającej na proces leczniczy FDA zatwierdziła kilka testów farmakogenomicznych do stosowania w praktyce klinicznej, jako testy ułatwiające dostosowanie dawki leku dla konkretnego pacjenta.

Aspekt ekonomiczny ma tu szczególne znaczenie zarówno w skali globalnej jak i indywidualnej w odniesieniu do korzyści zdrowotnych pacjenta. W skali całego kraju może przynieść duże oszczędności procesowi leczniczego gdyż farmakogenomika ma znaczenie w procesie eliminacji niepotrzebnych, bardzo kosztownych terapii, które nie przyniosą korzyści pacjentowi oraz eliminacji skutków ubocznych stosowania leków, których skala z roku na rok przybiera coraz większy wymiar finansowy.

Autorka jest członkiem konsorcjum międzynarodowego Eu-PIC, zrzeszającego 37 grup badawczych z 17 krajów zajmujących się wdrażaniem testów farmakogenomicznych do klinik.