

Hrvatski genetičar i bivši ministar znanosti piše o važnosti farmakogenomike

Kako da prava terapija stigne do pravog pacijenta u pravo vrijeme

Nedvojbeno je da propisivanje lijekova sukladno genetskom profilu pojedinca smanjuje vjerojatnost popratnih pojava i vjerojatnost predoziranja u odnosu na lijek propisan prema tjelesnoj težini

PIŠE DRAGAN PRIMORAC



KAKO IZBJEČI INTERAKCIJE LIJEKOVA KOJE DOVODE DO ŠTETNIH POJAVA

S mrt Saoirse Kennedy Hill (22), kćeri Courtney Kennedy Hill, potaknula je brojne rasprave u SAD-u o učinkovitosti antidepressivne terapije, posebice ako se lijekovi ordiniraju bez poznavanja osnovnih načela personalizirane medicine, točnije farmakogenomike. Saoirse je unuka Roberta F. Kennedyja, što je ovom tragičnom slučaju dalo dodatni medijski publicitet. Iako zbog istrage policija i Državno odvjetništvo ne izlaze sa službenim podacima o razlozima tog tragičnog događaja, struka je već otvorila pitanje optimizacije liječenja oboljelih od depresije, bolesti od koje u SAD-u boluje 16 milijuna odraslih (6-7 posto populacije) i za čije se liječenje u SAD-u izdvaja oko 210 milijardi dolara godišnje. Jedina neslužbena informacija koja cirkulira u javnosti jest da se u slučaju Saoirse radilo o predoziranju, a jedna od mogućnosti je da se predoziranje dogodilo i zbog specifičnosti njezina genoma, što je u stručnim krugovima odmah otvorilo pitanje važnosti farmakogenomike.

Sukladno podacima koje je prije niz godina objavio vodeći američki medicinski časopis JAMA, samo u SAD-u više od dva milijuna hospitaliziranih bolesnika nakon uzimanja lijekova trpi ozbiljne štetne i neželjene učinke tih lijekova. Istodobno njih 128.000 zbog neželjenih učinaka lijekova i umre. O koliko je značajnom problemu riječ, najbolje govori podatak da u SAD-u zdravstveni sustav izdvaja 136 milijardi dolara godišnje za liječenje komplikacija prouzročenih štetnim učincima lijekova. S druge strane, podaci za Europu pokazuju da se između 7 i 13 posto pacijenata prima u bolnicu zbog neželjenih reakcija na lijekove, a njih 30 do 50 posto ne odgovara na terapiju.

Ključni su metabolički enzimi

“Prava terapija za pravog pacijenta u pravo vrijeme” najjednostavnija je definicija personalizirane (precizne) medicine. Ona je zasnovana ne samo na razumijevanju analize genoma, proteina i glikana, nego i na razumijevanju utjecaja okoliša na ljud-

sko zdravlje, a sve u svrhu pružanja rane dijagnostike i optimalnog liječenja. Osim toga, snaga personalizirane medicine se temelji na poznavanju procesa na molekularnoj razini, što u konačnici omogućava i najpreciznije rješenje kroz koncept tzv. precizne medicine. Uz molekularnu dijagnostiku, analizu glikana, staničnu i gensku terapiju te regenerativnu medicinu, nedjeljiv je dio personalizirane medicine i farmakogenomika. Farmakogenetika je novija grana farmakoloških znanosti koja, između ostalog, proučava vezu između genetičke predispozicije nekog pojedinca i njegove sposobnosti metaboliziranja nekog lijeka, transporta lijeka, sposobnosti vezanja za određene receptore itd. Ona pomaže razumijevanju zašto neke osobe odgovaraju na lijekove, a druge ne, zašto neke osobe trebaju više ili niže doze lijeka za postizanje optimalnoga terapijskog odgovora, a može upozoriti i na pacijente koji neće odgovoriti na terapiju, odnosno na one u kojih se mogu pojaviti neželjeni učinci lijekova. Poznato je da većinu lijekova u organizmu metaboliziraju enzimi - u nekim slučajevima potpuno ili djelomice inaktiviraju lijek, a u nekim aktiviraju dotad inaktivni ili manje aktivni lijek. Genetske inačice pojedinih enzima mogu različito djelovati na metabolizam pojedinog lijeka ili skupine lijekova pa poznavanje koja inačica djeluje u pacijentu može izravno utjecati na odluku o izboru i dozi lijeka. Odluka o propisanom lijeku može biti uvjetovana i korištenjem drugih lijekova, a cilj je uvijek jedan: izbjeći interakcije lijekova koje dovode do štetnih popratnih pojava. Nedvojbeno je da propisivanje lijekova sukladno genetskom profilu pojedinca znatno smanjuje vjerojatnost popratnih pojava, istodobno smanjujući i vjerojatnost predoziranja u odnosu na lijek propisan prema bolesnikovoj tjelesnoj težini i starosti. Ukratko, farmakogenetika pomaže u izboru najboljeg mogućeg lijeka i doze, istodobno umanjujući rizik popratnih pojava, predoziranja i nepovoljnih posljedica interakcije lijekova.

Pojednostavljeno govoreći, svaka osoba reagira individualno na lijek koji joj se daje i jedini način da se utvrdi kakva će ta reakcija biti jest napraviti analizu gena koji su ključni za metabolizam lijeka, njegov tran-

sport u organizmu, vezanje na receptore ili, pak, neki drugi mehanizam. Osim toga, ovakav dijagnostički postupak je ključan za goleme uštede u zdravstvenom sustavu koje su vezane uz propisivanje lijekova, kao i posljedično liječenje komplikacija izazvanih neželjenim učincima lijekova.

Efikasno protiv depresije

Kad je u pitanju klinička identifikacija kompleksnih fenotipova mentalnih poremećaja, dva su glavna medicinska standarda za dijagnostiku depresija - DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th edition; American Psychiatric Association) i Međunarodna klasifikacija bolesti - ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th edition) - koji sadrže glavne kriterije za preciznu dijagnozu i adekvatno prepoznavanje graničnih slučajeva bolesti. Prema oba standarda, veliki depresivni poremećaj (engl. Major Depressive Disorder - MDD) karakterizira jedna ili više značajnih epizoda depresije, bez ranije prisutnosti maničnih ili mješovitih manično-depresivnih ili hipomaničnih epizoda. Klinički značajna epizoda depresije traje najmanje 14 dana, s tipičnim pogoršanjem ili novom epizodom depresivnog raspoloženja s izraženim gubitkom interesa i zadovoljstva (Kupfer i sur., 2012.). Simptomi koji su često prisutni u oboljelih od depresije uključuju promjenu apetita, tjelesne mase i navika spavanja te općenito promjenu psihomotornih aktivnosti (nedostatak energije, apatiju, osjećaj bezvrijednosti i krivnje, probleme s koncentracijom i pamćenjem te uzastopna razmišljanja o smrti ili samoubojstvu (Schosser et al. 2011.)). O ozbiljnosti epidemioloških rezultata vezanih uz depresiju najbolje govori i predviđanje da bi depresija uskoro mogla postati drugo najčešće oboljenje u svijetu.

Prema svjetskim epidemiološkim podacima, prevalencija depresije u prosjeku je 10 do 20 posto (Krujshaar i sur., 2005.). Nekoliko većih internacionalnih i multicentričnih epidemioloških studija na populacijama SAD-a, Kanade, Njemačke, Švedske i Novog Zelanda (Quinn i sur., 2012.) pokazalo je da postoji evidentno globalno povećanje incidencije depresije svih starosnih skupina, smanjenje prosječne starosti prilikom prve dijagnoze te je i dalje prisutan dva do tri puta veći rizik obolijevanja kod žena u odnosu na muškarce. Osim toga, očit je trend pojavljivanja depresije u sve mlađoj populaciji. Drugi značajan epidemiološki karakter oboljelih od depresija je komorbiditet s drugim psihijatrijskim i tjelesnim poremećajima koji imaju daljnji negativni učinak na ishod liječenja, na što ukazuju i recentna istraživanja iz Hrvatske (Filipčić i sur., 2019.).

U knjizi “Serotonin i depresija” urednika prof. dr. Jakovljevića, u poglavlju “Genetika depresija” koje sam napisao sa suradnicima (Primorac i sur., 2013.), istaknuli smo da kad je riječ o genetici mentalnih poremećaja, s uma se nikako ne smiju smetnuti i ostali uzročni čimbenici, poput onih bioloških, psihodinamskih te socijalnih. Nažalost, depresija, kako s kliničko-dijagnostičkog tako i s aspekta populacijske genetike, ima vrlo složenu nasljednu osnovu koju dodatno komplicira i velik broj ne-nasljednih faktora važnih za nastanak ove bolesti.

Procjenjuje se da do 50 posto od 800.000 samoubojstava godišnje u svijetu počine osobe oboljele od depresije (World Health Organization. Suicide. WHO <http://www.who.int/topics/suicide/en/> (2016.)).

U odnosu na opću populaciju, oboljeli od depresije imaju 20 puta veći rizik smrti zbog suicida (Chesney 2014.). Samoubojstva su na 11. mjestu uzroka smrti u SAD-u, a medicinska literatura navodi da je prvi rizični čimbenik za samoubojstvo, koji se može liječiti, depresija.

Svaka osoba reagira individualno na lijek koji joj se daje i jedini način da se utvrdi kakva će ta reakcija biti jest genska analiza

Najnovije spoznaje navode da je preduvjet za učinkovito liječenje depresije farmakogenomsko testiranje

Najnovije spoznaje navode da je preduvjet za učinkovito liječenje depresije farmakogenomsko testiranje. Posljednji rezultati ukazali su na činjenicu da oboljeli od depresije koji se liječe sukladno farmakogenomskim principima imaju 2,5 puta veću šansu za postizanje remisije od onih koji se liječe bez prethodnoga farmakogenomskog testiranja. Osim toga, pokazalo se da se više od 40 posto varijacija u odgovoru na antidepressivnu terapiju može pripisati genskim varijacijama koje postoje u genomu pacijenata. Najznačajniji lijekovi koji se koriste u liječenju depresija imaju vrlo specifičan metabolizam putem enzima koji su određeni genskim varijacijama citokroma P450 (CYP), posebice genima CYP2C19 i CYP2D6, a brzina metaboliziranja lijeka ovisi isključivo o tome je li osoba u kategoriji sporih, ekstenzivnih, intermedijarnih ili ultrabrzih metabolizatora. Uz to, iznimno je važno i poznavanje polimorfizama na genu HTR2A koji je dio tzv. serotoninske obitelji receptora ili SL-C6A4 koji je važan za transport neurotransmitera serotonina. Naravno, cjeloviti farmakogenomski testovi važni za učinkovito liječenje depresije uključuju i analizu niza drugih gena, kao što su CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, FKBP5, GRIK4 i COMT, ali zbog ograničenog teksta o njima ovdje neće biti više riječi.

Iz navedenoga je očito da liječenje depresije i drugih psihičkih oboljenja bez poznavanja osnove farmakogenetike često rezultira neuspješnim liječenjem te neracionalnim i golemim troškovima liječenja, što nameće potrebu sustavnog uvođenja farmakogenomskog profiliranja.

Farmakogenomska testiranja se izvode i u Republici Hrvatskoj u nekoliko zdravstvenih institucija, a među njima je i Specijalna bolnica Sv. Katarina koja u suradnji sa “spin-off” tvrtkom vodeće američke bolnice Mayo Clinic provodi analizu 27 gena i 111 pripadajućih polimorfizama odgovornih za metabolizam 350 lijekova. O našim nastojanjima za sustavno uvođenje farmakodinamike u kliničku praksu najbolje govori podatak da smo tijekom nedavnog ISABS-ova skupa, koji smo održali u partnerstvu s Mayo Clinic i u čijem su radu sudjelovali i nobelovci, cijelu jednu tematsku cjelinu posvetili farmakogenomici i njezinu golemom značaju na ishode liječenja.

Sad je vrijeme za pozicioniranje

Zbog svega navedenog, a s obzirom na često neučinkovito liječenje depresije, jedna od najvećih američkih osiguravateljskih kuća UnitedHealthcare, s godišnjim prihodom većim od 60 milijardi dolara, upravo je donijela odluku da od 1. listopada 2019. godine u svoju osiguravateljsku policiju uvede i farmakogenomsko testiranje kod svih oboljelih od velikih depresivnih poremećaja, ali i kod svih oboljelih kod kojih je prethodna terapija bila neučinkovita. Jedini uvjet UnitedHealthcare je da se u farmakogenomskom “panelu” ne analizira više od 15 relevantnih gena važnih za metabolizam ili neke druge mehanizme djelovanja antidepressiva. Često ističem da je upravo sada vrijeme za strateško pozicioniranje Hrvatske u području personalizirane medicine koja će nedvojbeno promijeniti medicinu koju danas prakticiramo. Stoga je važno da nadležni u suradnji s Hrvatskim društvom za humanu genetiku i Hrvatskim društvom za (preciznu) personaliziranu medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora, ali i s ostalim društvima razviju cjelovitu strategiju uvođenja integralnog koncepta personalizirane medicine u kliničku praksu kako zbog goleme koristi našim pacijentima, poticanja stručne i znanstvene izvrsnosti prvenstveno razvojem koncepta translacijske medicine te zbog velikih ušteda u zdravstvu, tako i zbog globalnog pozicioniranja našeg zdravstvenog sustava u svijetu. ■