

Genomisk medicin i almen praksis

Rune Aabenhus^{1,2}, Christian Vøhtz³ & Rasmus Køster-Rasmussen¹

I dag kan man få sekventeret sit genom for godt 10.000 kr. [1] (**Figur 1**). Dette åbner for en hel verden af ny viden og mulighed for at individualisere behandling og forebyggelse – på godt og ondt.

I genomisk medicin anvender man viden om genomet hos et individ til at diagnosticere, forebygge og behandle sygdomme [2]. I det seneste årti er der sket en rivende udvikling inden for bioinformatik, som ikke bare omfatter viden om genomet og DNA, men også RNA og proteiner. Alt tyder på, at DNA-teknologier i stigende grad vil blive anvendt i klinikken til f.eks. screening af alle de humane geners og proteiners udtryk samt metabolitteres forekomst i forskellige væv. Det er et nyt værktøj, der er omgivet af en hel del fremtids-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Perspektivet i genomisk medicin i almen praksis er, at en gentest teoretisk kan medvirke til at individualisere forebyggelse og behandling af almindelige folkesygdomme som hypertension, diabetes og astma. Prisen for at få sekvenseret et genom er nu så lav, at det næppe varer længe, før genomiske data er tilgængelige for mange danskere.
- ▶ I artiklen godtgøres det, at potentialet for genomisk medicin i almen praksis er stort, men at evidensen halter. Der er brug for mere forskning før evt. implementering.
- ▶ Korrekt og relevant anvendelse af genomisk medicin vil kræve efteruddannelse af lægerne.

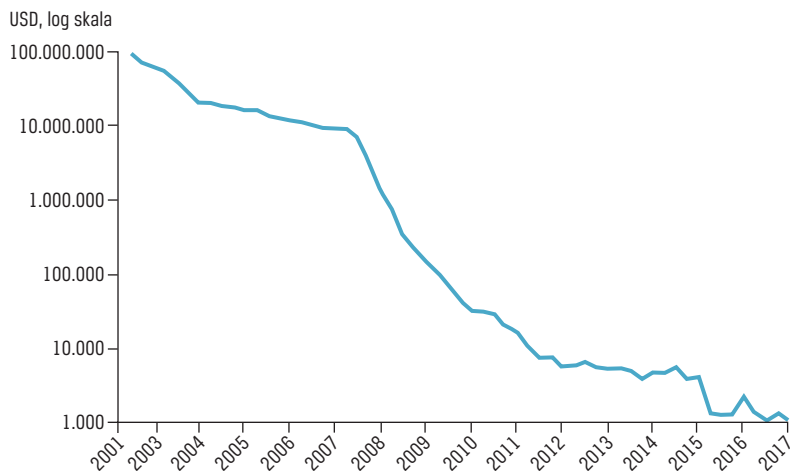
STATUSARTIKEL

- 1) Forskningsenheden for Almen Praksis, Center for Sundhed og Samfund, Københavns Universitet
- 2) Lægerne Finne, Riise og Aabenhus, København
- 3) Lægerne Bartholinsgade, København

Ugeskr Læger
2019;181:V11180754

 **FIGUR 1**

Pris for sekventering af humant genom.



tro og teknologisk iver, men evidensen lader stadig meget tilbage at ønske, før genomisk medicin finder sin plads i almen praksis.

På flere højt specialiserede hospitalsafdelinger har man taget de nye metoder til sig [3], men hvad med almen praksis? Den rene (og optimistiske) udgave af individualiseret genomisk medicin i almen praksis vil f.eks. betyde, at lægen ud fra en gentest kan afgøre, om den enkelte patient med nyopdaget mild hypertension skal behandles, fordi han eller hun ellers med stor sandsynlighed vil få myokardieinfarkt i en ung alder. Gentesten ville samtidigt kunne angive, hvilket præparat (angiotensinkonverterende enzym, angiotensin II-receptorblokkere, tiazid eller calciumantagonist), der vil have størst effekt hos patienten, og hvilke bivirkninger der sandsynligvis vil forekomme i relation til behandlingen.

Midt i hypen om nye teknologiske muligheder skal vi fastholde, at genomisk medicin ikke er lig med individualiseret medicin, men et potentielt værktøj til individualisering af behandlingen. Traditionelt tager man i individualiseret medicin i almen praksis udgangspunkt i patienten selv og søger f.eks. at afklare, hvad der motiverer den enkelte til at passe på sig selv og sin sygdom. Specielt i behandlingen af type 2-diabetes er det veldokumenteret, at en sådan individualiseret behandlingstilgang er effektiv [4].

Genomisk medicin anvendes dog allerede i dag som diagnostisk redskab i almen praksis. Typisk er der tale om enkeltgen sygdomme som f.eks. laktoseintolerans, *breast cancer* (BRCA) type 1 eller 2-forekomst eller familiær adenomatøs polypose, hvor det vurderes at være relevant at genteste (evt. efter henvisning), hvis patienten selv er indstillet herpå, og der foreligger gode be-

handlinger eller mulighed for tidlige indsatser, som kan mildne et sygdomsforløb.

Anvendelsen af gentest bliver markant mere problematisk, når det handler om sygdomme med mere komplekse arvegegne, hvor sygdomsudvikling ikke alene kan forklares ud fra forekomsten af enkeltgener. I mange tilfælde kan miljø eller fosterpåvirkninger have lige så megen eller større indflydelse på sygdomsrisiko end gener [5]. I dag ved vi f.eks., at det tidlige miljø i fosterstadiet kan programmere, hvilke gener som vil blive udtrykt senere i livet. Således er gener ikke lig »skæbne«, men noget meget mere dynamisk. Den genomiske variation er enorm, og det er meget varierende, hvordan generne udtrykkes, hvilket bidrager til at skabe vores individuelle karakteristika. Der findes ikke et »ideelt« genome, eller bare et »normalt« genome for den sags skyld. Vi er alle mutanter. I generne bærer vi alle forandringer, der har betydning for vores eget og vores børns helbred.

EVIDENSGRUNDLAGET FOR GENOMISK MEDICIN

Ud over det diagnostiske element har genomisk medicin flere andre potentielle fordele: bedre terapivalg, bedre dosering og mere præcise risikoestimer. I kontrast hertil står de potentielle bivirkninger i form af patientbekymringer, uønsket viden, overbehandling og unødvendige undersøgelser, som måtte følge efter en genetisk test [6].

Farmakogenetik

For medicin, som anvendes i primærsektoren, er det nuværende evidensniveau lavt.

I et lille studie med 50 deltagere, hvor man anvendte en gentest til at vælge antidepressiva, fandt man en ikkesignifikant forskel i Hamiltonscore i gentestens favør efter ti uger [7]. I et nyere review konkluderede man ligeledes, at der ikke var evidens for farmakogenetiske test ved behandling af depression [8].

Studier af henholdsvis warfarin og clopidogrel har heller ikke vist højere effektivitet af dosering baseret på genotyping end ved klinisk dosering [9-11].

Genetiske risikoestimer

En mulig grund til disse nedslående resultater for kroniske sygdomme er, at man ud fra mange af de nuværende kendte genomændringer, de såkaldte *single nucleotide polymorphisms* (SNP'er) inden for kroniske sygdomme kun kan forklare en mindre del af den endelige risiko for udvikling af sygdom. I mange tilfælde kan mindre end 5-10% føres tilbage til en eller flere relevante SNP'er, og dermed er deres anvendelse som risikomarkører stærkt begrænset.

Forskning pågår, og nye genetiske risikomarkører identificeres fortsat. I 2009 anvendtes en samlet score af ni SNP'er, der er associeret med kolesterolniveauet, til

at prædiktere kardiovaskulær risiko [12]. Nyere undersøgelser fra 2016 med mere avanceret genetik og 49.310 SNP'er har vist, at et genomisk risikoestimat kunne forbedre kliniske estimater såsom Framingham Risk Score. Specielt fandt man i en højrisikogruppe af mænd med over 10% risiko for hjerte-kar-sygdom, at de, som samtidig havde en høj genomisk risikoprofil, fik hjerte-kar-sygdom 12-18 år tidligere end dem med et lavt genomisk risikoestimat [13]. Tilsvarende har patienter med højrisikoprofiler for hjerte-kar-sygdom, der er identificeret ved genetisk testning, en øget effekt af statinbehandling (absolut risikoreduktion med statin: 3,6% (95% konfidensinterval (KI): 2,0-5,1) for høj genetisk risiko vs. 1,3% (95% KI: 0,6-1,9) for alle andre) [14]. Endnu er genetiske risikoestimer og genomisk baserede behandlingsalgoritmer i sin vorden, og kun enkelte er veldokumenterede nok til implementering i almen praksis. Men vi kan forvente, at efterhånden som eksisterende studiepopulationer DNA-sekventeres, vil flere genetiske risikovarianter blive identificeret, og den prædiktive værdi af genomisk risikoscore blive øget [15]. Der er brug for forbedring, da vi allerede ved, at risikoestimer med f.eks. HeartScore resulterer i både over- og underbehandling [16]. Mange læger spørger allerede i dag til forekomst af hjerte-kar-sygdom og diabetes i familien, og i en ikke al for fjern fremtid er det en mulighed, at vi i almen praksis anvender genomiske risikoestimer sammen med oplysninger om rygning, alder, køn, kolesterolniveau og blodtryk.

Genetisk medicin i almen praksis – gavn og skade

Der mangler studier af patienters opfattelser af og erfaringer med genomisk medicin. I et enkelt pilotstudie af Vassy *et al* [17] er der set på, hvordan genetisk testning i almen praksis påvirkede ni læger og 100 patienter. Halvdelen diskuterede deres familiehistorie, mens den anden halvdel fik en snak om familiehistorien + en gentest (helgenomsekventering (WGS)), som lægen også diskuterede med patienten. Informationen fra gentesten førte til flere nye medicinske tiltag for gentestgruppen ($p < 0,05$), men ingen signifikant forskel i antallet af nye patientinitierede livstilsændringer.

Der foreligger p.t. ikke data for klinisk relevante endepunkter, og ud fra dette mindre studie er der kun videnskabeligt belæg for at anføre, at tillæg af gentest i form af WGS leder til flere nye kliniske tiltag af ukendt klinisk relevans.

BARRIERER OG UDFORDRINGER

Den primære barriere er gennemgået oven for og skyldes den nuværende mangel på evidens for effekt af genomisk medicin i almen praksis. Men den enkelte læges viden om og forståelse af genetik og genetiske test kan også være en barriere for rådgivning og vejledning om genetisk medicin, som allerede bruges i andre

specialer eller er indhentet af patienten selv via private gentest. Uddannelse og efteruddannelse inden for almen medicin er derfor også en vigtig udfordring.

Genomisk medicin er et område, der er i rivende udvikling og konstant tilføjes nyt fra den seneste forskning og den teknologiske udvikling. I selve datatolkningen ligger en stor udfordring pga. den overvældende mængde af data, som praktiserende læger potentielt udsættes for med genomisk medicin. Undersøgelser fra sammenlignelige vestlige lande har vist, at specialister i almen medicin har behov for hjælp med at oversætte genetisk information til kliniske beslutninger [18, 19]. De fleste læger har en rimelig forståelse for mendelske arvegeange, men komplekse arvegeange og risikovurderinger, som skal oversættes til klinisk kontekst, kan være svære. Ligeledes skal der sikres gode redskaber til inddragelsen af patienterne i kvalificerede valg ved genetisk kvantificering af risikoen for en given sygdom.

Det vil derfor være relevant med kurser og anden undervisning i klinisk genetik for praktiserende læger, på længere sigt eventuelt som en del af speciallægeuddannelsen. Endvidere vil et tæt samarbejde og eventuelt en telefonhotline til kliniske genetiske afdelinger være en hjælp til håndtering af komplekse henvendelser om genomisk medicin.

ETISKE OVERVEJELSER

Indførelsen af genomisk medicin på nationalt plan kræver en grundig etisk gennemgang og diskussion, som ligger ud over denne artikels rammer. Alligevel vil vi her pege på et par dilemmaer i relation til det prognostiske element. Håndtering af uventede fund ved genomisk medicin er ikke principielt forskellig fra bifund ved MR-skanninger og CT med tilsvarende risiko for overdiagnostik og overbehandling. Derudover er der patienter, som kan få information om høje risici for p.t. ikkemodificerbare sygdomme, som f.eks. visse former for demens.

Det er uklart, hvordan viden om en mulig overrisiko for sådanne alvorlige sygdomme vil påvirke den enkelte. Mere forskning i psykosociale konsekvenser inklusive den betragtelige risiko for overdiagnostik forekommer meget relevant, når denne *at risk of being at risk*-teknologi rulles ud (**Tabel 1**).

PERSPEKTIVER

Genomisk medicin er kommet for at blive. Det er rimeligt at tro, at genetiske overvejelser, som i dag ikke fylder meget i almen praksis, vil blive markant mere udbredte og indgå som en naturlig ting i mange patientkontakter. Potentialer er jo meget stort. Hvis hypen holder, kan genomisk medicin måske i fremtiden hjælpe os til at forudsige, hvem som ikke tåler statiner, får anafylaktisk shock af penicillin, mavesår af magnyl, eller dyb venøs trombose af p-piller.

TABEL 1

Inspiration til den genetiske konsultation i almen praksis: Hvad lægen bør gøre sig klart overordnet.

Overvejelse

Hvem der skal tilbydes genetisk testning
Hvilke(t) gen(er) der skal testes

Grundig anamnese

Familiehistorien, om muligt 3 generationer tilbage vedr. sygdomme, som fremkommer af familiehistorien, som nu eller i fremtiden vil kunne testes for, og som patienten kunne tænkes at have gavn af at få viden om, f.eks.:

Livsstiletsændringer mhp. primær forebyggelse: motion, rygestop, diæt
Tidlig detektion mhp. hvor ofte patienten skal screenes/kontrolleres
Effekt af forebyggende medicinsk behandling: acetylsalicylsyre eller statiner

Forklaring til patient

Genetiske undersøgelser og test
Personlige, psykologiske og samfundsmæssige perspektiver af »risiko«
Genetisk prædisposition
Opbevaring og beskyttelse af genetiske data

Lægens kompetence

Erkende egne begrænsninger i genetisk ekspertise
Evt. reducere disse begrænsninger gennem (efter)uddannelse
Være opmærksom på evt. behov for henvisning til en klinisk genetisk afdeling

Alt dette er endnu fugle på taget, men udviklingen går stærkt. Et opslag i WHO's trial register (www.who.int/ictrp/en/) viser, at der lige nu er registreret 333 studier under Genomics.

Nye tiltag i almen praksis bør testes i velgennemførte undersøgelser og helst indeholde patientrapporterede mål, før evt. implementering i praksis kan anbefales. Vi har mange raske personer i patientpopulationen og for at undgå unødigt sygeliggørelse og bekymring, er det nødvendigt at kende forholdet mellem gavn og skadevirkninger, både umiddelbart og i et langtidsperspektiv. Tidligere har vi set eksempler på politisk eller teknologisk motiverede ændringer i almen praksis uden et relevant evidensgrundlag, f.eks. cannabismedicin og screening for livmoderhalskræft hos de meget gamle. Den samme risiko for at blande hype, omsorgsvilje og fremtidsiver sammen i en giftig cocktail er til stede her, ikke mindst fordi gentest allerede udbydes af private firmaer, som kan komme til at drive udviklingen.

I fremtiden vil det ikke være nok med viden om klassisk mendelsk genetik for at forstå og navigere i de komplekse arvegegne for mange kroniske sygdomme. Korrekt tolkning af en genetisk risikomarkør for en kronisk sygdom vil kræve viden og indsigt – og dermed (efter)uddannelse.

Imens vi venter på forskningen og det uforløste potentiale, må vi håndtere henvendelser om genomisk

medicin med udgangspunkt i den tilgængelige evidens, professionel lægefaglig vurdering og med tydelig kommunikation til patienten, så han eller hun bliver medinddraget i beslutningerne (Tabel 1). For nuværende er den bedste genetiske »test« for kroniske sygdomme formentlig det indblik i patientens familiehistorie, der fremkommer gennem en langvarig kontinuerlig lægepatient-kontakt.

KORRESPONDANCE: Rune Aabenhus. E-mail: runeaa@sund.ku.dk

ANTAGET: 5. februar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. april 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. National Human Genome Insitute. DNA sequencing costs: Data. 2018. <https://www.genome.gov/27541954/dna-sequencing-costs-data/> (26. okt 2018).
2. Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine – an updated primer. *N Engl J Med* 2010;362:2001-11.
3. Manolio TA, Green ED. Genomics reaches the clinic: from basic discoveries to clinical impact. *Cell* 2011;147:14-6.
4. Olivarius NF, Beck-Nielsen H, Andreassen AH et al. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ* 2001;323:970-5.
5. Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev* 2014;94:1027-76.
6. McGuire AL, Burke W. An unwelcome side effect of direct-to-consumer personal genome testing: raiding the medical commons. *JAMA* 2008;300:2669-71.
7. Winner JG, Carhart JM, Altar CA et al. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med* 2013;16:219-27.
8. Rosenblatt JD, Lee Y, McIntyre RS. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder? *J Clin Psychiatry* 2017;78:720-9.
9. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:1330-8.
10. Holmes MV, Perel P, Shah T et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:2704-14.
11. Wen MS, Chang KC, Lee TH et al. Pharmacogenetic dosing of warfarin in the Han-Chinese population: a randomized trial. *Pharmacogenomics* 2017;18:245-53.
12. Kathiresan S, Melander O, Anevski D et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1240-9.
13. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG et al. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J* 2016;37:3267-78.
14. Natarajan P, Young R, Stitzel NO et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation* 2017;135:2091-101.
15. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 2010;363:166-76.
16. Redon J. Global cardiovascular risk assessment: strengths and limitations. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016;23:87-90.
17. Vassy JL, Christensen KD, Schonman EF et al. The impact of whole-genome sequencing on the primary care and outcomes of healthy adult patients: a pilot randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;167:159-69.
18. Manolio TA. Incorporating whole-genome sequencing into primary care: falling barriers and next steps. *Ann Intern Med* 2017;167:204-5.
19. Nippert I, Harris HJ, Julian-Reynier C et al. Confidence of primary care physicians in their ability to carry out basic medical genetic tasks – a European survey in five countries-Part 1. *J Community Genet* 2011;2:1-11.