

# NorPREM



Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin  
Farmakogenetikk i persontilpasset medisin - fase 1  
Dag Solberg, Akershus universitetssykehus HF  
November 2021 - september 2022





## INNHold

Sammendrag .....	2
1 Bakgrunn .....	3
2 Om prosjektet .....	4
2.1 Resultatmål .....	4
2.2 Effektmål .....	4
2.3 Organisering av prosjektet .....	4
2.4 Fremdrifts- og milepælsplan .....	5
3 Dagens situasjon og utfordringer .....	6
3.1 Analysetilbud .....	6
3.2 Tilgjengelighet for pasientene .....	7
3.3 Lagring og gjenbruk av analysesvar .....	7
3.4 Harmoniseringsarbeid .....	7
3.5 Utfordringer videre .....	7
4 Anbefalinger .....	8
4.1 Forslag og strategier .....	8
4.2 Implementering av forslagene .....	8
5 Vedlegg .....	9
5.1 Vedlegg 1 – Forfattere .....	9

### Sammendrag

Farmakogenetikk er studiet av hvordan gener påvirker legemiddelrespons. Persontilpasset farmakologisk behandling tar i bruk kunnskap om pasientens genvarianter/genotyper for å ta best mulig beslutninger om legemiddelbehandling. Dette kan gi gevinster i form av bedre effekt og mindre bivirkninger for den enkelte pasient og bidra til å spare behandlingsressurser. I rapporten foreslås tiltak for å sikre at helsepersonell har kompetanse om farmakogenetisk testing, for at tilgangen til et klinisk relevant analysetilbud er lik i alle helseregioner og at prøvesvar er tilgjengelige for behandlere i primær- og spesialisthelsetjenesten.



## 1 Bakgrunn

Pasienter responderer ulikt på behandling med samme legemiddel. Noen har god effekt, noen får bivirkninger, mens andre mangler effekt av behandlingen. Genetisk variasjon kan forklare noe av denne forskjellen. Det er genetisk variasjon både i enzymer som bryter ned legemidler og i målstrukturer (reseptorer og transportører) som legemidler virker på. Pasienter med nedsatt enzymaktivitet kan få høyere serumkonsentrasjon ved standarddoser og økt risiko for doseavhengige bivirkninger, mens pasienter med økt enzymaktivitet kan få lav serumkonsentrasjon og økt risiko for terapisivikt. Endring i målstrukturer kan medføre nedsatt effekt eller øke risikoen for bivirkninger av et legemiddel i konsentrasjoner som gir god effekt hos de fleste andre pasienter.

Farmakogenetikk er beskrivelsen av hvordan varianter i ett enkelt gen kan gi ulik respons på samme legemiddel og legemiddeldose. Siden genene ikke endrer seg gjennom livet vil resultatet av farmakogenetisk testing kunne brukes til beslutningsstøtte for valg om legemiddel og dose gjennom hele pasientens livsløp. Farmakogenetiske forskjeller er relevante for behandlingseffekten i flere medisinske spesialiteter, herunder kardiologi, infeksjonsmedisin, nevrologi, onkologi, pediatri og psykiatri.

Persontilpasset legemiddelbehandling, der beslutninger om valg av medikament og dose tas med støtte i kunnskap om pasientens gener, kan gi bedre effekt og mindre bivirkninger for enkeltpasienter. Feil legemiddelbehandling er årsak til både sykdom og sykehusinnleggelse, og samfunnet kan begrense kostnader knyttet til feilaktig legemiddelbruk og sykehusinnleggelse. I tradisjonell legemiddelbehandling vil pasientens respons på standarddose (effekt, bivirkninger, terapisivikt) avgjøre videre behandling (doseøkning, dosereduksjon, legemiddelbytte). Farmakogenetisk testing gir muligheter for å finne riktig legemiddel og riktig dose raskt og kan bidra til bedre behandlingsresultater.

Målsetningen for prosjektet «Farmakogenetikk i persontilpasset medisin» er å utrede hvordan farmakogenetiske analyser kan gi bedre legemiddelbehandling for enkeltpasienter. Dagens analysetilbud og -kapasitet er kartlagt, og det er foreslått tiltak for å sikre alle pasienter lik tilgang til farmakogenetiske analyser og at analysesvar er tilgjengelige uavhengig av behandlingssted. Det er videre undersøkt grunnlaget for en felles faglig forståelse av hva et prøvesvar betyr (tolkning) slik at farmakogenetisk testing i størst mulig grad kan bidra til god persontilpasset pasientbehandling.

I arbeidet med rapporten er det i tillegg til å kartlegge norske forhold også innhentet erfaringer fra internasjonale prosjekter for å implementere farmakogenetisk testing<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> [Personalised-prescribing-full-report.pdf.aspx \(bps.ac.uk\)](https://bps.ac.uk/personalised-prescribing-full-report.pdf.aspx)



## 2 Om prosjektet

Prosjektet «Farmakogenetikk i persontilpasset medisin» ble opprettet i regi av Nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin (NorPreM) i november 2021. Prosjektgruppen har bestått av 10 deltakere (vedlegg 1) fra farmakologiske miljøer der alle helseregioner har vært representert med hver sin koordinator. Gruppen har hatt 8 digitale arbeidsmøter.

### 2.1 Resultatmål

Gruppen foreslår følgende mål for å bidra til at kunnskap om farmakogenetikk brukes i praktisk pasientbehandling

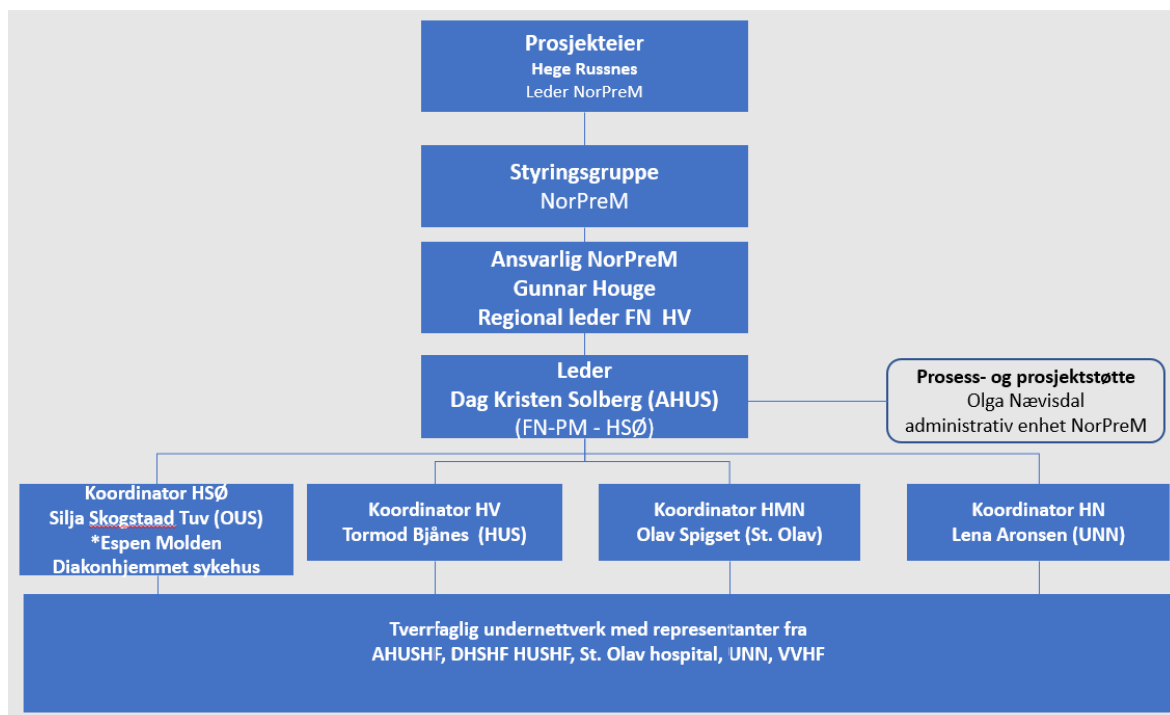
- Etablere en oversikt over relevante farmakogenetiske analyser lett tilgjengelig for helsepersonell
- Harmonisere og standardisere farmakogenetiske analyser nasjonalt, på tvers av helseforetak
- Videreutvikle digitale systemer for tilgang til prøvesvar ved farmakogenetisk testing for helsepersonell i kjernejournal og eventuelt andre journalsystemer
- Utvikle løsninger for automatisk varsling av gen / legemiddelinteraksjoner for å optimalisere pasientbehandling

### 2.2 Effektmål

- Pasienten har tilgang til et relevant farmakogenetiske analysetilbud uavhengig av bosted
- Prøvesvar fra farmakogenetiske analyser utført hos en pasient er tilgjengelige og søkbare i Kjernejournal, Pasientens prøvesvar, Pasientens legemiddelliste og / eller andre egnede plattformer

### 2.3 Organisering av prosjektet

Prosjektet inngår i NorPreM sin prosjektportefølje, er forankret hos Gunnar Houge – Regional leder Helse Vest RHF og eies av Hege Russnes – nasjonal leder i NorPreM. Prosjektleder er Dag Kristen Solberg - Fagsjef psykiatri ved Akershus universitetssykehus og medlem i det regionale fagnettverket for persontilpasset medisin i Helse Sør-Øst. Gruppen fått prosjektstøtte fra administrativ enhet i NorPreM.



Figur 1: Organisering av prosjektet

## 2.4 Fremdrifts- og milepælsplan

Farmakogenetikk i PM	2021			2022	
	November	Desember	Januar	Februar	Mars
<b>Formål</b>	Prosjektmandatet er forankret og prosjektgruppen er etablert	Nåsituasjon og behov er beskrevet og forankret	Forbedringsområder og tiltak er identifisert	Forbedringstiltak er nærere beskrevet og forankret	Anbefalinger er gitt til NorPreM
<b>Aktivitet</b>	Oppstartsmøte med forankring av mandat og fordeling av arbeidsoppgaver	Innhenting av tilgjengelig dokumentasjon Behovskartlegging	Gjennomgang av dagen situasjon og identifisering av forbedringsområde basert på behovskartlegging	Beskrivelse av konkrete forbedringstiltak inkl. forankring	Rapportskriving og presentasjon i NorPreM
<b>Leveranse</b>	Prosjektmandat Fremdriftsplan	Beskrivelse av nåsituasjon og behov	Forbedringspotensial	Forbedringstiltak Utkast til rapport	Sluttrapport
<b>Milepæl</b>					

Figur 2: Fremdriftsplan

Arbeidet i prosjektgruppen ble påbegynt med oppstartsmøte 8. november 2021. Fremdriften har blitt forsinket grunnet en fjerde bølge av COVID19 årsskiftet 2021/2022. Prosjektgruppens sluttrapport foreligger i september 2022.



### 3 Dagens situasjon og utfordringer

#### 3.1 Analysetilbud

En rekke helseforetak (HF) i Norge tilbyr i dag farmakogenetiske analyser (tabell 1).

Tabell 1: Oversikt over HF, samt deres avdelinger som utfører farmakogenetiske analyser i Norge

HF	Avdeling
Vestre Viken HF (VVHF)	Avdeling for laboratoriemedisin
Oslo Universitetssykehus HF (OUSHF)	Avdeling for farmakologi <sup>1</sup>
Diakonhjemmet sykehus (DHS)	Senter for psykofarmakologi
Haukeland Universitetssykehus(HUS)	Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi
St. Olavs Hospital	Avdeling for klinisk farmakologi <sup>1</sup>
Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN)	Laboratoriemedisin

<sup>1</sup> Avdeling for klinisk farmakologi er medisinsk-faglig ansvarlig for analysene og står for fortolkning/kommentering av prøvesvarene. Analysens utføres teknisk sett ved Avdeling for medisinsk biokjemi.

Analyserepertoaret varierer noe mellom de ulike sykehusene. Oversikt over hvilke farmakogenetiske analyser som utføres ved de ulike laboratoriene vises i tabell 2.

Tabell 2. Oversikt over farmakogenetiske analyser som utføres ved sykehuslaboratoriene i Norge (oppdatert 08.09.2022)

Gen	Vestre Viken	OUS	Diakonhjemmet	Haukeland	St. Olav	UNN
CYP2C9	X	X	X		X	
CYP2C19	X	X	X		X	
CYP2D6	X	X	X		X	
CYP3A4	X	X	X		X	
CYP3A5	X	X	X		X	
CYP2B6		X	X		X	
CYP1A2			X <sup>1</sup>		X	
SLC6A4 (5-HTTLPR)	X		X		X	
OATP1B1			X		X	
OPRM1			X		X	
VKORC1		X	X		X	
TPMT	X	X			X	
DPYD		X		X	X	X
UGT1A1		X			X	
UGT1A4			X		X	
COMT			X			
HLA-B*58:01			X			



<sup>1</sup> Bare ved konkret forespørsel

Laboratoriene som utfører analyser tar imot sendeprøver fra hele landet. Oppdatert informasjon om hvilke farmakogenetiske analyser som utføres og om hvilke laboratorier som utfører analysene finnes i Farmakologiportalen<sup>2</sup> som driftes av Norsk forening for klinisk farmakologi.

Det er hvert enkelt laboratorium som avgjør hvilke analyser som tilbys og hvordan klinisk effekt av genfunnene formidles til rekvirent / behandler og pasienter.

### 3.2 Tilgjengelighet for pasientene

Det er ikke utarbeidet nasjonale retningslinjer for når farmakogenetiske undersøkelser skal utføres. Enkelte analyser inngår i spesifikke behandlingsprotokoller, men i de fleste tilfellene er det opp til hver enkelt lege å avgjøre hvilke analyser som skal rekvireres, og i hvilke situasjoner. Det er i dag ulike krav til dokumentert nytteverdi av analyser før implementering, og analysene brukes ulikt innen ulike fagfelt.

### 3.3 Lagring og gjenbruk av analysesvar

Farmakogenetiske analysesvar rapporteres via ulike laboratedatasystemer til ulike elektroniske pasientjournalssystemer som ikke automatisk kommuniserer med hverandre. Dagens oppbygning av Kjernejournalen har ikke et eget sted for farmakogenetikk, og eventuell registrering gjøres derfor under «Kritisk info». Det er mulig for leger å registrere «kritiske» genotyper i pasientenes Kjernejournal. Registreringen er ikke automatisert, og delvis manuell registrering øker sannsynligheten for feil og eventuelt manglende registrering. «Kritisk info» er et medisinsk begrep som er forbeholdt potensielt livstruende informasjon, og derfor er ikke dette et egnet sted å registrere all farmakogenetisk informasjon. Dagens Kjernejournal er dermed ikke et egnet sted å lagre farmakogenetiske opplysninger.

Direktoratet for e-helse arbeider i prosjektet «Pasientens prøvesvar» med ulike modeller for å gjøre prøvesvar tilgjengelig for pasienter og helsepersonell.

### 3.4 Harmoniseringsarbeid

I 2020 tok Norsk forening for klinisk farmakologi initiativ til å samordne begrepsbruk, tolkning og analysetilbud av farmakogenetiske analyser. Det ble nedsatt en gruppe som besto av representanter fra alle fagmiljøer i Norge som utfører farmakogenetiske analyser. Resultat ble en rapport «Harmonisering av farmakogenetiske analyser i Norge»<sup>3</sup>, publisert januar 2022. Rapporten representerer gruppens anbefalinger av analyserepertoar, begrepsbruk, fortolkning og svarkommentarer for utvalgte gener.

### 3.5 Utfordringer videre

Det må etableres en egnet digital plattform for lagring av farmakogenetiske data på pasientnivå, slik at de lett kan finnes igjen og gjenbrukes på tvers av helseinstitusjoner. Tilbudet om farmakogenetisk

---

<sup>2</sup> <https://farmakologiportalen.no/substances/?q=farmakogenetisk>

<sup>3</sup> [Nasjonale kartleggings- og harmoniseringsprosjekter innen klinisk farmakologi \(farmakologiportalen.no\)](#)



testing, herunder analyser og tolkning, må være tilgjengelig for pasienter og behandlere i hele landet. Det vitenskapelige grunnlaget for farmakogenetisk testing må evalueres kontinuerlig for å dokumentere at de aktuelle genotypene er relevante for klinisk respons.

## 4 anbefalinger

### 4.1 Forslag og strategier

Gruppen har vurdert tiltak som er nødvendige for å utnytte effekten av farmakogenetisk testing for pasientbehandling og for samfunnsmessig nytteverdi. De foreslåtte anbefalingene dekker fokusområdene vitenskapelig dokumentasjon, kunnskap blant helsepersonell og informasjon til pasienter, opplæring av helsepersonell og tilpasning av infrastruktur for å gjøre prøver og prøvesvar tilgjengelige.

- 
- i)** Det etableres en nasjonal ekspertgruppe som kontinuerlig oppdaterer faglige råd og retningslinjer, anbefaler hvilke gener og genvarianter som skal inngå i farmakogenetisk testing og oppdaterer en nasjonal database for relevante gen / legemiddel interaksjoner
  - ii)** Det bygges opp tverrfaglige konsultasjonstjenester der kliniske farmakologer, farmasøyter og andre spesialiteter kan gi veiledning om den kliniske betydningen av farmakogenetiske analyser (prøvesvar) for enkeltpasienter
  - iii)** Prøvesvar fra farmakogenetiske tester skal være tilgjengelige for behandlere på alle institusjoner og nivåer i helsetjenesten gjennom en felles digital plattform
  - iv)** Det utvikles et beslutningsstøttesystem tilkoblet pasientens journal som foreslår rasjonelle behandlingsvalg basert på pasientens farmakogenetiske prøver
  - v)** Det settes av øremerkede midler til farmakogenetisk forskning og tilrettelegges for forskningsprosjekter nasjonalt på tvers av helseforetakene og internasjonalt
  - vi)** Det iverksettes målrettede tiltak for utdanning og kompetanseheving i farmakogenetikk i medisinstudiet og av leger i primær- og spesialisthelsetjenesten
  - vii)** Pasienter / brukere skal ha tilgang til oppdatert informasjon om farmakogenetisk testing og persontilpasset legemiddelbehandling
- 

### 4.2 Implementering av forslagene

Implementering og gevinstrealisering krever tilrettelegging, primært av en elektronisk infrastruktur, som møter de behov og krav som er spesifisert i pkt 4.1. Dette kan søkes i samarbeid med allerede eksisterende løsninger som Pasientens prøvesvar og Pasientens legemiddelliste i Direktoratet for e-helse, Startdosegeneratorprosjektet til Diakonhjemmet Sykehus og Interaksjonsdatabasen til Statens Legemiddelverk.



Det er behov for at utdanninger innen helsefag, spesielt medisin, inkluderer farmakogenetikk i større grad. Undervisningen i klinisk farmakologi bør styrkes da farmakologi er et sentralt verktøy i all pasientbehandling.

Det er behov for kontinuerlig samarbeid mellom de ulike laboratoriene for oppdatering og harmonisering av analyserepertoarer. Kort svartid, høy analysekvalitet, kvalitetssikringssystemer og tolkning med fokus på kliniske og behandlingsmessige konsekvenser av genfunn er avgjørende for at farmakogenetisk testing skal komme pasientene til gode. Dette arbeidet er påbegynt av den nasjonale gruppen som har utarbeidet dagens nasjonale standarder. Det bør vurderes om det kan være økonomisk og faglig fordelaktig med et konkret samarbeid om den praktiske utførelsen av farmakogenetiske analyser og en strategi for utvikling av kompetansemiljøer innen ulike medisinske fagfelt.

## 5 Vedlegg

### 5.1 Vedlegg 1 – Forfattere

RHF	HF	Navn	Fagspesialitet
Helse Sør - Øst	AHUS	Dag Kristen Solberg	Prosjektleder/ Klinisk farmakolog
Helse Vest	HUS	Gunnar Houge	Medisinsk genetiker/ansvarlig NorPreM
Helse Vest	HUS	Tormod Karlsen Bjånes	Klinisk farmakolog
Helse Sør-Øst	OUS	Silja Skogstad Tuv	Klinisk farmakolog
Helse Sør-Øst	OUS	Kristin Nordal	Klinisk farmakolog
Helse Sør-Øst	VVHF	Elena Prunès Jensen	Klinisk farmakolog
Helse Sør-Øst	DHS	Espen Molden	Farmasøyt
Helse – Midt Norge	St. Olavs	Olav Spigset	Klinisk farmakolog
Helse – Midt Norge	St. Olavs	Andreas Westin	Klinisk farmakolog
Helse Nord	UNN	Lena Aronsen	Klinisk farmakolog
Helse Sør-Øst	OUS	Olga Nævisdal	Prosjektstøtte



**NorPreM**

Nasjonalt kompetansenettverk  
for persontilpasset medisin