

شناسایی جمعیت‌هایی که با احتمال بیشتری از آزمایش فارماکوژنومیک سود می‌برند.

اهداف

آزمایش فارماکوژنومیک (PGX) ، از جمله آزمایشات انحصاری که توسط سیستم های بهداشتی تأمین می‌شود، به سرعت در حال گسترش است. PGX همچنان به ایجاد شواهدی مبنی بر صرفه جویی در هزینه و بهبود نتایج بالینی ادامه می‌دهد. شناسایی تأثیر بالقوه آزمایش های انحصاری در جمعیت های خاص ممکن است بتواند به توسعه یک پرونده تجاری کمک کند.

مواد و روش ها

ما از نرم افزاری استفاده کردیم که می‌تواند لیست داروهای بیمار را ارزیابی کند و گروه‌هایی از بیماران را شناسایی کند که احتمالاً بیشترین سود را از انجام یک برنامه آزمایش PGX در یک جمعیت عمده پزشکی می‌برند.

نتایج

لیست های دارویی برای شانزده گروه بیمار(در مجموع ۸۲۶۱۳ نفر) به دست آمد. درصد بیماران در هر گروه با آزمایش های “توصیه شده” ، “به شدت توصیه می‌شود” یا “الزامی است” به دست آمد که از ۱۲.۷٪ در گروه روانپزشکی سرپایی کودکان تا ۷۵.۷٪ در تمام گروه های بزرگسالان بستری شده با سن بیشتر از ۵۰ سال متغیر بود. سیتالوپرام، سیمواستاتین، اسکیتالوپرام ، متوپرولول ، کلوپیدوگرل ، ترامادول و اندانسترون برخی از سودمندترین داروهای شناسایی شده بودند.

جمع بندی

نشان دادیم که این آزمایشات می‌تواند برای تعداد قابل توجهی از بیماران در هر گروهی سودمند باشد ، اما هدف



معصومه کهندانی

۱- کارشناسی ارشد علوم سلولی و مولکولی دانشگاه سراسری خوارزمی ، تهران، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



شبکه‌ی مالی و بیمه‌ای بسیار تاثیر گذار باشد و به نوبه‌ی خود به شناسایی اولیه‌ی دیگر جمعیت‌ها نیز کمک کند. در این مقاله، ما ۱۶ گروه مختلف از بیماران را در یک شبکه‌ی مراقبت‌های بهداشتی چندگانه ارزیابی می‌کنیم تا بررسی شود که کدام گروه‌ها بیشترین پتانسیل را برای بهره‌مندی از PGX انحصاری دارند.

مواد و روش‌ها

ما لیست دارویی را برای ۱۶ گروه از بیماران از یک سیستم عمده مراقبت‌های بهداشتی تهیه کردیم. اطلاعات با توجه به وقایع گذشته از افراد بین ۱ ژانویه ۲۰۱۷ و ۳۱ دسامبر ۲۰۱۷، ابتدا در یک نمونه رندوم ۶ ماهه گرفته شد. ما برنامه‌ریزی کردیم که حداقل ۱۰۰۰ نفر را در هر گروه پوشش دهیم. سپس برای گروه‌هایی که در یک دوره ۶ ماهه کمتر از ۱۰۰۰ نفر داشتند، ۱ ماه افزایش افراد را تا رسیدن به هدف بیش از ۱۰۰۰ نفر در هر جمعیت از پیش تعیین شده اضافه کردیم. تصمیم گرفتیم که حداکثر تا ۱ سال ادامه دهیم، بنابراین یک گروه واحد زیر ۱۰۰۰ نفر باقی مانده است (جدول ۱). ما از نرم افزار تجزیه و تحلیل مرتبط به سوابق پزشکی الکترونیکی بیمارستان استفاده کردیم. جمعیت بیماران براساس سن، نوع مواجهه و تشخیص هنگام ترخیص (با استفاده از کدگذاری ICD - ۱۰ - CM) تعریف شد. ما لیست کامل دارویی را برای کل بازه زمانی مواجهه از گروه‌های زیر به دست آوردیم:

- (1) پزشکی داخلی بیماران سرپایی با هر تشخیصی و سن ≤ 50 .
- (2) پزشکی داخلی بیماران سرپایی با هر تشخیصی و سن ≤ 18 .
- (3) داروی خانوادگی بیماران سرپایی با هر تشخیصی و سن ≤ 50 .
- (4) داروی خانوادگی بیماران سرپایی با هر تشخیصی و سن ≤ 18 .
- (5) بیماران سرپایی قلب و عروق و سن ≤ 18 با هر تشخیصی.
- (6) تشخیص سرپایی دیابت شیرین و سن ≤ 18 .
- (7) بیماران سرپایی با بیمه اولیه Medicare.
- (8) بیماری مزمن کلیه (با دیالیز یا بدون آن) و سن ≤ 18 .
- (9) تشخیص سرپایی آرتروز (به هر شکل) و سن ≤ 18 .
- (10) بیماران سرپایی با سو مصرف مواد و سن ≤ 18 .
- (11) بیماران بستری با مشکلات روانپزشکی و سن ≤ 18 سال.
- (12) بیماران سرپایی روانپزشکی و سن ≤ 18 سال.
- (13) بیماران بستری با مشکلات روانپزشکی و سن ≥ 17 سال.
- (14) بیماران سرپایی با مشکلات روانپزشکی و سن ≥ 17 سال.
- (15) بیماران بستری با هرگونه تشخیص و سن ≤ 50 سال.
- (16) بیماران بستری با هرگونه تشخیص و سن ≤ 25 سال.

قرار دادن افراد خاص برای انجام آزمایش‌های انحصاری ممکن است منجر به بالاترین عملکرد اولیه برای یک سیستم سلامتی شود.

مقدمه

تحقیق و اجرای فارماکوژنومیک در اعمال پزشکی به سرعت در حال رشد است. تعدادی از منابع ممتاز، مانند کنسرتیوم اجرای فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) و راهنمای گروه کاری فارماکوژنتیک هلند وجود دارد که به پزشک در تفسیر ونحوه‌ی عملکرد روی آزمایش‌های متداول فارماکوژنتیک کمک می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که آزمایش فارماکوژنتیک (PGX) نتایج بیماران را بهبود می‌بخشد، و این امیدوارکننده است. مطالعات نشان داده است که تقریباً همه افراد دارای یک یا چند پلی مورفیسم فارماکوژنتیک عملکردی هستند.

بازپرداخت هزینه آزمایشات همچنان مانع قابل توجهی در استفاده گسترده از PGX است. تعداد بسیار اندکی مطالعات فارماکوکونومیک برای نشان دادن مقرون به صرفه بودن PGX انحصاری انجام شده است. برای کمک در تصمیم‌گیری پزشکان در مورد اینکه آیا بیماران باید PGX داشته باشند، نیاز به دستورالعمل‌های بی طرفانه است. انجام برخی آزمایشات ممکن است به صورت واکنشی، منطقی باشد، یعنی PGX زمانی انجام شود که تجویز دارویی دارای پیامدهای فارماکوژنومیک بالینی باشد. تست واکنشی دارای محدودهایی است که همیشه نمی‌تواند نیاز به تصمیم‌گیری به موقع پزشکی را برآورده کند، بنابراین در همه موارد گزینه مناسبی نیست. آزمایش انحصاری که به عنوان تست پیشرفته بالینی برای نتایج آزمون تعریف شده است، نیازمند سرمایه‌گذاری اولیه است اما در صورت نیاز دسترسی آسان به نتایج آزمون در آینده را ممکن می‌سازد. اگرچه هزینه انجام آزمایش انحصاری جمعیت‌ها به طور قابل توجهی بیشتر است.

آزمایش‌های انحصاری را می‌توان به جمعیت بیمار با ویژگی‌های خاص محدود کرد که در آینده احتمال بالاتری برای سود بردن از آزمایشات را پیش بینی می‌کند اما مشکل آنجاست که اطلاعات کمی پیرامون جمعیت‌هایی که متحمل سود بردن از این آزمایش هستند وجود دارد. شناسایی گروه‌های با بازده بالا می‌تواند در

جدول ۱: تعداد افراد براساس گروه

گروه لیست داروها	افراد (n = 82 613)
داروهای بیماران سرپایی داخلی ، سن ≤ 50	۱۲۷۸
داروهای بیماران سرپایی داخلی ، سن ≤ 18	۱۸۸۶
داروهای بیماران سرپایی خانوادگی ، سن ≤ 50	۱۰۸۱
داروهای بیماران سرپایی خانوادگی ، سن ≤ 18	۲۲۴۹
بیماران سرپایی قلب و عروق ، سن ≤ 18	۱۴۴۸
بیماران سرپایی دیابت شیرین، سن ≤ 18	۱۱۵۲
بیماران سرپایی مرض مزمن کلیه، سن ≤ 18	۱۸۶۹۸
بیماران سرپایی آرتروز ، سن ≤ 18	۱۱۷۵
بیماران سرپایی سو مصرف مواد ، در هر سنی	۱۰۹۵
اکثریت بیماران سرپایی بیمه Medicare ، در هر سنی	۱۲۵۱
بیماران سرپایی روانپزشکی ، سن ≤ 18	۲۳۶۰۸
بیماران سرپایی روانپزشکی، سن > 18	۸۱۹۶
بیماران بستری روانپزشکی، سن ≤ 18	۷۴۹۵
بیماران بستری روانپزشکی، سن > 18	۶۰۵
بیماران بستری با هر تشخیصی، سن ≤ 50	۵۸۵۲
بیماران بستری با هر تشخیصی، سن ≤ 25	۵۵۴۴
داروهای بیماران سرپایی داخلی ، سن ≤ 50	۱۲۷۸

هر لیست دارویی شامل اطلاعات محفوظ افراد رندوم و اسامی عمومی داروهای تجویز شده برای بیمار بود. اسامی داروهای عمومی کد ملی دارو (NDC) همراه با لیست رمزگذاری شده آماده شد تا برای اختصاص کدهای NDC برای همه داروهایی که مختص هر یک از افراد تجویز شده بود ، ارجاع داده شود. NDC یک شماره منحصر به فرد است که یک شناسه جهانی محصول برای داروهای انسانی در ایالات متحده می باشد. ما از یک ابزار پیش بینی منافع فارماکوژنومیک موجود در نرم افزار ترجمه ترکیبی (Bellevue ، واشنگتن ایالات متحده آمریکا) استفاده کردیم که برای ارائه تفسیر و گزارش داده های ژنتیکی با Banner Health قرارداد بسته است. این ابزار از یک الگوریتم اختصاصی استفاده می کند ، که تعداد و شدت فعل و انفعالات احتمالی ژن-دارویی را بر اساس لیست دارویی افراد ارزیابی می کند. چهل دارو توسط این ابزار "بحرانی" فرض شده و 45 مورد دیگر قابل توجه در نظر گرفته شده است. یک نتیجه بحرانی نشان دهنده شواهد سطح بالای ژن-دارو است که از توصیه های CPIC گروه کاری فارماکوژنتیک هلند ، سازمان غذا و دارو و آژانس داروهای اروپایی می باشد. نتایج به دسته بندی های محتمل

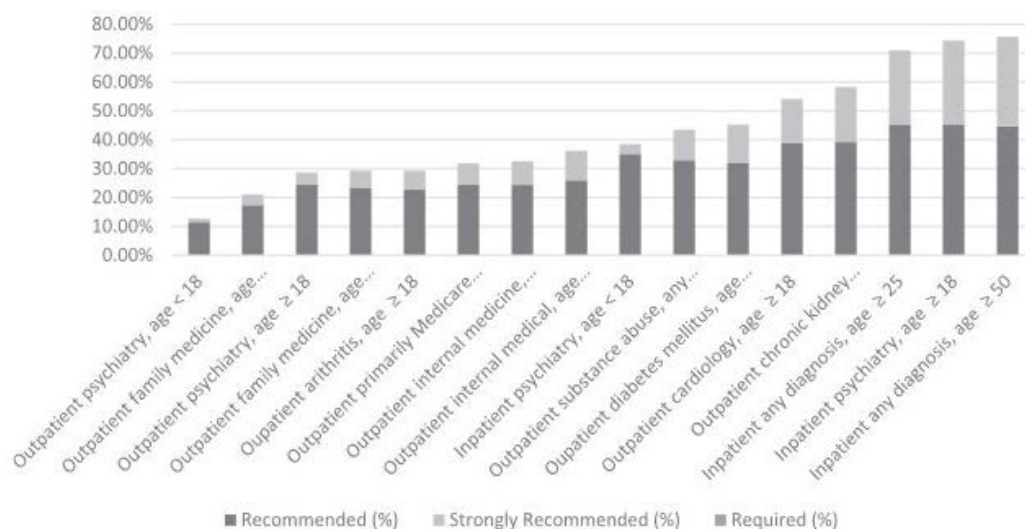


خطر ثبت می شوند و سپس یک توصیه فارماکوژنومیک از "مورد نیاز"، "به شدت توصیه می شود" (تعاملات چند گانه بحرانی)، "توصیه شده" (یک کنش متقابل بحرانی)، "ممکن است مفید باشد" یا "محدود" به آنها اختصاص داده می شود. ژن های مورد بررسی، CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، CYP3A5، HLA-B، HLA-A، TPMT، IFNL3، VKORC1 و DPYD، G6PD، UGT1A1، SLCO1B1 بودند. این فعالیت توسط هیئت بررسی نهادی دانشگاه آریزونا بازبینی و معاف شد و توسط کمیته استفاده از داده های Banner Health تأیید گردید.

نتایج

ما داده ها را از 16 گروه و در مجموع 82613 نفر تجزیه و تحلیل کردیم. برای تعداد افراد در هر گروه به جدول 1 مراجعه کنید. همه گروه ها به جز یک گروه بیش از 1000 نفر دارند. تعدادی گروه وجود دارد که در آنها بسیاری از بیماران در رده های توصیه شده قرار می گیرند و با دسترسی به داده های PGX می توانند بلافاصله از آنها بهره مند شوند. برای مشاهده درصد افراد در هر گروه که PGX به آنها توصیه می شود، به شدت توصیه می شود یا ضروری است، به شکل 1 مراجعه کنید. تعداد بسیار کمی از افراد توصیه "ضروری" داشتند، اما تعداد زیادی از آنها بیش از 50٪ در گروه "توصیه شده" یا بیشتر بودند، از جمله بیماران سرپایی قلب، بیماران روانی بزرگسال و بیماران بستری دارویی بزرگسال. 40 داروی بحرانی که تعیین می کنند آیا PGX می تواند مفید باشد یا خیر، با فراوانی کلی آنها بر اساس دسته بندی گروهی کلی افراد، در جدول 2 نشان داده شده است. متداول ترین داروهایی که جفت های ژنی- دارویی با تأثیر زیاد دارند، اندانسترون، متوپرولول، اسکیتالوپرام، سیمواستاتین، سیتالوپرام، ونلافاکسین، کلوپیدوگرل و ترامادول هستند.

Percentage of patients with pharmacogenetic testing recommended in various groups



شکل 1: تناسب هر گروه با سطح توصیه شده PGX. PGX، آزمایشات فارماکوژنتیک.

بحث

شواهد به صرفه بودن انجام PGX انحصاری محدود است اما فرصت اثبات این امر به منظور منع مصرف داروی مضر و بهبود اثربخشی وجود دارد. برخی مطالعات صرفه جویی در هزینه را در روانپزشکی نشان داده اند. یک بررسی با نگاه به گذشته نشان داد که آن دسته از بیماران که کاهش فعالیت CYP2D6 را داشتند به طور متوسط دو روز بیشتر در بیمارستان بستری هستند. آزمایشات بالینی همچنان جزئیات جدیدی را در این زمینه نشان می دهد. تعدادی از مراکز دانشگاهی شروع به آزمایش و اجرای فارماکوژنومیک کرده اند که این مطالعه می تواند برای آنها مفید باشد. همچنین نتایج ممکن است برای راهنمایی در زمینه طراحی تحقیق برای انجام ارزیابی های اقتصادی PGX در جمعیت های خاص مفید باشد. محدودیت های این مطالعه شامل استفاده از یک الگوریتم اختصاصی (اگرچه این الگوریتم مبتنی بر نظریات فارماکوژنومیک منتشر شده و تمام و کمال توصیف شده می باشد)، عدم وجود اطلاعات جمعیتی فارغ از سن و نوع خدمات، و هم پوشانی بالقوه بیماران در چندین گروه بیمار می باشد. انتخاب جمعیت برای ارزیابی براساس توافق ساده بین سرمایه گذاران انجام

گروه های بستری بالاترین درصد بیماران را با آزمایش توصیه شده "دارند"، دلیل آن شاید تعداد بیشتر داروهایی که معمولاً برای مراقبت های بیماران بستری استفاده می شود، باشد. نتایج حاصل از این تجزیه و تحلیل نشان می دهد که تعداد زیادی از بیماران در زیرمجموعه خاصی وجود دارند که می توانند به صورت انحصاری با سود بالقوه آزمایش شوند. همچنین داده ها حاکی از آن است که نتایج آزمایش های انحصاری می تواند در محیط بیماران سرپایی برای بیماران ترخیص شده ادامه یابد. گروه های بیماری خاصی که می توانند برای آزمایش های انحصاری هدف قرار بگیرند شامل بیماران مبتلا به مرض مزمن کلیه، دیابت یا بیماری قلبی هستند. همانطور که در جدول 2 نشان داده شده است، داروهای تجویز شده بر اساس PGX بسیاری وجود دارند که براساس سطح بالایی از شواهدی می توانند به راهبری درمان کمک کنند. در میان داروهای با پتانسیل بالا، اندانسترون، داروهای ضد افسردگی، مسکن، ضد تشنج و داروهای مورد استفاده برای درمان بیماری های قلبی عروقی از پتانسیل بالایی برخوردار هستند.

	Primary Medicare insurance	Outpatient substance abuse	Arthritis	Family medicine outpatient	Chronic kidney disease	Diabetes	Cardiology outpatient	Inpatient any diagnosis	Psychiatry inpatient	Psychiatry outpatient	Total
Ondansetron	174	63	174	236	80	71	59	5284	6501	3501	16 143
Metoprolol	863	129	483	385	463	354	630	2197	2205	4677	12 386
Escitalopram	163	45	101	48	30	41	57	243	549	4758	6035
Simvastatin	381	47	321	154	150	138	184	702	669	2890	5636
Citalopram	114	47	152	84	87	63	33	268	488	3912	5248
Venlafaxine	115	17	106	60	20	45	22	207	399	3530	4521
Clopidogrel	384	67	138	144	221	160	359	825	821	1275	4394
Tramadol	198	30	251	127	105	91	79	637	746	2041	4305
Allopurinol	8	14	260	37	177	55	93	955	851	796	3246
Paroxetine	63	27	72	59	14	27	16	130	253	1724	2385
Amitriptyline	69	36	90	185	60	80	32	120	200	1377	2249
Risperidone	25	11	21	21	5	10	5	131	359	1129	1717
Codeine	48	4	57	49	9	23	7	391	310	584	1482
Celecoxib	54	3	84	27	9	20	22	83	103	541	946
Atomoxetine	1	13	0	6	1	1	0	1	18	810	851
Nortriptyline	40	9	44	38	17	31	7	57	82	466	791
Haloperidol	4	7	2	6	9	2	4	199	403	103	739
Oxcarbazepine	10	4	11	18	0	5	3	14	69	486	620
Flecainide	86	0	15	3	0	0	158	67	37	127	493
Carbamazepine	12	3	15	16	3	2	2	31	87	289	460
Doxepin	11	4	15	7	3	3	1	29	47	235	355
Phenytoin	20	0	2	7	1	1	1	42	60	95	229
Azathioprine	10	0	11	6	3	4	6	14	17	79	150
Imipramine	2	1	0	1	0	0	0	6	10	89	109
Abacavir	8	3	1	5	2	0	0	4	18	42	83
Dapsone	5	0	1	3	4	1	3	7	18	32	74
Fluorouracil	4	0	4	1	3	1	3	0	7	41	64
Clomipramine	1	0	0	3	0	0	0	2	3	51	60
Voriconazole	0	0	0	0	2	1	1	22	17	2	45
Mercaptopurine	0	0	1	0	0	0	0	4	8	7	0
Desipramine	4	1	3	0	8	0	3	2	1	4	6
Capecitabine	5	0	0	2	0	0	1	0	5	6	9
Quinine	1	0	0	0	0	0	0	4	3	5	3
Atazanavir	0	2	0	0	0	0	0	0	3	4	9
Thioridazine	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	4
Fosphenytoin	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3
Trimipramine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
Methylene blue	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
Irinotecan	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Primaquine	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

جدول 2: تناوب های دارویی بحرانی فارماکوژنومیک



بهداشتی شود.

منبع:

https://www.researchgate.net/publication/340139162_Identification_of_populations_likely_to_benefit_from_pharmacogenomic_testing

شد، آنها عناصری مانند داروهای عملکردی و جمعیت مورد نظر برای سیستم های بهداشتی را در نظر گرفتند. جمعیت بیماران دیگری وجود دارد که به صورت بالقوه می توانند درصد بالاتری از بیماران را پوشش دهند که قادر به بهرمندی از PGX باشند. به همین جهت برای تعیین این موضوع نیاز به مطالعه بیشتر است. لازم به ذکر است که داروهای مخصوص بیماریهای حاد و مزمن با یکدیگر تفاوتی ندارند و همه بیمارانی که از داروی خاصی استفاده می کنند دارای فنوتیپ PGX قابل عمل نیستند بنابراین فقط یک زیرمجموعه از آزمایش بهره مند می شود.

ما بر این باوریم که این اطلاعات می تواند برای کسانی که به دنبال تهیه داروی دقیق برای بیماران خود هستند مفید باشد، خصوصاً افرادی که استفاده از PGX انحصاری و ذخیره PGX را به عنوان داده های گسسته در پرونده الکترونیکی سلامت را در نظر دارند.

موارد برجسته

شواهدی که نشان می دهد آزمایشات فارماکوژنتیک نتایج بیمار را بهبود می بخشد و نوید قابل توجهی را می دهد، رو به گسترش است. بازپرداخت هزینه ها همچنان یک مانع قابل توجه در استفاده گسترده از آزمایشات فارماکوژنتیک می باشد. آزمایشات انحصاری، که به عنوان تست های بالینی پیشرفته مورد نیاز تعریف شده است، مستلزم سرمایه گذاری زود هنگام اند اما در صورت نیاز به دسترسی آسان به نتایج آزمون در آینده امکان تأثیرگذاری گسترده تری دارد. شناسایی گروه های با بازدهی بالا ممکن است در یک پرونده مالی برای یک شبکه یا بیمه گر کمک کننده باشد به صورتی که به سرمایه گذاری در آزمایش های انحصاری کمک کرده و یا در انتخاب جمعیت با بازده بالا کمک کننده باشد. ما 16 گروه مختلف از بیماران را در یک شبکه مراقبت های بهداشتی چندگانه ارزیابی می کنیم تا بررسی شود که کدام گروه ها بیشترین پتانسیل را برای بهره مندی از PGX انحصاری دارند.

نشان دادیم که تعداد قابل توجهی از بیماران در هر گروه ممکن است مورد منفعت واقع شوند، اما هدف قرار دادن افراد خاص برای آزمایشات انحصاری ممکن است منجر به بالاترین بازده عملکرد اولیه برای یک سیستم