**Revidering av strategi for persontilpasset medisin**

*Delprosjekt 3: folkehelse og forebygging*

Dette delprosjektet beskriver dagens status innen befolkningsrettede tiltak i persontilpasset medisin i Norge og vurderer potensialet fremover, sett i lys av strategiens mål og prinsipper. Hensikten med persontilpasset forebygging er å bruke ressurser så treffsikkert som mulig med minimum av bivirkninger. Generelle forebyggende helsetiltak gjennomføres også utenfor helsesektoren, men sjelden på en slik måte at det kan sies å være persontilpasset. Derfor vil omtalen avgrenses til tiltak som gjennomføres i helsevesenet.

**Dagens status i folkehelsearbeidet**

Det nærmeste man kommer presisjonsmedisin i forebyggende hensikt i Norge i dag er gjennom screening, en aktivitet der man enten påviser en genetisk risiko, en biomarkør som er risikoøkende, en infeksjon eller en begynnende sykdom. Avhengig av screeningresultatet vil den enkelte få en tilpasset behandling eller oppfølging. Noen eksempler er:

Nyfødtscreeningen: Dette er et godt eksempel på befolkningsrettet presisjonsmedisin, der alle nyfødte i Norge får tilbud om test for et utvalgalvorlig**e** sykdommer som kan behandles målrettet. Blodprøven tas på et filterkort 2 døgn etter fødselen og sendes raskt til analyse ved ett sentralt laboratorium ved Oslo universitetssykehus. Nyfødtscreeningen er en nasjonal behandlingstjeneste. Per 2022 er det 26 sykdommer det screenes for: to endokrinologiske sykdommer, 21 metabolske sykdommer, alvorlig kombinert immunsvikt (SCID) eller andre alvorlige T-celle defekter, cystisk fibrose og spinal muskelatrofi (SMA). Omtrent ett av tusen barn vil ha en av disse 26 sykdommene. De som er testpositive blir umiddelbart innkalt og videre fulgt opp med tilpasset behandling. Nyfødtscreening er regulert i en egen forskrift om genetisk masseundersøkelse av nyfødte. Det er fastsatt egne kriterier for å godkjenne screening av nye diagnoser. Nyfødtscreeningen utvides med nye tilstander i takt med medisinsk utvikling. SMA ble lagt til i 2021 og barna som oppdages blir behandlet med avansert årsaksrettet behandling (genterapi). Den aller første nyfødtscreening-sykdommen var fenylketonuri (Føllings sykdom). Ved denne sykdommen mangler barnet evnen til å omsette aminosyren fenylalanin til tyrosin. For å unngå hjerneskade må barnet leve på en diett med lavt innhold av fenylalanin som er tilpasset sykdommens alvorlighetsgrad, og noen har også nytte av medikamentell behandling. PKU er altså et eksempel på persontilpasset ernæring basert på analyse av biokjemisk markør (høyt fenylalanin-nivå) i filterkort-prøven, og SMA første eksempel på genetisk screening.

Screening for livmorhalskreft: I Norge i dag blir kvinner fra 25 år til 69 år tilbudt screeningprøve fra livmorhalsen, som en kombinasjon av cytologi og påvisning av humant papillomavirus (HPV). Kvinner over 34 år får først en HPV-test. Er den positiv, gjennomføres cytologisk undersøkelse, med eventuell videre utredning og behandling. Er HPV-testen negativ, venter man 5 år på neste test. For kvinner mellom 25 og 33 starter man med cytologi fordi HPV-positivitet er vanligere i den aldersgruppen.

Arvelige kreftformer: Det gjennomføres ikke generell befolkningsrettet screening for arvelige sykdommer når man ser bort fra nyfødtscreeningen. For en rekke kreftsykdommer er det undergrupper med arvelig kreft. Det drives normalt ikke screening eller leting etter personer arvelig kreft med noen unntak. For eksempel, for kvinner med brystkreft under 60 år anbefales det å teste for BRCA1 og BRCA2. Hvis dette påvises er det naturlig med utredning og informasjon til andre kvinner i familien, via pasienten. Dette vil kunne medføre forebyggende behandling, eventuelt hyppig mammografi.

Prostatakreft: Det anbefales ikke å screene for PSA hos friske menn, men mange menn får likevel rutinemessig tatt en blodprøve for å teste for prostataspesifikt antigen (PSA). Høye verdier av PSA er forbundet med økt kreftrisiko og vil føre til videre utredning og eventuell behandling. Menn som har nære slektninger med prostatakreft i ung alder og menn med forekomst av BRCA-2 i familien anbefales genetisk veiledning og PSA-test.

Familiær hyperkolesterolemi (FH): FH er den vanligste autosomalt dominante sykdommen i Norge. Personer med genet for FH har økt risiko for koronar hjertesykdom i ung alder. Det gjøres ingen generell screening for FH, men som for arvelig kreft vil unge personer med sykdom (koronar hjertesykdom i dette tilfellet) eller personer med høyt kolesterolinnhold i blodet bli tilbudt en gentest, og vil kunne få medikamentell behandling i tillegg til kostholdsråd.

De siste eksemplene her hører kanskje ikke hjemme i dette delprosjektet, men i delprosjekt 1 eller 2. Ved en rekke sykdommer og ved utredning av uklare tilstander eller biokjemiske funn i helsetjenesten vil det være aktuelt med gentester, og derpå følgende forebyggende behandling. Etter hvert vil det være interessant å beregne såkalt polygent risikoscore (PRS) for en enkelt person. Et PRS krever at det er gjort genotyping. Det kan brukes til å beregne risiko for sykdom, men foreløpig er prediksjonen usikker for de fleste vanlige sykdommer.

De fleste befolkningsrettede forebyggende tiltak er ikke persontilpasset. Under pandemien var vaksinering mot COVID-19 det viktigste forebyggende tiltaket. Vaksinen ble først tilbudt alle voksne som hadde kjent risikofaktor (kronisk sykdom), som var ansatt i helsevesenet eller som var eldre. Man kan si at det var en slags gruppeprioritering, men er kanskje ikke det man vil kalle persontilpasset forebygging. Så viste det seg at vaksinen ga dårlig beskyttelse hos en del personer. For eksempel viste det seg at personer med immunsvekkelse (for eksempel nyretransplanterte pasienter) ikke produserte antistoffer i tilstrekkelig grad. De fikk da tilbud om ekstra doser vaksine. Det viste seg også at noen vaksinerte personer fikk alvorlige bivirkninger. I en ideell situasjon burde man på forhånd visst hvem som ikke ville ha effekt og hvem var i stor risiko for alvorlige bivirkninger ved vaksinering.

Andre forebyggende tiltak, for eksempel om kosthold, bruk av tobakk og alkohol, eller om fysisk aktivitet gis både individuelt i helsetjenesten og som generelle offentlige anbefalinger, men i liten grad på en måte som kan kalles persontilpasset. For psykisk helse, andre ikke-smittsomme sykdommer og rus er det ikke befolkningsrettet, persontilpasset forebygging. For allergier, for cøliaki og for noen andre tilstander vil det å unngå visse matvarer eller andre eksponeringer være aktuelt, og kan beskrives som en form for persontilpasset sekundær forebygging.

Befolkningen eksponeres for tilbud om gentesting av private tjenesteleverandører, og det er et stort tilbud av app-er som kan registrere helserelevant informasjon. Noe av dette kan ha interesse i persontilpasset forebygging, men det er foreløpig lite forskning som tilsier stor gevinst av dette for forebygging på befolkningsnivå.

**Behovet for forskning**

Potensialet for persontilpassete forebyggende tiltak er stort. Det er mangel på evidensbasert kunnskap som er den viktigste hindringen for videre satsing. Internasjonalt satses det mye på forskning i presisjonsmedisin. I USA har man opprettet en kjempekohort («All of us») med 1 million deltakere. I Tyskland er NAKO (National German Cohort) med 200 000 deltakere beregnet for presisjonsmedisinsk forskning, og det samme kan sies om UK Biobank med 500 000 deltakere. I alle planlegges det helgenomsekvensering og oppfølging med medikamentbruk og kliniske undersøkelser. På denne måten kan man finne ut hvilke kombinasjoner av gener og andre eksponeringer som er gunstige, og hvilke som kan gi skade. Dette er møysommelig og langvarig arbeid som er nødvendig å gjennomføre, i tillegg til det som planlegges av randomiserte, kliniske forsøk. Det gjøres også forskning basert på maskinlæring i det som kalles «real world data», som er rutinedata tatt fra sykehusjournaler og annen informasjon som er lagret i forbindelse med diagnostikk og behandling. Denne forskningen kan være hypotesegenererende, og må følges opp med mer målrettete undersøkelser.

Norge er spesielt egnet til å drive forskning i personrettet forebygging og behandling. Mer enn de andre nordiske landene har norske myndigheter investert i store populasjonsbaserte kohorter med biomateriale og innhenting av spørreskjemadata og registerkoblinger. Det er utført hel-genom SNP-genotyping av rundt 500 000 deltakere i disse kohortene. Et samarbeid mellom FHI og universitetene, som drifter disse kohortene, sammen med sterke kliniske forskningsmiljøer, vil gi resultater raskere enn det som kan oppnås i de store kohortene som er nevnt over. Dette vil kreve nasjonal styring og finansiering, og kan gjøre Norge verdensledende i presisjonsmedisinsk forskning.

**Bør det opprettes en sentral genbank?**

Når det planlegges forebyggende tiltak rettet mot hele eller større grupper av befolkningen tas det som regel ikke hensyn til den genetiske informasjonen om den enkelte person. Det ville ha krevd at det fantes en nasjonal genbank. Hvis man for eksempel skulle tilby vaksinering til befolkningen, kunne tilbudet til den enkelte vært vasket mot en slik genbank, slik at de som ikke ville ha effekt av vaksinen eller de som hadde risiko for alvorlige bivirkninger, ikke fikk tilbudet. Den samme ressursen kunne være tilgjengelig i kliniske situasjoner slik at leger kan gjøre oppslag i genbanken, for å sjekke at et gitt medikament med en spesifikk indikasjon ville være effektivt og trygt for en spesiell pasient.

I dag eksisterer ingen slik genbank. En opprettelse av en genbank vil kreve en nytte/kostnadsutredning der mange elementer, blant annet autonomi og personvern, må vurderes. Hvis persontilpasset medisin skal bli effektiv i fremtiden vil denne diskusjonen komme. I Norge er nyfødtscreeningen et eksempel på en befolkningsrettet genetisk analyse som vil kunne utvides til en permanent genbank.

En hovedgrunn til at en slik genbank ikke er opprettet i dag er at nytten ville være lav i forhold til kostnadene. Det er ikke nok gode eksempler på genetisk betinget persontilpasset medisin, spesielt ikke for forebyggende tiltak. Det er mangel på forskning med gode design og store nok utvalg. Når man for eksempel gjør vaksineforsøk for å beregne effekter og bivirkninger av vaksiner, hadde det ideelle design vært randomiserte, kontrollerte forsøk som inkluderte analyse av deltakernes gener. Men slike forsøk gjøres ikke, og de ville vært svært kostbare og omfattende. Mye av kunnskapen i farmakogenetikk er baser på surrogatendepunkter, slik som konsentrasjonen av metabolitter i serum.

**Oppsummering**

Det er i dag begrenset hva som gjøres av befolkningsrettet, persontilpasset forebygging. Et hoved problem er mangel på kunnskap. Norge kan være et foregangsland med tanke på forskning, basert på de eksisterende store kohortene som finnes.