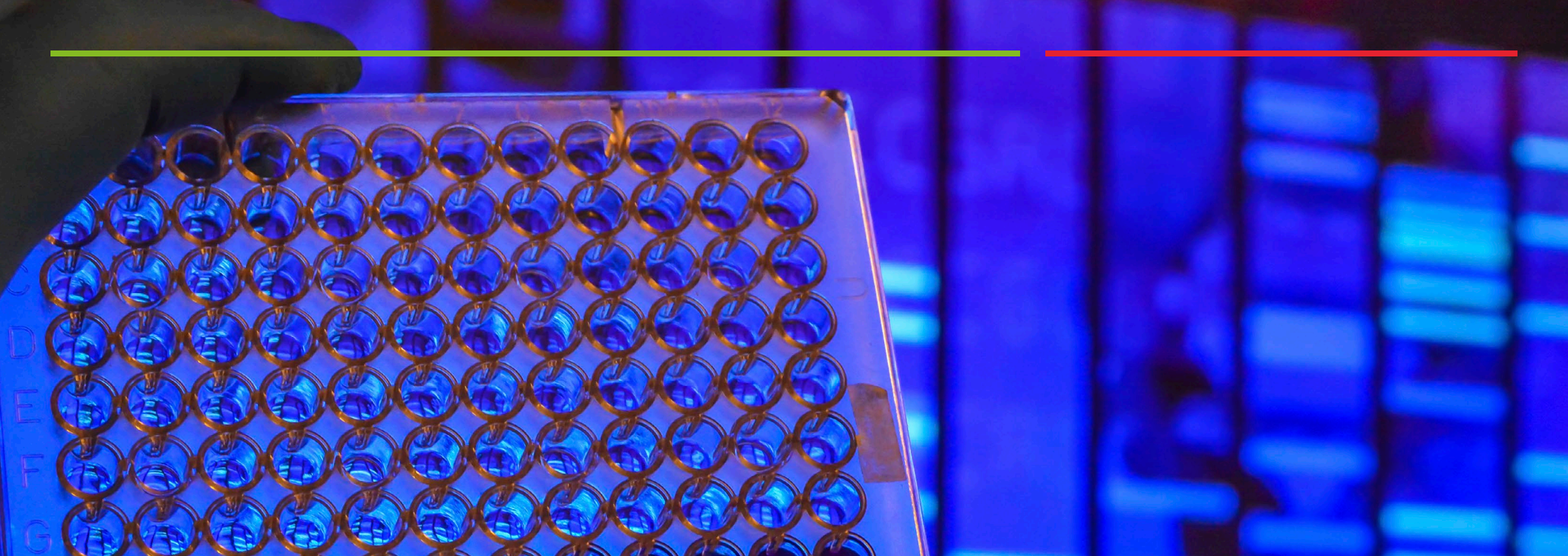




약물 유전체학:

팀의 참여와 통합은 치료
발전의 핵심입니다



약물 요법은 누구에게나 똑같이 적용되는 만병 통치약이 될 수 없습니다.

발현될 수 있는 약물 유전학적 변이¹를 최소 한 개 이상 보유한 개인의 비율이 90%를 넘어가면서, 임상 결정 지원에서 약물 유전체학(PGx)이 점점 더 중요해지고 있습니다. 또한, 약물 유전체 변이형의 보유 비율은 비유럽인에게 더욱 높게 나타나는데, 이러한 변이형이 유해할 것으로 예상되는데도 불구하고, 대부분이 현행 PGx 대립형질 정의로는 포착되지 못합니다.² 이러한 약물 유전체학적 요인들을 제대로 알지 못해 약물을 적절하게 선택하고 투여하지 못하면 치료 반응 감소 또는 중증 약물 유해반응(adverse drug reactions, ADR)이 발생할 수 있습니다. ADR은 전 세계 주요 사망 원인 6위이며, 미국과 캐나다에서는 주요 사망 원인 4위로 추정됩니다.

PGx 변이가 널리 퍼져 있는 현 상황에서, 미국 식품의약국(FDA)이 발현 가능성이 있어 충분히 고려되어야 하는 PGx 요소가 포함된 약물을 450개 이상의 발견한 것은 결코 놀랄 일이 아닙니다.⁴ 450개 중 100여 개의 약물들은 공개된 임상 지침을 보유하고 있습니다.⁵ 약물 치료에 임상적으로 유의미한 영향을 미치는 유전체 변이형 중 일부 사례를 소개하면 아래와 같습니다.

- 시토크롬 P450-매개 아편 대사 감소는 과잉 호흡 억제와 사망으로 이어질 수 있습니다.
- TPMT 대사 감소는 티오푸린(thiopurine) 치료에 영향을 미치며, 이종증 혈액 독성으로 이어질 수 있습니다.
- 심바스타틴의 간 흡수율 감소의 영향은 유의미한 근육 손상으로 이어질 수 있습니다.

하지만 유전자형을 실행 가능한 표현형으로 전환하는 선제적 약물 유전체학 검사는 여전히 모범 사례로서 존재합니다. PGx는 많은 임상인들의 흥미를 끄는 주제이지만, 이를 진단 및 치료 루틴 안에서 실현 가능한 구성 요소로 전환하기 위해서는 일관성 있고 근거에 기반한 PGx 데이터에 접근할 수 있어야 합니다. 또한 처방자, 약사 및 간호사, 실험실 기술자, 의료 혜택 관리자 등 의료 전문가들로 구성된 팀 기반의 접근이 필요합니다.

PGx 실행 3단계



인식:

PGx를 어떻게, 언제, 왜 사용해야 하는지에 대한 교육에 임상인들을 참여시키기



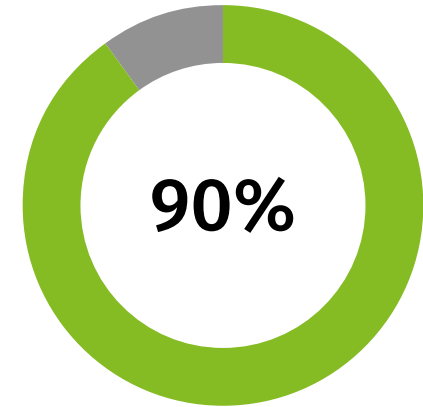
알림:

적합한 데이터를 임상인에게 전달하기



연대:

PGx는 모든 치료 팀들이 함께 협력할 때 가장 큰 효과를 발휘합니다



90% 이상의 개인이 최소 한 개 이상의 발현 가능한 잠재적 약물 유전체학 변이를 보유하고 있습니다.¹

인식: PGx를 어떻게, 언제, 왜 사용해야 하는지에 대한 교육에 임상의들을 참여시키기

임상의들은 유전적 요인이 약물 요법에 미치는 영향에 대해 잘 알고 있지만, 그것은 임상의들이 항상 임상 진료에서 지식을 실행할 준비가 되어 있음을 의미하지는 않습니다.

- 미국 전역에서 의사 10,303명을 대상으로 실시한 설문조사에 따르면, 유전 변이가 약물 반응에 영향을 미칠 수 있다는 데 동의한 비율은 97.6%였습니다. 그러나 약물 유전체학 교육을 받은 비율은 29%였으며, PGx 시험에 대해 충분히 알고 있는 비율은 10.3%에 불과한 것으로 확인되었습니다. 그리고 최근에 이 시험을 지시했거나 가까운 미래에 지시할 예정이라고 응답한 의사의 비율은 40% 미만인 것으로 나타났습니다.⁶
- 일본에서 실시한 비슷한 조사에서도, 설문에 참여한 약사들의 대부분이 PGx가 환자 치료를 향상시킬 잠재력이 있다고 생각했지만, 실제로 PGx 시험에 참여한 비율은 26%에 불과했고, 특정 PGx 관련 교육을 받은 비율은 12.4%에 그쳤습니다.⁷
- IGNITE(Implementing GeNomics In pracTicE, 진료 행위에 유전체학 실행하기) 임상 시험 네트워크 사이트 5곳의 의사 285명을 대상으로 설문조사를 실시한 결과, 대부분의 의사들은 스스로가 유전학 정보를 진료에 사용할 준비가 되어있지 않다고 느끼고 있었으며, 도구 및 의사 교육을 개발하기 위한 절차가 필요하다고 생각하고 있었습니다. 진료 경력 5년 이하인 의사들이 5년 초과인

의사들보다 유전적 고위험군에 속하는 환자를 치료할 수 있을 정도의 교육을 받았다고 응답한 비율이 더 높았습니다(41% vs 25%).⁸

- 미국 내 1차 진료 의사(PCP) 597명을 대상으로 실시한 또 다른 조사에서는 응답자의 대부분이 약물 유전체학 시험에 대해 들어보았고 그 시험이 환자에게 유용하게 쓰이기를 기대하고 있다고 답했지만, 이러한 시험을 망설임 없이 지시했다고 응답한 의사는 13%에 불과했습니다. 또한 약물 유전체학 교육을 받아본 적이 없다고 응답한 의사는 22%인 것으로 확인되었습니다.⁹
- 임상의들이 약물 유전체학 시험을 언제 지시해야 유용할지 항상 명확하게 알 수 있는 것은 아닙니다. PGx 시험을 실시하는 실험실들은 PGx 시험을 지시해야 하는 이유에 대한 임상의들의 이해를 돕기 위해 FAQ 및 기타 안내서를 제공하는 경우가 많습니다. 그러나 영리 목적의 실험실이 제공하는 마케팅 자료는 임상의가 필요로 하는 맥락적 설명을 충분히 해주지 못할 수 있습니다. 특히 약물 유전체학 시험은 여러가지 의미로 해석될 수 있는데, 이에 관련한 교육을 충분히 받지 못한 임상의들에게 제공된 자료들은 충분히 이해 되기 어렵습니다. 결과를 어떻게 적용해야 할지 모르는 상황에서, 시험을 지시하라고 설득한다면 그 이점을 파악하기 어려워지고, 되려 혼란만 가중될 수 있습니다.



미국 전역에서 의사 10,303명을 대상으로 실시한 설문조사에 따르면, 유전적 변이가 약물 반응에 영향을 미칠 수 있다는 데 동의한 비율은 97.6%였지만 약물 유전체학 교육을 받은 비율은 29%에 불과했습니다.⁶

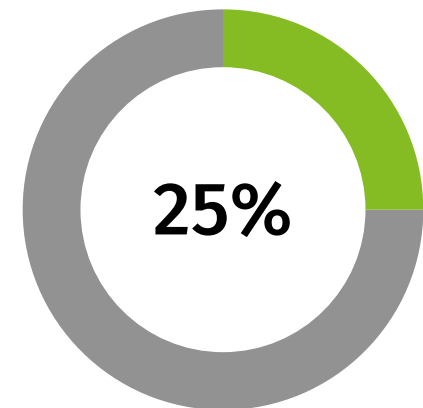


약물 유전체학의 중요성을 임상의학에 이해시켜야 할 필요가 있음을 일찌감치 인식한 Wolters Kluwer는 2003년부터 임상적으로 관련 있는 PGx 콘텐츠를 관리해왔습니다. 때문에 현재는 중요한 PGx 상호작용에 대한 광범위하고 실행 가능한 임상 지침을 제공하는 데 앞장서는 선두 주자로서 널리 인정받고 있습니다. 이 콘텐츠는 환자군 내 유전체 변이의 발현률, 실험실 시험의 유용성과 해석, 추후 임상 권고사항에 대한 내용을 다루고 있습니다.¹⁰

현장 진료를 하는 임상의학에, 약물-유전자 요약 논문들은 권위 있고, 임상적으로 실행 가능한 가이드라인에서 발견할 수 있는 시험과 환자 관리를 위한 권고사항들을 제공합니다.¹¹ 이와 같이 간결하게 요약된 논문들은 임상의학이 유전자 검사의 전반적인 임상적 중요성에 보다 확신을 가질 수 있는 근거 평가를 제공합니다. 약물 정보를 철저하고 상세하게 조사할 시간이 없는 직접 의료 상황에서 약물-유전자 관련 질문에 대한 즉각적인 지침이 필요한 일선 임상의학에게는 실행 가능한 연구 요약이 아주 중요합니다.

더 상세하고 포괄적인 조사 자료가 필요할 때는 임상의학 접근할 수 있는 철저하고 상세한 약물 유전체학 콘텐츠가 있어야 합니다. 이러한 필요를 충족시키기 위해, UpToDate® Lexidrug™ 핵심 약물 논문들에는 참고문헌으로 널리 사용되는 상세한 유전자-기반 논문 링크가 걸려 있습니다. 해당 링크를 통해 흔하게 발생되거나 임상적으로 중요한 유전자 변이의 환자군 발병률과 약물 반응과의 관련성을 포괄적으로 살펴볼 수 있습니다.

온라인 및 모바일 약물 유전체학 약물 참고문헌들은 의료 담당 부서와 연구 개발부에게 필요한 유전적 연구 정보들을 제공하고 의료 혜택 사업체들에게 중요한 안전상 맥락을 알려주는 등 직접 의료(direct care) 현장을 벗어난 영역에서도 다양한 혜택을 제공합니다. 의료 혜택 사업체들은 지난 10년 동안 유전자 시험에 대한 적용 범위를 서서히 확대해 나가고 있습니다.



5년 초과 경력의 임상의학자들의 25%만이 유전적으로 고위험군에 속하는 환자를 관리할 준비가 되어 있다고 응답했습니다.⁸

알림: 적합한 데이터를 임상 의에게 전달하기

영국 일반의들을 대상으로 설문조사를 실시한 결과, 대부분은 PGx에 가치가 있다고 보았으나, PGx를 임상 진료에 수용하기에는 임상의 교육, 비용 편익성, 전자 건강 기록에 정보를 통합시켜야 하는 점 등 1차 진료를 가로막는 장애물이 많다고 생각하는 것으로 나타났습니다.¹²

현재, 선제적 약물 유전체학 시험의 보다 광범위한 도입을 가로막는 최대 장애물 중 하나는 유전체 데이터와 임상 결정 지원 도구를 전자 건강 기록부에 통합시키는 문제입니다.

전자의료기록 및 유전체학(Electronic Medical Records [EMR] and Genomics, eMERGE) 네트워크는 앞장 서서 PGx를 실행시키고 그 결과를 미국 내 EMR 및 임상 결정 지원 시스템에

통합시키는 일을 하고 있습니다. 네트워크에 소속된 사이트 10곳을 상대로 설문조사를 실시한 결과, 이 프로세스가 지연되는 이유는 약물 유전체학 시험 그 자체 때문이 아니라 건강 정보 기술을 포함한 분류 문제와 관련되어 있을 가능성이 높은 것으로 나타났습니다.¹³

1차 진료에서 흔히 쓰이는 의약품들 중 약물 유전체 시험에 대한 적응증 라벨이 부착되는 것들이 늘고 있기 때문에, 이러한 가이드라인과 예방조치를 EMR 및 기타 임상 결정 지원 심사에 포함시키는 것이 점점 더 중요해지고 있습니다. 또한, 다중화된 유전자형 분석(multiplexed genotyping)을 수행하는 실험실 기술의 신뢰도 향상과 가격 하락이 빠른 속도로 진행되면서, 임상 및 약학 시스템 내부에서 안전 심사에 대한 요구가 더욱 커지고 있습니다.

1차 진료에서 흔히 쓰이는 의약품들
중에서 약물 유전체 시험에 대한
적응증 라벨이 부착된 의약품이 늘고
있기 때문에, 이러한 가이드라인과
예방조치를 EMR 및 기타 임상 결정
지원 심사에 포함시키는 것이 점점 더
중요해지고 있습니다.



EMR, 임상 시스템, 또는 약학 시스템에 내장된 약물 유전체 데이터는 의사결정 과정에서 적절한 시점에 임상 의들 눈 앞에 필수 데이터가 보이도록 하기 위한 강력한 도구로 사용되고 있습니다. 근거 기반 데이터로 스마트하게 설계된 시스템은 고위험 환자들이 유전적 소인으로 인해 “위험한” 약물에 노출되는 일을 사전에 방지하는데 도움이 될 수 있습니다. 이러한 시스템은 관련된 유전 변이(genetic variance)를 토대로 적정 복용량을 권고하고, 시스템의 알람을 최적화해서 위험하다고 알려진 조합형이 있을 때에만 경보를 내보냅니다.

Wolters Kluwer는 임상 의들이 기술적 장벽들을 극복할 수 있도록 돕고자 합니다. 이를 위해 신뢰 받고 있는 UpToDate Lexidrug 콘텐츠와 상통하는 근거 기반의 실행 가능한 약물 유전체 데이터를 Medi-Span® 내장 약물 데이터 모듈에 통합시키고, 관련 약물 유전체학 데이터의 최적화 및 적용 방법에 관한 모범 사례와 명확한 지침을 제공합니다.

뚜렷하게 다른 약물 유전체 표현형들로 구성된 전용 Medical Condition Picklist(의학적 질환 선정목록)을 통해서, 특정한 유전 질환이 있는 환자에게 특정한 약물을 사용하는 데 따르는 위험에 대해 현장 의료 임상 의들에게 경고하고 조언하기 위한 350개 이상의 약물-표현형 조합이 Medi-Span Drug Disease Contraindications API(중간범위 약물 질환 억제 API) 내에 있습니다. 유전체 질환은 표현형 개념도가 그려진 SNOMED CT® 코드를 통해, 혹은 EMR 및 약학 시스템 내에 선택된 표현형으로서 환자 질병 목록에 기반한 검사의 입력 정보로 확인될 수 있습니다.

또한, 이러한 표현형 질환은 민감한 개개인의 복용량 범위 위험 경보를 적절하게 조정할 수 있도록 Medi-Span Dose Screening and Drug Orders API(중범위 복용량 검사 및 약물 지시 API) 안에 환자별 맥락으로 통합되어 있습니다. 이것은 대사 능력이 감소된 환자들이, 그들에게 유해할 수 있는 약물의 과다 복용으로 인한 피해를 입지 않도록 하기 위해 매우 중요한 기능입니다.

EMR, 임상 시스템, 또는 약학 시스템에
내장된 약물 유전체 데이터는 의사결정
과정에서 적절한 시점에 임상 의들 눈 앞에
필수 데이터가 보이도록 하기 위한 강력한
도구로 사용되고 있습니다.





연대: PGx는 모든 치료 팀들이 함께 협력할 때 가장 큰 효과를 발휘합니다

현장 의료와 EMR에서 이용할 수 있는 자원들이 확보된 상태에서, PGx의 성공적인 도입을 결정하는 최종 요소는 바로 사람입니다. PGx를 한 조직의 정규 진료에 충분히 통합시키기 위해서는 임상 의사와 비임상 의료인들이 지속적으로 서로 협력하고, 소통하며, 자원을 조정해야 합니다.

일부 전문가들은 다음과 같은 선택지를 제시하며 해당 의료인들을 팀에 포함시킬 것을 권장했습니다.

- 시험을 언제 해야 하고 약물 요법이 어떤 영향을 미칠 수 있는지를 이해하고 있는 처방자
- 적절한 시험에 대해 조언하고 그 시험을 실행할 수 있도록 훈련을 받은 실험실/기술자
- 약물 동태학과 약력학에 대해 조언하고 적절한 약물을 선택하며 약물 복용량을 권고할 수 있는 약사
- 유전 상담사 또는 시험 결과의 응용/해석에 대해 조언할 수 있도록 적절한 훈련을 받은 기타 의료인/시험의 위험, 이점, 한계 등에 대해 상담해줄 수 있는 의료인

해당 요구를 뒷받침 해줄 수 있는 시스템, 인프라 및 기타 요소들:

- 적절한 PGx 심사 와 경보를 위한 IT/EMR 셋업 및 유지관리
- 관련 약물 치료와 가족력의 문서화 과정
- 비용 청구 가능한-서비스 제공자
- 결과 보고를 위한 메커니즘

Wolters Kluwer는 약물 유전체학 콘텐츠의 이점을 종합 진료 팀의 구성원 모두가 누릴 수 있도록 투자를 지속해왔습니다. 또한 이러한 목표를 달성하기 위해 콘텐츠를 필요로 하는 사람에게 적절하게 전달될 수 있도록 전달 과정을 집중화/표준화하여 환자와 관련된 적합한 통찰과 맥락을 알려주는 솔루션을 제공해 왔습니다.

결론

PGx 시험을 받았고, 항우울제/항정신병 치료제를 복용한 환자 180명을 대상으로 캐나다에서 실시한 조사에 따르면, 유전형분석(genotyping)을 통해 33명(연구 참여자의 22%)의 특수한 환자들이 치료 약물을 81회 변경한 것으로 확인되었습니다. 이 연구 논문 저자들은 시험을 수행하고 약물 요법을 조정할 때 드는 비용이 환자 한 명당 캐나다 달러로 25달러 미만이었으며, 약학 팀이 그 비용을 효율적으로 관리했으며, 그 정도 비용은 지불할 만한 값어치가 있다는 결론을 내렸습니다.¹⁴

맞춤형 의료와 약물 유전체학을 채택하고, 조정하며 관련 정보를 수집하는 임상 수가 늘고 있기 때문에, 앞으로는 치료 약물의 안전성을 높이는 일만 남았습니다. Wolters Kluwer 임상 유효성 최고 의료 책임자인 Peter Bonis, MD는 “과학의 진보로 삶을 개선하고 생명을 구할 수 있는 새로운 약물 치료법이 계속 개발되고 있습니다. 이러한 약물들의 적정 가격을 놓고 활발한 공론의 장이 벌어지고 있습니다. 가격 못지 않게 중요한 문제가 있는데, - 비록 공개 토론에서는 중요하지 않게 다루어지기는 했지만 - 그것은 바로 약물이 널리 그리고 안전하게 사용되도록 하기 위한 노력이 필요하다는 점입니다. 약물 유전체학은 약물이 안전하게 사용될 수 있는 정밀 처방을 지향하는 접근법입니다.”라고 전했습니다.

¹ Van Driest et al, Clin Pharmacol Ther. 2014년 4월; 95(4): 423-431.

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33237584/>

³ <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/adverse-drug-reaction>

⁴ <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>

⁵ <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations>

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278335/>

⁷ Clin Pharm Ther. 2021년 6월; 46(3): 649-657. doi: 10.1111/jcpt.13367. Epub 2021년 2월 8일.

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30042363/>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440554/>

¹⁰ Chang et al, J Med Libr Assoc. 2016년 1월; 104(1): 58-61; Vaughan et al, J Med Libr Assoc. 2014년 1월; 102(1): 47-51

¹¹ Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC): <https://cpicpgx.org/guidelines/>; Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG): <https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/pharmacogenetics-1/pharmacogenetics>; FDA Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>

¹² J Community Genet. 2020년 7월; 11(3): 269-277. doi: 10.1007/s12687-020-00468-2. Epub 2020년 5월 28일.

¹³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301516313079>

¹⁴ J Pers Med. 2020년 12월 24일; 11(1): 11. doi: 10.3390/jpm11010011.

