



Cytokrom P-450-systemet

I løpet av de siste 10–15 årene har vår kunnskap om cytokrom P-450 (CYP)-systemet økt dramatisk. I dag er det kjent at variasjon i aktiviteten til legemiddelmetaboliserende enzymer i dette systemet kan forklare hvorfor noen har mangelfull effekt av legemidler, hvorfor noen får bivirkninger eller toksiske effekter av legemidler og hvorfor tilsynelatende ubeslektede legemidler interagerer med hverandre. Denne artikkelen presenterer bakgrunnen for hvorfor CYP-systemet er blitt karakterisert som den viktigste enkeltfaktoren som forklarer interindividuelle så vel som intraindividuelle variasjoner i legemiddeleffekt.

Cytokrom P-450 (CYP) er en fellesbetegnelse på en gruppe enzymer som kan bryte ned fettløselige stoffer til mer vannløselige aktive eller inaktive metabolitter som lettere skilles ut via nyrene (1). Enzymgruppens opprinnelige rolle er å uskadeliggjøre kroppsfremmede naturlig forekommende gifter, men også en rekke legemidler metaboliseres av CYP-systemet. CYP-enzymene er fremfor alt lokalisert i leveren, men finnes også i tarm, hjerte, hjerne og andre organer. Den første delen av navnet, cytokrom, skyldes enzymenes fargepigment som gir leveren dens karakteristiske brune farge. Den andre delen, P-450, kommer av at enzymene absorberer lys med en bølgelengde på rundt 450 nm. Hos mennesket finnes mer enn 50 ulike CYP-enzym, men færre enn ti av disse har noen kjent betydning når det gjelder å bryte ned legemidler (1). De viktigste legemiddelmetaboliserende enzymene presenteres i tabell 1.

Den metabolske aktiviteten til enzymene varierer i betydelig grad fra person til person; det er ikke uvanlig med 10–20 gangers variasjon i enzymaktivitet mellom ulike individer. Dette betyr at for å oppnå samme legemiddelkonsentrasjon i plasma, må dosen hos dem som bryter ned et legemiddel med størst hastighet være 10–20 ganger høyere enn hos dem som bryter ned legemidlet langsomt. Gir man en vanlig, anbefalt gjennomsnittsdose til dem som bryter ned legemidlet langsomt, vil høye plasma-konsentrasjoner og risiko for bivirkninger og toksiske effekter bli resultatet. For å få

Olav Spigset

olav.spigset@legemidler.no

Avdeling for legemidler
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

og

Institutt for laboratoriemedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

optimal effekt må disse individene bruke langt lavere doser enn det som anbefales. Gir man en gjennomsnittsdose til dem som bryter ned legemidlet raskere, vil manglende klinisk effekt bli resultatet. Siden legemiddelkonsentrasjonen i plasma hos disse pasientene vil være lav, kan de uberettiget bli beskyldt for ikke å ta legemidlet som forskrevet.

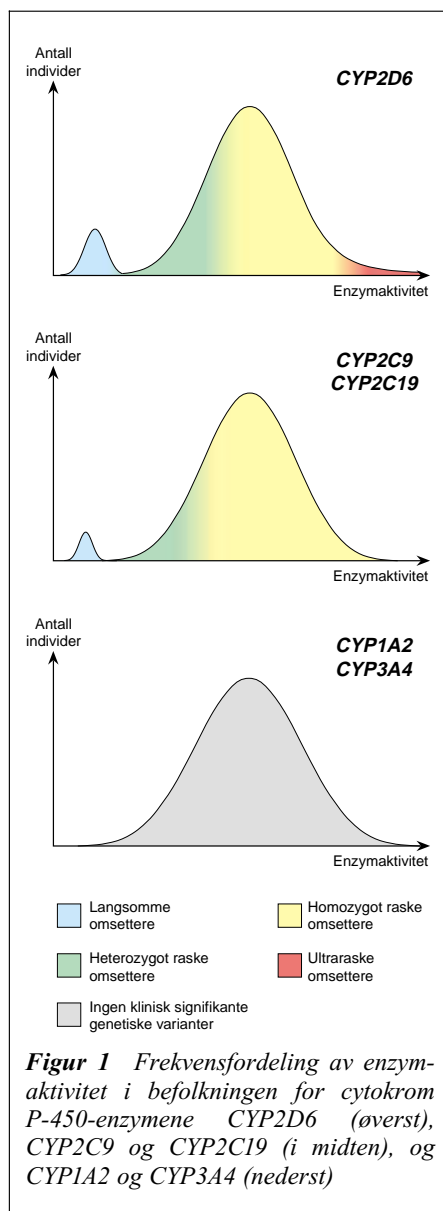
Genetisk bestemt metabolisme

Den metabolske kapasiteten til tre av de viktigste enzymene, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, er genetisk bestemt (2, 3). Henholdsvis < 1%, 3–4% og 7% i befolkningen, såkalte langsomme omsettere, har inaktiverende mutasjoner i begge genene som koder for det respektive enzym (fig 1). Ved å identifisere personer med inaktivt enzym og behandle disse med lave doser av de legemidlene som brytes ned av det aktuelle enzymet, vil man forebygge bivirkninger samtidig som den terapeutiske effekten opprettholdes. Et eksempel på dette er at genetisk testing for CYP2C9-aktivitet kan forhindre blødningskomplikasjoner hos pasienter som behandles med warfarin (4).

Personer som har ett mutert og ett normalt gen, såkalt heterozygot raske omsettere, vil bryte ned legemidler via det aktuelle enzymet med en hastighet som er innenfor normalvariasjonen, men som kan være noe langsommere enn gjennomsnittet (fig 1). Personer med to gener som koder for aktivt enzym, såkalt homozygot raske omsettere, vil bryte ned legemidler via det aktuelle enzymet med normal hastighet (fig 1).

For CYP2D6, men ikke for de andre enzymene, er det vist at noen få prosent i befolkningen har mer enn to normale genkopier. Disse individene, såkalte ultras raske omsettere, vil ha store mengder av dette enzymet og vil dermed bryte ned legemidler via CYP2D6 med svært høy hastighet (fig 1). For å få optimal effekt må disse individene bruke til dels langt høyere doser av de aktuelle legemidlene enn det som anbefales.

Den nevnte frekvensfordelingen av langsomme og ultras raske omsettere er basert på norsk og vesteuropeisk (kaukasisk) befolkning. Forekomsten varierer imidlertid betydelig mellom ulike etniske grupper. For eksempel er frekvensen av ultras raske omsettere for CYP2D6 ca. 20% i befolkningsgrupper på den arabiske halvøy og i Øst-Afrika (ca. 2–4% i Norge), mens forekoms-



Figur 1 Frekvensfordeling av enzymaktivitet i befolkningen for cytokrom P-450-enzymene CYP2D6 (øverst), CYP2C9 og CYP2C19 (i midten), og CYP1A2 og CYP3A4 (nederst)

ten av langsomme omsettere for CYP2C19 er rundt 20 % i Øst-Asia og opptil 70 % på enkelte stillehavsoyer (3–4% i Norge).

Genetisk testing (genotyping) av CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 utføres nå rutinemessig flere steder i landet. Til analyse trengs noen få milliliter fullblod.

Påvirkning av omgivelsesfaktorer

En genotyping gir svar på individets genetisk bestemte kapasitet til å bryte ned legemidler via det aktuelle enzymet. Enzymaktiviteten påvirkes imidlertid også av faktorer som for eksempel mat, drikke, infeksjoner og graviditet, samt av inntak av legemidler som hemmer eller øker enzymets kapasitet (1–3) (tab 1). Denne typen påvirkning kan ikke oppdages ved genotyping, men kan bedømmes ved å måle serumkonsentrasjonen av et av de legemidlene som brytes ned av det aktuelle enzymet.

For noen CYP-enzymene, som CYP1A2 og CYP3A4, er det ikke identifisert mutasjoner som har klinisk betydning. Likevel er det en betydelig variasjon i aktiviteten også av disse enzymene (fig 1). Tobakksrøyk inneholder stoffer som inducerer aktiviteten til CYP1A2 (5). Røykere får dermed lavere konsentrasjoner av legemidler som brytes

Hovedbudskap

- Variasjoner i aktiviteten til cytokrom P-450 (CYP)-enzymene kan forklare så vel mangelfull effekt som bivirkninger og toksiske effekter av standarddoser av legemidler
- Den genetisk bestemte aktiviteten til noen viktige CYP-enzymene kan undersøkes ved hjelp av genotyping. Metoder for dette er tilgjengelig flere steder i landet
- CYP-systemet er kroppens viktigste arena for legemiddelinteraksjoner. Kunnskap om dette kan brukes til å forutsi og dermed unngå alvorlige interaksjoner

ned av CYP1A2 (tab 1) og behøver derfor høyere doser av disse legemidlene for å få samme kliniske effekt som ikke-røykere. Grapefruktjuice, men ikke andre typer juice, inneholder substanser som hemmer CYP3A4. Etter inntak av grapefruktjuice stiger konsentrasjonen av legemidler som brytes ned av CYP3A4, noe som kan med-

føre at det oppstår toksiske effekter som f.eks. nyreskade av ciklosporin ved samtidig ciklosporinbehandling (6).

Legemiddelinteraksjoner

Interaksjoner oppstår når et legemiddel som påvirker aktiviteten til et CYP-enzym kombineres med et annet legemiddel som metaboliseres av det samme enzymet. En rekke legemidler kan inducere eller hemme CYP-enzymenes aktivitet (tab 1) (3). Resultatet blir en lavere konsentrasjon med nedsatt terapeutisk effekt av det legemidlet som har fått sin metabolisme induisert, eller en økt konsentrasjon med risiko for bivirkninger og toksiske effekter av det legemidlet som har fått sin metabolisme hemmet. I enkelte tilfeller kan konsekvensene bli betydelige, som for eksempel alvorlige hjerterytmeforstyrrelser av terfenadin ved kombinasjonsbehandling med erytromycin (7), eller manglende graviditetsbeskyttelse av p-piller ved samtidig behandling med karbamazepin eller fenytoin (8).

Også naturmidler kan gi opphav til interaksjoner via påvirkning av CYP-aktiviteten. Et slikt eksempel er naturlegemidlet johannesurt, som er en kraftig induktor av blant annet CYP3A4 og CYP2C9 (9). Behand-

Tabell 1 De viktigste legemiddelmetaboliserende cytokrom P-450 (CYP)-enzymene med eksempler på legemidler som hovedsakelig metaboliseres av, eller hemmer eller inducerer de ulike enzymene

| Enzym | Genotyping tilgjengelig | Legemidler som metaboliseres | Legemidler som hemmer | Legemidler som inducerer |
|---------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| CYP1A2 | Nei | Klozapin, koffein, olanzapin, tamoksifen, teofyllin, trisykliske antidepressiver | Ciprofloksacin, fluvoksamin, verapamil | «Klassiske» ¹ |
| CYP2C9 | Ja | Fenytoin, glibenklamid, glipizid, losartan, mikonazol, NSAID-preparater ² , warfarin | Amiodaron ³ , flukonazol | «Klassiske» ¹ |
| CYP2C19 | Ja | Citalopram, diazepam, karisoprodol, moklobemid, omeprazol, proguanil ⁴ , propranolol, trisykliske antidepressiver | Fluvoksamin | «Klassiske» ^{1, 3} |
| CYP2D6 | Ja | Alprenolol, flekainid, fluoksetin, fluvoksamin, haloperidol, kodein ⁴ , metoprolol, meksiletin, mianserin, paroxetin, perfenazin, risperidon, tioridazin, trisykliske antidepressiver, timolol, tropisetron, venlafaxin, zuklopentixol | Bupropion, fluoxetin, paroxetin, visse antipsykotika | Ingen |
| CYP2E1 | Nei | Enfluran, etanol, halotan, paracetamol | Etanol ⁵ | «Klassiske» ^{1, 3} , etanol ⁵ |
| CYP3A4 | Nei | Alprazolam, amlodipin, buspiron, cisaprid, doksorubicin, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, etoposid, felodipin, ifosfamid, indinavir, isradipin, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, lovastatin, midazolam, nefazodon, nelfinavir, nifedipin, nimodipin, p-piller (etinyløstradiol), ritonavir, saquinavir, sildenafil, simvastatin, takrolimus, tamoksifen, terfenadin, verapamil, vinblastin, zopiklon | Erytromycin, diltiazem, itrakonazol, ketokonazol, klaritromycin, mikonazol, nefazodon, ritonavir, verapamil | «Klassiske» ¹ |

¹ Barbiturater, fenytoin, johannesurt, karbamazepin, rifampicin

² Ikke-steroid antiinflammatoriske midler

³ Relativt svak påvirkning

⁴ Substansen som sådan er inaktiv, men har en farmakologisk aktiv metabolitt. En hemning av legemidlets metabolisme vil dermed kunne gi en nedsatt klinisk effekt

⁵ Etanol kan både hemme og inducere avhengig av om det dreier seg om et akutt inntak (hemmer) eller et kronisk inntak (induserer)

lingssvikt med til dels alvorlige konsekvenser er rapportert ved kombinasjonsbehandling med ciklosporin (rejeksjon etter organtransplantasjon), anti-HIV-midler (forverring av HIV-infeksjonen), eller warfarin (nedsatt antikoagulasjonseffekt).

Konklusjon

Kjennskap til CYP-systemet er viktig fordi man ut fra aktiviteten til de ulike CYP-enzymene kan skreddersy legemiddeldosen til hvert enkelt individ. Den enorme variabiliteten i nedbrytningshastighet forklarer også hvorfor noen pasienter må ha langt under anbefalt dose for å unngå bivirkninger, mens andre må ha langt over anbefalt dose for i det hele tatt å få noen klinisk effekt.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Hasler JA, Estabrook R, Murray M, Pikuleva I, Waterman M, Capdevila J et al. Human cytochromes P450. *Mol Aspects Med* 1999; 20: 1–137.
2. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 342–9.
3. Spigset O. Interaksjoner. I: Vennerød AM, red. *Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell* 2001. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok, 2001: 1205–315.
4. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJK, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717–9.
5. Spigset O, Carlborg L, Hedenmalm K, Dahlgvist R. Effect of cigarette smoking on flvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 399–403.
6. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 933–42.
7. Honig PK, Woosley RL, Zamani K, Conner DP, Cantilena LR jr. Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 231–8.
8. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tija J, Back DJ, Orme M. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive agents. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 892–6.
9. Spigset O. Naturlegemidlet johannesurt gir alvorlige interaksjoner med en rekke legemidler. *Utposten* 2000; 29, nr. 5: 34–5. ○

Drømmetydning og psykoanalyse



Freud S
Gesammelte Werke
18 bd. London: Imago Publishing, 1940–52.

Ingen bok av Sigmund Freud har hatt en slik gjennomslagskraft som *Drømmetydning*. Selv sitter jeg med bind 2 og 3 av hans *Gesammelte Werke*. Det er ikke så altfor mange bøker jeg har lest to ganger, men *Die Traumdeutung* og *Über den Traum* hører med til denne kretsen. Freuds tyske språk er verdt strevet, han var en eminent skribent!

Vår vestlige kultur undervurderer drømmen som den viktige veiviser den kan være i våre liv. De fleste mennesker skjener ikke sine drømmer noen tanke, de være psykiatriske pasienter eller ei. Selv psykiatere og psykoterapeuter kan ofre drømmen for liten oppmerksomhet i sine terapier. Pasientens drømmer over en tidsperiode viser ofte i klare trekk hvorledes den terapeutiske prosess forløper. Drømmer kan på en gang være preget av aktuelle og gamle begivenheter samt gi klare hentydninger til drømmerens personlighet. Her må hver pasient og terapeut ta et rimelig utvalg.

Drømmetydningen i Det gamle testamente gjorde inntrykk på meg som barn. Josef så sine drømmetolkninger som Guds verk. Faraos satte Josef til å samle alle forråd i Egypt for de kommende sju magre år. Josefs tolkning av Faraos drømmer om sju gode etterfulgt av sju magre år, viste seg å være korrekt! Oraklet i Delfi med de spennende utsagn i rus kan minne om en drømmetilstand. I enkelte kulturer samler menneskene seg på torget for å diskutere sine drømmer. Drømmene blir tatt alvorlig.

Freud var både en romantiker og en rasjonalist. Han ville skape en syntese ut av kaos. Drømmene våre kan i første omgang fortone seg som ytterst forvirrende. Det vi husker, kalte Freud den manifeste utgave av drømmen. Den kan også være verdt å dvele ved. Mennesker, som i sine drømmer befinner seg alene i et islandskap, sier mye om sin ensomhet og depresjon. Her er det ikke tale om en ønskeoppfyllelse, noe Freud hevdet var sentralt i alle drømmer.

Med stor klokskap ville Freud finne hva dette manifeste materialet kunne ha som bakgrunn. Pasienten ble bedt om å komme med tanker til dette innholdet. Dette latente området kunne være preget av ønsker med seksuelt eller aggressivt innhold. Disse tabuområdene var tåkelagt i nattens sjel liv, noe Freud kalte drømmearbeidet. Ved et møysommelig detektivarbeid kunne Freud åpenbare disse ubehagelige hemmelighetene. Vi mennesker må ofte smertelig erkjenne vår mangeartede skyggetilværelse. Dette hindrer imidlertid oss i å agere dem ut!

Die Traumdeutung er oversatt til en rekke språk. *Standard edition* er velkjent. Reitzel forlag i København har oversatt en rekke av Freuds verker og i Sverige har man bestemt seg for å gi ut Freuds komplette samling. Av norske leger har særlig Gordon Johnsen og Jarl Jørstad interessert seg for drømmer og drømmetydning.

Ved drømmetolkning er det, som ved all annen tolkningsvirksomhet, viktig at pasienten er så nær løsningen at terapeuten bare kan komme med en antydning. Pasienten ser da sammenhengen umiddelbart. Drømmer kan også bli et godt hjelpemiddel ved selvanalytisk virksomhet.

Carl Albretsen
Asker