

# Individualisert farmakoterapi basert på cytokrom P-450 (CYP)-genotyping

**Bakgrunn.** Genetiske polymorfismer for de legemiddelmetaboliserende cytokrom P-450 (CYP)-enzymene CYP2C9, -2C19 og -2D6 medfører nedsatt eller opphevet enzymaktivitet. Hovedsakelig er dette av klinisk betydning kun for individer som har to ikke-funksjonelle alleler (1–10 % av kaukasere), og fenotypene karakteriseres som langsomme omdannere (poor metabolisers). Siden de fleste medikamenter omdannes til inaktive eller mindre aktive metabolitter, vil langsomme omdannere ha større risiko for bivirkninger.

**Materiale og metode.** Gjennomgang av relevant litteratur (MedLine-søk), samt egne erfaringer, viser at CYP-genotyping delvis kan predikere fenotypen og derved bidra til å forutsi eller forklare irregulær respons på medikamenter. Slik genotyping kan dermed brukes til en mer individualisert farmakoterapi.

**Resultater.** I dag er CYP-genotyping mest brukt innen psykiatri og antikoagulasjonsbehandling, men omfatter stadig flere terapiområder. Mutasjonsanalyse gjøres rutinemessig på CYP2C9/-2C19/-2D6. Viktige faktorer for optimal bruk av farmakologiske genestester er analysenes spesifisitet og sensitivitet, svarkommentarenes kvalitet, svartiden og kostnader.

**Fortolkning.** Farmakologiske genestester vil være et viktig bidrag til individuell og rasjonell farmakoterapi. Samfunnsmessige kostnader i form av direkte sykehuskostnader og sykefravær vil kunne reduseres ved valg av korrekt medisin og optimal dosering, fortrinnsvis fra behandlingsstart. Kostnadene for full genotyping av CYP2C9/-2C19/-2D6 tilsvarer én sykmeldingsdag. Man kan derfor hevde at farmakogenetiske analyser er samfunnsøkonomisk lønnsomme.

Det er så langt karakterisert 18 humane cytokrom P-450 (CYP)-familier, og minst tre av disse er involvert i metabolismen av legemidler (CYP1–3) (1). Selv om enzymene finnes i en rekke vev, er det CYP-enzymene i leveren som bidrar mest i biotransformasjonen. Aktiviteten av CYP-enzymene reguleres på gennivå av mange ulike mekanismer, og kan således moduleres ved eksponering

---

**Per Wiik Johansen**

per.w.johansen@rikshospitalet.no  
Avdeling for klinisk farmakologi

**Stein Bergan  
Helge Rootwelt**

**Eli Anne Kvittingen**  
Institutt for klinisk biokjemi  
og  
Klinisk-kjemisk avdeling

**Hans Erik Rugstad**

Avdeling for klinisk farmakologi

Rikshospitalet  
0027 Oslo

---

Johansen PW, Bergan S, Rootwelt H, Kvittingen EA, Rugstad HE.

## Individualised pharmacotherapy based on cytochrome P-450 (CYP) genotyping.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2781–3*

**Background.** Genetic polymorphisms of the drug-metabolising cytochrome P-450 (CYP) enzymes CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 have been characterized, and several of these variants lead to reduced or absent activity. This is of clinical importance mainly in patients having two non-functional alleles, phenotypically characterised as «poor metabolisers» (1–10 % of Caucasians). Since most drugs are transformed into inactive or less active metabolites, «poor metabolisers» are at increased risk of developing drug induced adverse reactions.

**Material and methods.** Studies of relevant literature (MedLine search) in addition to our own experiences, show that CYP genotyping can predict the phenotype and thereby explain some abnormal drug responses and may be used to individualise pharmacotherapy.

**Results.** At present, CYP genotyping (CYP2C9/2C19/2D6) is most frequently requested in psychiatry and anticoagulant therapy, but the field is expanding. Important factors for implementation of pharmacogenetic methods are accuracy of diagnosis, quality of reports, response time, and cost.

**Interpretation.** Pharmacogenetic analyses will significantly contribute to reducing treatment costs for drug-induced adverse reactions and costs of sick leave, by predicting the best drug and the most effective and safest dosage. The expenses of full genotyping (CYP2C9/2C19/2D6) are equivalent to one day of sick leave. One might ask: Are pharmacogenetic analyses coming to the point where they drive down costs incurred by illness?

---

ring overfor visse eksogene substanser, bl.a. legemidler. Dette kan medføre både inhibisjon (hemming) og induksjon (økt enzymaktivitet). Enzyminduksjonen skjer vanligvis ved økt gentranskripsjon og er ofte uspesi-

fikk, med affeksjon av flere ulike CYP-enzymmer. I motsetning til inhibisjon, som ofte er en akutt hendelse, vil induksjon skje mer gradvis og ofte først gi utslag etter flere dager. Både inhibisjon og induksjon er i utgangspunktet reversible prosesser. Slike endringer i enzymaktiviteten kan medføre viktige kliniske implikasjoner i form av endret medikamentomsetning, og er viktig i forbindelse med medikamentell interaksjonsproblematikk og endringer i effekt- og bivirkningsprofil.

Det er beskrevet genetiske polymorfismer (allele varianter) av funksjonelle gener for ulike CYP-enzymmer som kan påvirke medikamentell terapierespons. Den kliniske relevansen av en genetisk polymorfisme i et legemiddelmetaboliserende enzym er imidlertid avhengig av at omdanningsveien representerer en hovedrute for eliminasjonen av det aktuelle legemidlet. Legemidlet må ha et relativt smalt terapeutisk konsentrasjonsområde eller det må være avhengig av bioaktivering for å produsere de farmakologisk aktive metabolittene.

Multiplikasjoner av funksjonelle gener er også beskrevet. Dette kan forårsake økt legemiddelomsetning og nedsatt terapeutisk respons. Hvis legemidlet er et inaktivt prodrug som krever enzymatisk omdanning for å aktiveres in vivo, vil personer med langsom medikamentomsetning ha nedsatt effekt, mens derimot genmultiplikasjoner vil kunne gi uvanlig kraftig effekt og bivirkninger. Genotyping av CYP-enzymmer kan dermed brukes til individuell og rasjonell farmakoterapi (2).

Potensialet for samfunnsmessige besparelser er stort, men prospektive studier vedrørende kostnad-nytte-effekt av farmakogenetiske analyser i Norge er nødvendig for å kartlegge den økonomiske siden bedre. I denne artikkelen tar vi opp momenter som det er viktig å ta hensyn til.

## Farmakogenetikk

**Farmakogenetikk** omfatter studiet av sammenhengen mellom variasjon i genetiske faktorer og variasjoner i legemiddelrespons (3). Variabel legemiddelrespons kan ha sin årsak i påvirkning av farmakokinetiske eller farmakodynamiske parametere (4). I denne artikkelen beskrives farmakokinetisk variabilitet ved effekten av ulike CYP-varianter med ulik legemiddelmetaboliserende evne. Av disse er CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 blant de viktigste, fordi de samlet metaboliserer en betydelig andel av alle legemidler som brukes klinisk. Her eksisterer

det stor genetisk variabilitet, som er vist å ha viktige kliniske implikasjoner i form av økt bivirkningsforekomst eller terapivikt (5–7). Det er også vist relativt store etniske forskjeller i utbredelsen av CYP-mutasjoner. For eksempel er den katalytisk inaktive CYP2D6-varianten CYP2D6\*4 til stede hos over 30 % av kaukasere, mens den bare finnes hos 1 % av asiater. Etnisk tilhørighet er derfor en viktig demografisk variabel som bidrar til interindividuell variasjon i legemiddelmetabolisme og -respons (8). Slike forskjeller forklares oftest av når og hvor i menneskehetens utvikling og migrasjon at mutasjonen oppstod.

Subfamilien CYP3A har også betydning for et stort antall legemidler, men hittil er ikke den genetiske variabilitet godt karakterisert. Genotyping av legemiddelmetaboliserende enzymer er et nyttig hjelpemiddel til å velge medikament og dose med høy forventet terapeutisk effekt kombinert med lav bivirkningsrisiko. Tatt i betraktning den stadig mer heterogene populasjonen i Norge vil farmakogenetiske analyser kunne bidra til en mer sikker og differensiert behandling.

### Terapeutisk legemiddelmonitorering nå og i fremtiden

Frem til nå har farmakologisk monitorering stort sett vært knyttet til konsentrasjonsmålinger av medikamenter i biologiske væsker og fortolkning av disse resultatene. Kunnskap om forholdet mellom konsentrasjon og respons brukes for å identifisere et terapeutisk område. I fremtiden vil farmakologisk monitorering også inkludere farmakogenetiske analyser. I motsetning til tradisjonell farmakologisk monitorering kan slik farmakogenetisk orientert legemiddelmonitorering gjøres i forkant av behandlingen og dermed være med på å forutsi legemiddelresponsen (4). Andre fordeler er:

- Vurdering av resultatene er ikke avhengig av at pasienten tar medikamentet som foreskrevet (pasientetterlevelse), at prøven tas til korrekt tidspunkt eller at det er oppnådd distribusjonslikevekt (steady-state).
- CYP-genotyping kan også gi prediktiv informasjon for *mange* legemidler på én gang, siden ett CYP-enzym omsetter flere legemidler.
- Resultatet er konstant og gyldig livet igjennom, og selve genotypingen influeres ikke av annen samtidig legemiddeladministrering, av endring i hormonnivåer eller interkurrente sykdomstilstander.

Det vil i fremtiden være et klart behov for både de tradisjonelle og de nye analysemetodene for legemiddelmonitorering, da de representerer komplementære tilnærminger.

### Farmakogenetisk diagnostikk

Målet med farmakogenetiske analyser er å identifisere risikopasienter hvor man kan forvente abnormal respons på visse medikamenter.

I vurdering av hvordan farmakologiske gentester best kan anvendes i klinisk virksomhet, må testenes styrke og svakhet tas i betraktning. Styrken ved genetisk diagnostikk er spesifisiteten, ved at man med svært høy sikkerhet påviser eventuell forekomst av den genvarianten det undersøkes for. Imidlertid vil ikke genotypen alltid med sikkerhet predikere fenotypen. De CYP-analysene som rutinemessig gjøres ved Rikshospitalet, omfatter de fire hyppigste mutasjoner i CYP2D6-genet, to mutasjoner i CYP2C9- og tre mutasjoner i CYP2C19-genet som alle gir bortfall av eller sterkt nedsatt enzymaktivitet. Analysene har en sensitivitet på  $\geq 90$ –95 % for hver subfamilie. Det er således en risiko for at pasienter der vi ikke finner noen av de undersøkte mutasjonene, kan ha en annen sjelden mutasjon vi ikke har analysert for.

Økonomiske betraktninger er viktige i denne sammenheng. Jo flere gentester man anvender, desto dyrere blir utredningen. Imidlertid gjøres testene kun én gang per mutasjon, hvilket medfører at når det er analysert for en spesifikk mutasjon, så er den klassifisert for alltid. Stadig flere, mer kompliserte og dyrere legemidler, ofte med marginale tilleggseffekter, vil i økende grad tale for at CYP-genotyping før behandlingsstart er økonomisk fordelaktig.

### Terapifelter der CYP-genotyping kan være nyttig

Psykatri er det fagfeltet hvor CYP-genotyping foreløpig har fått størst anvendelse. Blant annet gjelder dette behandling med ulike antidepressiver som hovedsakelig metaboliseres via CYP2D6. Ved Rikshospitalet analyseres de fire viktigste mutasjonene (\*3, \*4, \*5, \*6) som gir manglende CYP2D6-enzymaktivitet. Om lag 40 % av tyskerne er bærere av ikke-funksjonelle alleler. Hos ca. 7 % er begge allelene ikke-funksjonelle (1).

Antikoagulasjonsbehandling med warfarin (Marevan) er et annet område hvor CYP-genotyping forventes å bidra til sikrere behandling. Warfarin metaboliseres av CYP2C9, og vi analyserer for de to viktige mutasjonene CYP2C9\*2, som i homozygot form gir ~12 % av normal enzymaktivitet, og CYP2C9\*3, som i homozygot form gir < 5 % av normal enzymaktivitet. Om lag en tredel av befolkningen er bærere av ett allel med mutasjon (\*2 eller \*3), og ca. 3 % har disse mutasjonene i begge alleler (9). Flere forfattere foreslår nå genotyping før start av antikoagulasjonsbehandling med warfarin for å redusere risikoen for livstruende blødninger (10). Statistikk fra Statens legemiddelverk (SLV) viser at 41 pasienter døde i 2000 etter å ha brukt warfarin. Foreløpig analyse fra Legemiddelverket tyder på at blodningskomplikasjonene inntreffer hos pasienter med altfor høye INR-verdier (S. Madsen, SLV, personlig meddelelse). Hvis CYP-genotyping i forkant av behandlingsstart med warfarin kan bidra til optimal far-

makoterapi på dette feltet, så kan sannsynligvis liv spares.

CYP2C19 omsetter bl.a. flere antidepressiver, anti-epileptika og protonpumpehemmere. 2–5 % av kaukasere og ca. 20 % av asiater mangler CYP2C19-aktivitet pga. inaktiverende mutasjoner (8). Ved Rikshospitalet påvises mutasjonene CYP2C19\*2, -\*3 og -\*4, som utgjør omtrent 90 % av de defekte allelene hos kaukasere og tilnærmet alle de defekte allelene hos asiater.

Innen fagfeltet geriatri vil CYP-genotyping kunne være spesielt indisert pga. utstrakt polyfarmasi og redusert toleranse for legemiddelbivirkninger.

### Brukervennlighet ved CYP-genotyping

For rasjonell utnyttelse av farmakogenetisk diagnostikk kan det være en fordel å benytte eksisterende infrastruktur og laboratoriefasiliteter. Det krever betydelig innsats og ekspertise å implementere og kvalitetssikre genteknologiske analysemetoder i laboratoriet. Det bør brukes roboter, som gir minimal risiko for forbyttning av prøver, og lukkede analysesystemer som hindrer kontaminasjon fra tidligere PCR-prøver til nye pasientprøver. Omfattende kvalitetssikringsrutiner må følges for at man skal unngå feil og for å fange dem opp dersom de likevel skulle oppstå.

Kort svartid er viktig for både lege og pasient. Våre svarkommentarer er standardiserte, men vi gir samtidig en utfyllende forklaring som kan hjelpe rekvirenten til en forståelse av analysene og de vurderingene som ligger til grunn for svaret.

### Samfunnsøkonomiske konsekvenser

Bivirkninger, behandlingssvikt og mange legebesøk er en belastning for pasientene. I tillegg fører legemiddelbivirkninger til økt sykefravær, økte behandlingstkostnader og lavere produktivitet. Sykefraværet alene koster det norske samfunnet totalt 47 milliarder kroner årlig i produksjonstap. I tillegg kommer sykelønnskostnader på ca. 40–45 milliarder (G. Riise, NHO, personlig meddelelse). Det kan beregnes at én sykefraværsdag koster ca. 3 000 kroner per person inkludert stipulert produksjonstap, økte utgifter og sykelønn (11). Legemiddelbivirkninger er således årsak til mye plager og redusert livskvalitet, og forårsaker i denne sammenheng mange sykehusinnleggelses og dødsfall i Norge. Ny forskning viser at ett av seks dødsfall i en norsk medisinsk avdeling er relatert til legemidler (12). Basert på amerikanske tall er det gjort et estimat over kostnader i forbindelse med legemiddelbivirkninger i Norge. Direkte sykehuskostnader alene er estimert til å beløpe seg til 300–400 millioner kroner per år, dvs. ca. 18 000 kroner i legemiddelbivirkningskostnader per pasient som behandles ved norske sykehus (13, 14).

Farmakogenetiske analyser gjøres, som nevnt, én gang per mutasjon per pasient, og

det man betaler per mutasjon, blir dermed en engangssum. I denne forbindelse brukes det i dag to ulike takster for offentlig poliklinikk. Takst 701a gjelder isoleringen av DNA som brukes i genanalysen (folketrygden kr 48 og ev. fylket kr 48), og takst 701c gjelder selve genanalysen med polymerasekjedereaksjon (PCR) med 1–2 primerpar per analyse (folketrygden kr 169 og ev. fylket kr 169). Prisen blir dermed kr 217 (ev. kr 434 hvis prøven mottas fra annet helseforetak) for analyse av én mutasjon, og ytterligere kr 169 (ev. kr 338 hvis prøven mottas fra annet helseforetak) for hver ny mutasjon som analyseres. Kostnadene vil reduseres etter som mer effektive metoder tas i bruk og kostbar apparatur kan utnyttes effektivt. For målrettet analyse av for eksempel CYP2C9-mutasjoner med tanke på antikoagulasjonsbehandling er prisen kr 386 (ev. kr 772 hvis prøven mottas fra annet helseforetak) totalt. For full screening av alle de ni omtalte mutasjonene i de tre genene, samt multiplikasjonsanalysen for CYP2D6, vil prisen være kr 1 738 (ev. kr 3 476 hvis prøven mottas fra annet helseforetak) totalt. Hvis man regner med at én sykefraværsgang koster samfunnet ca. kr 3 000 per person, vil en total genotyping tilsvare ca. en sykefraværsgang gjennom et helt livsløp. Hvis dette kan forebygges terapivikt og legemiddelindusert sykdom, burde det være en kostnadseffektiv virksomhet som kan spare samfunnet for store summer. I tillegg vil pasientene bli spart for unødige bivirkninger og terapivikt.

### Konklusjon

I dagens kliniske praksis gjøres farmakogenetisk testing bare for et fåtall medikamenter i Norge (de tre tiopurinene 6-merkaptopurin, tioguanin og azatioprin, som omsettes via tiopurinmetyltransferase, samt trisykliske antidepressiver, warfarin etc.), og analysene gjennomføres rutinemessig eller sporadisk ved enkelte universitetssykehus (Rikshospitalet, Haukeland universitetssykehus, St. Olavs Hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge). Vi regner med at også andre legemidler (kodein, diazepam, muskelrelaksantia, fenytoin, perorale antidiabetika, aminoglykosider, digitoksin, ciklosporin, cyklofosamid, teofyllin, klozapin og en rekke hjerte- og karmidler etc.) er potensielle kandidater for farmakogenetisk orientert legemiddelmonitorering i fremtiden. På denne basis vil flere og flere medikamentvalg og doseanbefalinger bli gjort på basis av individets genotype. Det er økende krav fra myndighetene om at et legemiddels metabolismeveier (ulike CYP-enzymmer etc.) skal angis før det markedsføres. Dette vil derfor i fremtiden i mye større grad enn hittil bli angitt, bl.a. i Felleskatalogen og på Internett (15), hvilket er en forutsetning for rasjonell bruk av farmakogenetiske analyser til å forutsi legemiddelrespons.

Vi er nå på vei inn i en ny æra med mer individuelt tilpasset farmakoterapi. Vi drøfter

et utvalg av terapiområder der CYP-genotyping kan være nyttig for å predikere medikamentell respons, men fremtiden vil helt sikkert bringe solid dokumentasjon for flere. Dette vil gjøre oss i stand til bedre å kunne identifisere det beste legemidlet for en gitt pasient og sykdomstilstand, og samtidig forutsi den mest effektive og tryggeste dosering helt fra starten av en behandling. Dette vil kunne spare pasienter for unødig lidelse og samfunnet for utgifter relatert til sykdom, produktivitetstap og behandling av legemiddelbivirkninger. Farmakologiske gentester kan være samfunnsøkonomisk lønnsomt, i tillegg kan de få betydelige medisinske konsekvenser for store pasientgrupper.

### Litteratur

1. van der Weide J, Steijns LSV. Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact on clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 722–9.
2. Spigset O. Fra konfeksjon til skreddersøm – fremtidige muligheter for individuelt tilpasset legemiddelbehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 73–6.
3. Klein TE, Chang JT, Cho MK, Easton KL, Fergerson R, Hewett M et al. Integrating genotype and phenotype information: an overview of the PharmGKB project. *Pharmacogenomics J* 2001; 1: 167–70.
4. Ensom MHH, Chang TKH, Patel P. Pharmacogenetics. The therapeutic drug monitoring of the future. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (suppl 11): 783–802.
5. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 349–55.
6. Kirchheiner J, Brösen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173–92.
7. Tanaka E. Update: genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes in humans. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 323–9.
8. Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815–50.
9. Yasar U, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254: 628–31.
10. Brockmöller J, Kirchheiner J, Meisel C, Roots I. Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics* 2000; 1 (suppl 2): 125–51.
11. Hem K-G. Økonomiske konsekvenser av sykefravær. SINTEF Unimed-rapport nr. STF78A00508/14042000. Oslo: SINTEF Unimed, 2000.
12. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2317–23.
13. Classen DC, Pestonik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 301–6.
14. Statens legemiddelverks årsrapport for bivirkninger 1999 og 2000. Oslo: Statens legemiddelverk, 1999, 2000.
15. Flockhart DA. Cytochrome P450 interaction table. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/> (20.8.2002).

○