

Det er lansert en rekke tester for å avklare genetiske forhold av betydning for pasientens legemiddelomsetning og -respons. Vil forventningene til individualisert legemiddelbehandling bli innfridd?

Skreddersydd medisin?

Forventningene til mer individualisert valg av legemiddel og dosering er store. Moderne metoder gir detaljert kunnskap om farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold, men i samspillet mellom medikament og den enkelte pasient er det mange ukjente faktorer. Terapierespons og bivirkninger er derfor fortsatt vanskelig å forutsi. Skreddersydd behandling er nesten et forslitt begrep allerede før det er en realitet.

Fire artikler i dette nummeret av Tidsskriftet omtaler ulike aspekter av fagfeltet farmakogenetikk. Olav Spigset gir en oversikt over områder hvor man har god dokumentasjon og erfaring med individualisert behandling (1). Genotyping av tiopurinmetyltransferase (TPMT) er mest nyttig når den kombineres med monitorering av de aktive metabolittene (6-tioguaninnukleotider) av azatioprin og merkaptopurin. Metabolismen er relativt oversiktlig, fordi tiopurinmetyltransferase kun omsetter disse medikamentene og fordi de øvrige omsetningsveier er godt kartlagt.

Med cytokrom P450-familiene (CYP-familiene) blir det mer komplisert. Ett CYP-enzym omsetter mange medikamenter, og ett medikament kan omsettes av null til flere CYP-enzymmer. Kombinert med induksjon og inhibisjon av CYP-ekspresjon kan metaboliseringen av et medikament være vanskelig å forutsi. Dette er illustrert i en kasuistikk hvor kombinasjonen lansoprazol og avvikende CYP2C19-genotype førte til en klinisk betydelig reduksjon i takrolimuskonsentrasjonen (2). Sannsynligvis er forklaringen at defekten i CYP2C19 ga økt konsentrasjon av lansoprazol, som igjen induserte CYP3A4, med påfølgende økt nedbrytning av takrolimus.

Farmakogenetikk har i høy grad dreid seg om metaboliserende enzymer, som påvirker farmakokinetikken. Potensialet for individualisering er enda større for genetiske varianter med konsekvens for farmakodynamikken. Således vil trolig genotyping av VKORC1 (vitamin K-epoksidreduktasekompleks) kombinert med CYP2C9 muliggjøre en bedre beregning av egnet startdosering med warfarin, som blant annet omtalt av Spigset (1). I sin artikkel om protonpumpehemmere anbefaler likeledes Odd Brørs individualisert behandling basert på genotyping av CYP2C19, måling av pH i magesekken og/eller bestemmelse av kromogranin i blod (3). Andreassen & Steen diskuterer i sin artikkel om schizofreni og farmakogenetikk kandidatgener for prediksjon av respons og bivirkninger av psykofarmaka (4). Resultatene har vært sprikende, og så langt har kun CYP-genotyping vist seg å ha praktisk nytte.

Hvilken dokumentasjon skal man kreve for nytten av farmakogenetisk basert legemiddeldosering? Dette er aktualisert av de siste funnene omkring tamoksifen i brystkreftbehandlingen. Tamoksifen omdannes blant annet av CYP2D6 til endoksifen, som sannsynligvis står for det meste av effekten. Nye studier tyder på at både effekt og bivirkninger av tamoksifen er redusert hos pasienter med genotype som gir nedsatt CYP2D6-aktivitet (5). Det er fare for ytterligere terapivikt ved samtidig bruk av CYP2D6-hemmere som venlafaksin og paroksetin, medikamenter som ikke sjelden benyttes i den aktuelle pasientgruppen (6). Dersom konklusjonene fra disse studiene blir stående, kan dette forklare manglende behandlingseffekt av tamoksifen hos en del pasienter (7). En fortsettelse av dette resonnementet tilsier at resultatene med tamoksifen ville vært bedre dersom man utelukket pasienter med nedsatt CYP2D6-aktivitet og unngikk tilleggsmedika-

sjon med CYP2D6-hemmere. Med den kunnskapen som nå foreligger, vil noen mene at det er uforvarlig å starte nye studier der brystkreftpasienter med CYP2D6-varianter risikerer å få en behandling som ikke er effektiv. Problemstillingen er ikke unik for brystkreft og tamoksifen. Den er gyldig ved en rekke sykdommer som behandles med medikamenter som allerede er veletablerte, men hvor ny kunnskap gir muligheter for å optimalisere behandlingen.

Etter hvert som omfanget og bruken av genetiske tester øker, blir det spesielt viktig hvordan disse forholdene kommuniseres til pasienten, slik Jan Frich påpeker i sin artikkel (8). Man må også sikre at informasjonen er tilgjengelig, blir forstått og blir brukt av behandlingsapparatet i nye situasjoner. Hvis en pasient for eksempel har fått påvist homozygot CYP2C9-variant i forbindelse med psykofarmakabehandling, må man ta hensyn til dette også dersom warfarinbehandling skal startes – kanskje flere år senere i en helt annen behandlingssituasjon.

Artiklene i dette nummeret av Tidsskriftet blinker ut noen områder hvor individualisering basert på farmakogenetiske undersøkelser i praksis er eller bør være innført. Utgifter ved gentester er i prinsippet engangsutgifter, og raskere terapierespons og færre bivirkninger kan gjennom et livsløp spare sykdomsutgifter så vel som pasientlidelse. Foreløpig er den prediktive verdien av undersøkelsene ofte relativt lav, men dette vil bedres med ny kunnskap og mer omfattende analyserepertoar. Innsatsen for å skreddersy behandlingen bør rettes mot medikamenter hvor grunnsykdom eller konsekvenser av behandlingssvikt eller bivirkninger er spesielt alvorlig.

Stein Bergan

stein.bergan@rikshospitalet.no

Helge Rootwelt

helge.rootwelt@rikshospitalet.no

Stein Bergan (f. 1954) er cand.pharm., dr.philos. og forsker ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet-Radiumhospitalet. Han har medisinsk-faglig ansvar for avdelingens farmakologiske rutineanalyser, inkludert de farmakogenetiske, og er prosjektleder for forskningsprosjektet Individuell immunmodulering.

Helge Rootwelt (f. 1959) er spesialist i medisinsk biokjemi, dr.med. og overlege ved Avdeling for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, med ansvar for avdelingens genetiske rutineanalyser.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Spigset O. Skreddersydd behandling – hvor nær målet er vi? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2390–6.
- Homma M, Itagaki F, Yuzawa K et al. Effects of lansoprazol and rabeprazole on tacrolimus blood concentration: case of a renal transplant recipient with CYP2C19 gene mutation. Transplantation 2002; 73: 303–4.
- Brørs O. Dosering av protonpumpehemmere. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2397–9.
- Andreassen OA, Steen VM. Farmakogenetikk og skreddersydd behandling ved schizofreni. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2400–2.
- Goetz MP, Rae JM, Suman VJ et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. J Clin Oncol 2005; 23: 9312–8.
- Jin Y, Desta Z, Stearns V et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 30–9.
- Lønning PE. Aromatasehemmere i behandling av brystkreft. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 723–8.
- Frich JC. Hvilken plass har pasientens familiehistorie i morgendagens medisin? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2404–5.