

Folke Sjöqvist, professor emeritus, avdelningen för klinisk farmakologi, Huddinge Universitetssjukhus

## Gentest finslipar läkemedelsdoseringen

I detta nummer av Läkartidningen redovisar Lisa Kurland och medarbetare i Uppsala sina preliminära erfarenheter av att försöka förutsäga den antihypertensiva effekten av AT<sub>1</sub>-receptorantagonisten irbesartan utifrån patientens RAAS-genotyp (renin-angiotensinsystemet). De rapporterar att den mest uttalade blodtryckssänkningen noterades hos patienter med den så kallade ACE I/I-genotypen. Observationerna beskrivs mot bakgrund av en summarisk översikt över framstegen inom den moderna farmakogenetiken. Detta ämnesområde har nyligen diskuterats i andra artiklar i Läkartidningen [1, 2].

Farmakogenetisk forskning befinner sig i en snabb utveckling, och det finns redan fyra internationella tidskrifter i ämnet. Man hyser stora förhoppningar om att med farmakogenetiska metoder i framtiden kunna skraddarsy behandlingen med läkemedel [3]. Det gäller såväl läkemedelsval som läkemedelsdosering. En tredje förhoppning är att de nya kunskaperna om det mänskliga genomet skall leda till utveckling av läkemedel som direkt påverkar specifika geners funktion och därmed olika sjukdomar.

Det är emellertid lång väg från en molekylärbiolegisk kartläggning av genomet till förståelse av olika »läkemedelsgeners« funktion och deras betydelse för rationell farmakoterapi [4]. Till detta kommer dels det faktum att de flesta sjukdomar och de flesta läkemedels kinetik och receptoreffekter är polygent styrda, dels problemen med läkemedelsinteraktioner.

### Att relatera genotyp till fenotyp en stor utmaning

David Weatherall, koordinator för WHO:s aktuella publikation Genomics and World Health, framhöll nyligen i BMJ [5] att den stora utmaningen för den kliniska forskningen nu är att relatera genotyp till fenotyp. Erfarenheter från studier av till synes enkla monogena sjukdomar såsom talassemi talar för att en framgångsrik klinisk applicering av den nya kunskapen om genomet kan dröja mycket lång tid när det gäller vanliga polygena sjukdomar [5].

Farmakogenetiken har hunnit längst inom området läkemedelsmetabolism. Redan 1970 förelästes om acetyleringspolymorfismen under grundkursen i medicin. Vid polymorfism (monogen ärftlighet) finns distinkta subpopulationer (fenotyper) i befolkningen som kan »diagnostiseras« med markörläkemedel. Man fastställer fenotypen genom att mäta kvoten mellan moderförening och huvudmetabolit i urin eller blod.

Bestämning av acetyleringsfenotyp i samband med tuberkulosbehandling med isoniazid började användas i Sverige på

### SAMMANFATTAT

Farmakogenetiska metoder för rationellt läkemedelsval och individuell läkemedelsdosering är under snabb utveckling.

I de fall då läkemedlets metabolism och effekter är nära kopplade till varandra och då metabolismen är monogent kontrollerad kan man redan nu ha glädje av att känna patientens läkemedelsmetabola fenotyper och genotyper.

Kliniska observationer talar för att fenotyper eller genotypbestämning av aktiviteten hos enzymerna cytokrom P450 2D6 och 2C9 samt tiopurinmetyltransferas (TPMT) är av värde för att undvika koncentrationsberoende biverkningar av respektive neuroleptika, warfarin och azatioprin (merkaptopurin).

Vi är på väg mot en läkemedelsbehandling som är specifik för genetiskt identifierbara subpopulationer.

Se även artikeln på sidan 600 i detta nummer.

specifika indikationer under 1970-talet. Upptäckterna av olika polymorfismer i cytokrom P450-systemet är 20 år gamla, men bestämning av hydroxyleringsfenotyp är fortfarande ovanlig inom kliniken. Detta sammanhänger med tre förhållanden: svårigheten att genomföra fenotypbestämning under pågående läkemedelsbehandling (vilket ofta kräver utsättning av läkemedlet), bristen på enkla genotypningsmetoder som predicerar fenotypen och, slutligen, bristfälliga studier av sambandet mellan fenotyp och klinisk effekt. Den tekniska utvecklingen har nu, som Kurland och medarbetare påpekat, börjat undanröja det andra hindret.

Nya metoder är vidare på väg att med en enda »cocktail« innehållande subterapeutiska doser av flera markörläkemedel samtidigt bestämma de fem viktigaste hydroxyleringsfenotyperna [Magnus Christensen och medarbetare, opublicerade data, 2003]. Ett sådant test ger information om aktiviteten i



*Vikten av att använda prediktiva farmakogenetiska test är särskilt stor när effekten av läkemedlet eller dess biverkningar är svåra att bedöma kliniskt och när läkemedlets terapeutiska bredd är liten.*

enzymerna CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4. Slutligen har nyligen ett antal kliniska studier publicerats som klart visar att genotypbestämning av patienters läkemedelsmetabola förmåga i vissa fall kan bidra till att koncentrationsberoende läkemedelsbiverkningar bemästras.

### Blödningskomplikationer ett exempel

Ett intressant exempel är genotypbestämning av CYP2C9-aktivitet för att minska risken för blödningskomplikationer vid behandling med warfarin. Förutom den av Kurland citerade studien av Aithal och medarbetare har en amerikansk [6] och en svensk-italiensk [7] studie bekräftat att vissa mutationer i CYP2C9-genen gör att metabolismen av S-warfarin blir långsammare än normalt. Med genotypning kan man nu identifiera vissa av de riskpatienter som skall ges lägre doser och intensivare övervakning. Genotypbestämning av CYP2D6-aktivitet tycks kunna förutsäga risken för vissa biverkningar av antidepressiva och särskilt neuroleptika [8]. Vetskapen om att patienter tillhör en extrem genotyp, ultrasnabb respektive långsam metaboliserare, gör att läkaren kan undvika subterapeutisk respektive supratherapeutisk dosering av neuroleptika [9]. Prospektiva studier är emellertid viktiga inom detta nya område av farmakogenetiken.

Slutligen finns nu lång erfarenhet i USA av fenotypbestämning av aktiviteten hos enzymet TPMT (tiopurinmetyltransferas), som inaktiverar 6-merkaptopurin [10]. Här finns övertygande dokumentation för att homozygoter med låg enzymaktivitet löper stor risk för letala blodskador vid normaldosering av azatioprin och merkaptopurin samt att även heterozygoter utgör en riskgrupp. Detta farmakogenetiska test har nu börjat utnyttjas profylaktiskt i svensk sjukvård.

### Den klassiska farmakogenetiken utvecklas snabbt

Vikten av att använda prediktiva farmakogenetiska test är särskilt stor när effekten av läkemedlet eller dess biverkningar är svåra att bedöma kliniskt och när läkemedlets terapeutiska bredd är liten. Situationen är annorlunda när det gäller blodtrycksmediciner, där effekten lätt kan mätas av varje läkare. Här ser jag den kliniska forskningen som den viktigaste indikationen för genotypbestämning.

Den klassiska farmakogenetiken utvecklas nu snabbt avseende såväl andra läkemedelsmetaboliserande enzymer som olika transportproteiner involverade i läkemedels biliära och renala utsöndring samt i distributionen över blod-hjärnbarriären. Preliminära data talar för att det även finns kliniskt vik-

tiga polymorfismer i transportproteinet P-glykoprotein som hindrar vissa läkemedel att absorberas i tarmen.

Utvecklingen av receptorfarmakogenetiken är hittills något mindre imponerande ur klinisk synvinkel, trots att ett paradigmexempel på farmakodynamisk polymorfism publicerades redan år 1970, nämligen warfarinresistens [11]. Inom detta område kan vi emellertid förvänta oss en snabb utveckling. Försöken i Uppsala att använda farmakogenetisk metodik för att analysera variationen patienter emellan i ett antihypertensivt läkemedels effekter är därför av stort intresse.

I framtiden måste gamla begrepp som terapiresistens rensas ut och ersättas med farmakogenetiska förklaringsmodeller. Vi är på väg mot ett paradigmskifte från populationsbehandling till en behandling som är specifik för genetiskt identifierbara subpopulationer [12, 13]. Samtidigt måste vi

komma ihåg att flertalet av de patienter som svarar på ett läkemedel kan behandlas med de standarddoser som fastställts i kliniska prövningar.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

1. Fredholm B, Sjöqvist F. Farmakologin i början av nytt millennium. Större sortiment och individuell dosering av läkemedel på väg. Läkartidningen 2001;98:534-9.
2. Rane A. Kartläggning av det mänskliga genomet bara början. Utvecklingen av farmakogenomiken nästa stora steg. Läkartidningen 2001;98:3502-4.
3. Alván G, Bertilsson L, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Moving toward genetic profiling in patient care: the scope and rationale of pharmacogenetic/ecogenetic investigation. Drug Metab Dispos 2001;29:580-5.
4. Evans WE, Relling M. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. Science 1999;286:487-91.
5. Weatherall DJ. Science, medicine, and the future. Single gene disorders of complex traits: lessons from the thalassaemias and other monogenic diseases. BMJ 2000;321:1117-20.
6. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin treatment. JAMA 2002;287:1690-5.
7. Scordo MG, Pengo V, Spina E, Dahl ML, Gusella M, Padriani R. Influence of cytochrome P450s 2C9 and 2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. Clin Pharmacol Ther 2002;72:702-10.
8. Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: Clinical relevance with focus on psychotropic drugs. Br J Clin Pharmacol 2001;53:111-22.
9. Chou WH, Yan FX, De Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6. Polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. J Clin Psychopharmacol 2000;20:246-51.
10. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am J Hum Genet 1980;32:651-62.
11. O'Reilly RA. The second reported kindred with hereditary resistance to oral anticoagulant drugs. N Engl J Med 1970;282:1448-51.
12. Ingelman-Sundberg M, Oscarsson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. Trends Pharmacol Sci 1999;20:342-9.
13. Kirchheiner J, Brösen K, Dahl ML, Gram L, 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.