

- oxidative phosphorylation subunits, not detected by haplogroup analysis, affects human longevity and is population specific. *Aging Cell* 2014;13:401-7.
19. Mengel-From J, Thinggaard M, Dalgård C et al. Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood cells declines with age and is associated with general health among elderly. *Hum Genet* 2014;133:1149-59.
  20. Müezziner A, Zaineddin AK, Brenner H et al. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. *Ageing Res Rev* 2013;12:509-19.
  21. Benetos A, Kark JD, Susse E et al. Tracking and fixed ranking of leukocyte telomere length across the adult life course. *Aging Cell* 2013;12:615-21.
  22. Kuningas M, Estrada K, Hsu YH et al. Large common deletions associate with mortality at old age. *Hum Mol Genet* 2011;20:4290-6.
  23. Glessner JT, Smith AV, Panossian S et al. Copy number variations in alternative splicing gene networks impact lifespan. *PLoS one* 2013;8:e53846.
  24. Huidobro C, Fernandez AF, Fraga MF. Aging epigenetics: causes and consequences. *Mol Aspects Med* 2013;34:765-81.
  25. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 2013;14:R115.
  26. Tan Q, Christiansen L, Brasch-Andersen C et al. Retrospective analysis of main and interaction effects in genetic association studies of human complex traits. *BMC Genet* 2007;16:70.
  27. Nygaard M, Lindahl-Jacobsen R, Soerensen M et al. Birth cohort differences in the prevalence of longevity-associated variants in APOE and FOXO3A in Danish long-lived individuals. *Exp Gerontol* 2014;57C:41-6.
  28. Christensen K, Thinggaard M, Oksuzyan A et al. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *Lancet* 2013;382:1507-13.
  29. Sebastiani P, Riva A, Montano M et al. Whole genome sequences of a male and female supercentenarian, ages greater than 114 years. *Front Genet* 2011;2:90.
  30. Han J, Ryu S, Moskowitz DM et al. Discovery of novel non-synonymous SNP variants in 988 candidate genes from 6 centenarians by target capture and next-generation sequencing. *Mech Ageing Dev* 2013;134:478-85.

## Genomet og farmakologien

Kim Brøsen<sup>1</sup> & Per Damkier<sup>2</sup>

Farmakogenetik er den klassiske betegnelse for studier af betydningen af arvelige faktorer for virkningerne af lægemidler, og ordet stammer fra slutningen af 1950'erne. Den næste æra blev indledt i midten af 1970'erne med opdagelsen af, at oxidationen af lægemidlerne spartein og debrisoquin udviser en genetisk polymorfi [1], som i dag betegnes cytokrom P450 (CYP)2D6-polymorfien. Afslutningen af det humane genom-projekt indvarslede en tredje og helt anderledes æra i farmakogenetikken, som har været præget af stor optimisme og vilje til at skræddersy medicinske beslutninger på basis af gentest, så de passer til

den enkelte patients behov. Det afspejler sig i flere offentligt tilgængelige databaser som for eksempel Pharmacogenomics Research Network ([www.pgrn.org](http://www.pgrn.org)) og PharmGKB ([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)). Ulemperne ved genotypebestemmelse består i, at vores forståelse af betydningen af andre årsager til variation, især epigenetiske forandringer i genprodukter, endnu er begrænset. Den kliniske evidens bygger ofte på retrospektive associationsstudier, som er svære at reproducere, og egentlige randomiserede forsøg er i praksis meget vanskelige at udføre inden for dette område [2, 3]. Det antiretrovirale lægemiddel abacavir må ikke benyttes til bærere af *HLA-B\*5701*-allelen, da der hos disse patienter med stor sandsynlighed udvikles en alvorlig overfølsomhedsreaktion [4]. Ovenstående gælder den klassiske farmakogenetik, som bygger på kimcellemutationer, der nedarves fra forældrene. Anderledes stiller sagen sig med somatiske mutationer, som i mange tilfælde er sygdomsfremkaldende. Det har især inden for det hæmatologiske og onkologiske område vist sig, at diagnostik og valg af terapi, f.eks. behandling med tyrosinkinasehæmmere ved kronisk myeloid leukæmi [5], kan foretages meget mere præcist og målrettet ved subclassificering af sygdomme på basis af somatiske mutationer [6].

### STATUSARTIKEL

1) Institut for Sundheds-tjenesteforskning, Klinisk Farmakologi, Syddansk Universitet  
2) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V06140350

### ! FAKTABOKS

Der er enkeltnukleotidpolymorfier i cytokrom P450 (CYP)-2C9-genet *CYP2C9* samt *CYP2C19*, *CYP2D6* og *CYP3A5*, som er gode og velvaliderede biomarkører for de tilhørende CYP-enzymmer.

Rutinemæssig genotypebestemmelse før behandling med warfarin (*CYP2C9*), clopidogrel (*CYP2C19*), tamoxifen (*CYP2D6*) eller tacrolimus (*CYP3A5*) anbefales ikke.

Thiopurin S-methyltransferase-geno- eller fænotypebestemmelse før behandling med azathioprin især til børn benyttes mange steder i verden.

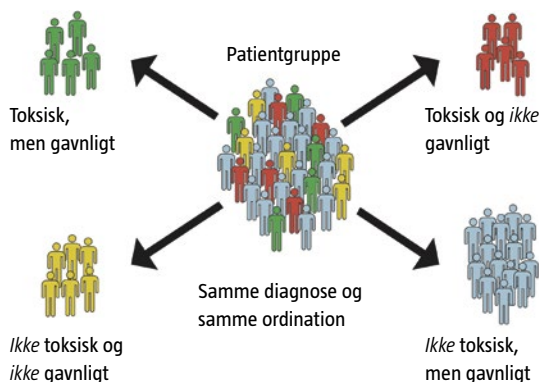
Abacavir må ikke benyttes til patienter, som er bærere af *HLA-B\*5701*-allelen.

Carbamazepin frarådes til patienter, som er af asiatisk oprindelse og bærere af *HLA-B\*1502*.

### CYTOKROM P450-ENZYSYSTEMET

Omkring halvdelen af alle lægemidler oxideres af CYP [7], og den farmakogenetiske udforskning af

Mulige udfald, når en gruppe patienter med samme sygdom behandles med samme dosis af samme lægemiddel.



CYP-systemet har i snart 40 år været drevet af en forestilling om, at genvarianter i et enkelt CYP-gen på meget afgørende vis kan ændre farmakokinetikken og dermed virkningen af et lægemiddel. Utallige kausistiske meddelelser [8] illustrerer, at for enkelte patienter kan dette sagtens være tilfældet. For det store flertal af patienter er genotypebestemmelse dog ikke særlig velegnet til forudsigelse af valg af præparat og dosis. Det skyldes flere forhold. For det første varierer CYP-aktiviteten også som følge af værts- og miljøfaktorer, hvortil kommer, at biotransformationen af de fleste lægemidler katalyseres af flere CYP eller andre enzymer, eller eliminationen foregår ved nonenzymatisk udskillelse af den uforandrede form. Betydningen af epigenetiske faktorer for variationen i enzymaktiviteten af det enkelte CYP er endnu dårligt belyst [9]. Transportproteiner styrer ofte lægemidlers fordeling, og hertil kommer, at bindingen til molekyllære mål i form af receptorer, ionkanaler, enzymer eller transportere af proteinstruktur samlet set bidrager til den inter- og intraindividuelle variation af de samme genetiske og nongenetiske årsager, som gælder for CYP-enzymet.

CYP1A2 og CYP3A4 er to vigtige enzymer med betydelig variation, hvor tvillingestudier har vist, at heritabiliteten er henholdsvis ca. 70% og 85% [10, 11], men enzymaktiviteterne udviser ikke genetisk polymorfi. Begge enzymer kan inhiberes og induceres, og der er desuden betydelige kønsforskelle i aktiviteten [12]. Kendte varianter i CYP1A2 og CYP3A4 er dårlige biomarkører for enzymaktiviteterne, og genotypebestemmelse spiller ingen rolle i klinisk praksis. CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 er tre polymorft udtrykte CYP, som tilsammen oxiderer ca. 40% af alle lægemidler [7]. Deres aktiviteter er bimodalt fordelt i befolkningen, og der kan følgelig adskilles to fænotyper: hurtige omdannere og langsomme omdannere, som ikke udtrykker enzymerne. Blandt kaukasider er der ca. 3% langsomme omdannere via CYP2C9- og CYP2C19-nedbrydningsvejene, mens

hyppigheden er 7-9% for CYP2D6. For både CYP2C19 og CYP2D6 er der beskrevet genvarianter, som medfører ultrahurtig metabolisme [13]. Der er udviklet genotypetest, som især er velegnede til identificering af langsomme omdannere, men mindre egnede til prædiktering af CYP-aktiviteten hos hurtige omdannere. Alle tre enzymer kan hæmmes af potente inhibitorer og undertiden i en sådan grad, at en hurtig omdanner skifter fænotype til en langsom omdanner [14], hvilket yderligere mindsker anvendeligheden af genotypebestemmelse.

### CYP2C9, VKORC1 OG WARFARIN

Warfarins aktive enantiomer, S-warfarin, metaboliseres af CYP2C9. Warfarins antikoagulerende virkning skyldes hæmning af K-vitaminepoxidreduktase (VKORC1), og en bestemt enkelt nukleotidpolymorfi i VKORC1 medfører øget følsomhed for warfarin. Genomiske varianter i CYP2C9 og VKORC1 kan samlet forklare omkring 35-40% af variationen i den nødvendige warfarindosis, og dette kan yderligere øges til 50-60%, hvis man tager højde for en række demografiske patientvariable [15]. Den mest udbredte og bedst dokumenterede algoritme til dosering af warfarin finder man på [www.WarfarinDosing.org](http://www.WarfarinDosing.org). Der er i 2013 offentliggjort to randomiserede interventionsstudier, hvor genotypebestemmelse af CYP2C9 og VKORC1 versus sædvanlig kontrol af international normaliseret ratio og ingen genotypebestemmelse er sammenlignet hos patienter, som skulle påbegynde warfarinbehandling [16, 17]. Studierne viste ingen forskel med hensyn til kliniske hændelser, og det er endnu ikke afgjort, om en strategi med genotypevejet warfarindosering har virkning på patientnære effektmål.

### CYP2C19 OG CLOPIDOGREL

Clopidogrel er et *prodrug*, som primært via CYP2C19 metaboliseres til den aktive metabolit, der fungerer som en irreversibel adenosindifosfatreceptorantagonist på trombocytoverfladen. Metaanalyser af retrospektive associationsstudier har vist, at risikoen for stenttrombose efter perkutan koronarintervention er øget med en faktor 2-4 hos langsomme omdannere, hvorimod andre kliniske endepunkter som kardiovaskulær død eller akut myokardieinfarkt ikke, eller kun i mindre omfang, synes at være ændret [18, 19].

### CYP2D6 OG TAMOXIFEN

Tamoxifen metaboliseres af CYP2D6 til den væsentligt mere potente og effektive 4-hydroxymetabolit. Hypotesen er, at langsomme omdannere har nedsat virkning af tamoxifen sammenlignet med hurtige omdannere, og dette har været studeret retrospektivt i

mange større, klinisk kontrollerede interventionsstudier, hvor post hoc-bestemte *CYP2D6*-genotyper er blevet sammenholdt med recidivfrekvensen. De bedste metaanalyser på området tyder dog på, at en eventuel effekt i væsentligst omfang vil være relevant for homozygote, langsomme omdannere, hvor recidivrisikoen synes at være moderat forøget [20, 21] i forhold til hos hurtige omdannere. Den amerikanske Federal Drug Administration (FDA) anbefaler et andet behandlingsvalg hos patienter, som er kendte *CYP2D6*-langsomme omdannere, og der er generelt enighed om, at man bør undgå samtidig behandling med andre lægemidler, som er effektive hæmmere af *CYP2D6* – specielt antidepressiva som paroxetin, fluoxetin og duloxetin.

### CYP3A5 OG TACROLIMUS

*CYP3A5* er et polymorft enzym, som kun udtrykkes hos homo- og heterozygote for vildtype-allelen \*1, hvilket udgør 5-15% blandt kaukasider, 30% blandt asiater og 70% blandt afrikanere [22]. Den hyppigt forekommende ikkesynonyme enkeltnukleotidpolymorfi, *CYP3A5*\*3, resulterer i manglende dannelse af *CYP3A5* hos de fleste danskere. Tacrolimus nedbrydes af *CYP3A5*, og patienter, der udtrykker *CYP3A5* (bærere af *CYP3A5*\*1), skal behandles med højere doser af tacrolimus end homozygote *CYP3A5*\*3/\*3 for at opnå den terapeutiske dalværdi af tacrolimus fuldblod [22]. Lignende studier har vist, at det samme farmakokinetiske forhold gør sig gældende hos hjerte-, lever- og lungetransplanterede patienter. Der er til dato publiceret et enkelt randomiseret studie med 280 patienter vedrørende *CYP3A5*-genotypebestemmelse som vejledning for valg af startdosis af tacrolimus hos nyretransplanterede patienter [23]. Studiet viste, at der med hensyn til hårde kliniske endepunkter (overlevelse af patienter og transplantater) ikke var nogen forskel imellem de to grupper.

### THIOPURINMETHYLTRANSFERASE OG AZATHIOPRIN

Thiopurinmethyltransferase (TPMT)-genotypebestemmelse særligt af børn er rutine mange steder i verden i forbindelse med initiering af azathioprinbehandling for at undgå myelosuppression. Nogle steder udføres der også fænotypetest med bestemmelse af TPMT-aktiviteten i erythrocytter [2, 24].

### LÆGEMIDDELMEMBRANTRANSPORTPROTEINER

Både adenosintrifosfatbindingscassette (ABC)-membrantransportproteiner (transportere), hvoraf den vigtigste er ABCB1-transporteren eller P-glykoprotein og *solute carrier* (SLC)-membrantransporterne er underlagt genetisk kontrol, men kan samtidig påvirkes af miljøfaktorer, bl.a. lægemiddelinteraktioner. Begge

forhold har betydning for den intracellulære koncentration og dermed virkningen af lægemidler [25].

### ORGANISK KATIONSTRANSPORTER 1 (OCT1 ELLER SLC22A1) OG METFORMIN

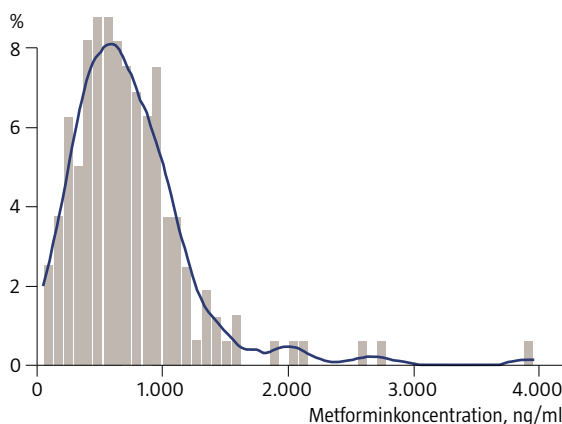
Metformin er en kation ved fysiologisk pH, og stoffets absorption over tarmepitelet, fordelingen til leveren og udskillelsen med galden og gennem nyrene afhænger af kationstransportere, som tilhører SLC-familien [26]. Genetiske variationer i kationstransporterne bevirker interindividuelle variationer i metformins farmakokinetik og kliniske virkninger. OCT1 transporterer metformin fra blodet og ind i hepatocytterne, og der er beskrevet genvarianter i *SLC22A1*, som medfører nedsat OCT1-transportaktivitet [26]. Blandt 159 danske patienter, der havde type 2-diabetes mellitus og blev behandlet med 1 g metformin hver 12. time, faldt den gennemsnitlige dalværdi (Figur 1) i plasma med antallet af nonfunktionsalleler i *SLC22A1* [27], men den kliniske betydning heraf er uklar. Genotypebestemmelse før behandling med metformin kan endnu ikke anbefales.

### SLCO1B1 OG SIMVASTATIN

Influxmembrantransporteren *SLCO1B1* transporterer flere statiner ind i hepatocytterne. Dette gælder især simvastatin og i noget omfang atorvastatin, men f.eks. ikke rosuvastatin eller pravastatin. Risikoen for myopati er særligt høj hos patienter med genvarianter i *SLCO1B1*, som koder for lav aktivitet af transporteren. Associationen er dog kun af klinisk prædiktiv værdi ved ret høje simvastatindoser (40-80 mg), hvor

FIGUR 1

Den gennemsnitlige dalværdi af metforminkoncentrationen i plasma (gennemsnit af tre målinger) under *steady state* ved behandling med metformin 1 g to gange dagligt hos 159 danske patienter med type 2-diabetes mellitus [27].



risikoen øges med en faktor 3-5 for hver allel med nedsat aktivitet, som patienten er bærer af [2, 28].

### REGULATORISKE ASPEKTER AF FARMAKOGENETIK

Det er i dag standard, at alle nye lægemiddelkandidater undersøges detaljeret for mulige farmakogenetiske parametre af betydning, især foretages der in vitro-studier af betydningen af polymorft udtrykte enzymer og transportere. Det er rutine, at biobankmateriale indsamles fra patienter og raske forsøgspersoner i kliniske fase I-, II- og III-studier for senere at blive genstand for omfattende analyser af genetiske varianter i enzymer, transportere og biologiske *targets*. European Medicines Agency (EMA) har udarbejdet kliniske retningslinjer for farmakogenetiske undersøgelser ved udvikling nye lægemidler [29]. FDA har anmærkninger for 164 lægemidler som refererer til farmakogenetiske markører for sikkerhed eller styrke [30]. I kun to tilfælde er der en egentlig myndighedspåtegning: abacavir og *HLA-B\*5701* samt carbamazepin og *HLA-B\*1502* hos patienter af asiatisk oprindelse.

### KONKLUSION

Det er den klassiske farmakogenetikens fortjeneste, at individualiseret eller skræddersyet medicin er blevet sat på landkortet. I sig selv har udforskningen af genomet i farmakologien resulteret i en langt bedre forståelse for lægemidlers transport- og biotransformationsveje, hvilket især har vist sig at være betydningsfuldt til forudsigelse af lægemiddelinteraktioner. Den kliniske brug af farmakogenetiske test er begrænset både p.t. og i nær fremtid.

**KORRESPONDANCE:** Kim Brøsen, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Klinisk Farmakologi, Syddansk Universitet, J.B. Winsløvsvej 19, 5000 Odense C. E-mail: kbrosen@health.sdu.dk

Nedenstående referenceliste består hovedsageligt af nyere oversigtsartikler og metaanalyser, hvori den originale litteratur er mere udførligt omtalt.

**ANTAGET:** 18. september 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Brøsen K. Individuelle variationer i lægemidlers oksidative metabolisme. *Ugeskr Læger* 1984;13:955-9.
2. Pirmohammed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2014;15:15.1-15.22.
3. Carr FC, Alfirevic A, Pirmohammed M. Pharmacogenomics: current state-of-the-art. *Genes (Basel)* 2014;5:430-43.
4. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. PREDICT-1 Study Team *HLA-B\*5701* screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.
5. Nielsen FC, Borregaard N. Farmakogenetik og skræddersyet medicinsk behandling. *Ugeskr Læger* 2009;171:790-4.
6. Lassen U, Nielsen FC. Genomet og kræftsygdommene. *Ugeskr Læger* 2014;176:V07140419.
7. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K et al. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008;392:1093-108.
8. Petersen P, Brøsen K. Svær nortriptylinforgiftning hos langsom omdanner af sparteintypen. *Ugeskr Læger* 1991;153:443-4.
9. Zanger UM, Klein K, Thomas M et al. Genetics, epigenetics and regulation of drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:258-61.
10. Rasmussen BB, Brix TH, Kyvik KO et al. The interindividual differences in the

- 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics* 2002;12:473-8.
11. Penno MB, Dvorchik BH, Vesell ES. Genetic variation in rates of antipyrine metabolite formation: a study in uninduced twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:5193-6.
12. Brøsen K. Kønsforskelle i farmakologien. *Ugeskr Læger* 2007;169:2408-11.
13. Sim SC, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects. *Pharmacogenomics* 2013;13:1-11.
14. Brøsen K, Gram LF, Kragh-Sørensen P. Extremely slow metabolism of amitriptyline but normal metabolism of imipramine and desipramine in an extensive metabolizer of sparteine, debrisoquine and mephenytoin. *Ther Drug Monit* 1991;13:177-82.
15. Jorgensen AL, FitzGerald RJ, Oyee J et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e44064.
16. Kimmel SE, French B, Kasner SE et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013;369:2283-93.
17. Pirmohammed M, Burnside G, Eriksson N et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;369:2294-303.
18. Mao L, Jian C, Changzhi L et al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:517-27.
19. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:317-23.
20. Province MA, Goetz MP, Brauch H et al. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:216-27.
21. Cronin-Fenton DP, Damkier P, Lash TL. Metabolism and transport of tamoxifen in relation to its effectiveness: new perspectives on an ongoing controversy. *Future Oncol* 2014;10:107-22.
22. Hesselink DS, Bouamas R, Elens L et al. The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:123-39.
23. Thervet E, Lorient MA, Barbier S et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:721-6.
24. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:387-91.
25. Yoshida K, Maeda K, Sugiyama Y. Hepatic and intestinal drug transporters: prediction of pharmacokinetic effects caused by drug-drug interactions and genetic polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013;53:581-612.
26. Gong L, Goswami S, Giacomini KM et al. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22:820-7.
27. Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H et al. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:837-50.
28. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:112-7.
29. Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products EMA/CHMP/37646/2009. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (13. jun 2014).
30. [www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm](http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm) (26. sep 2014).